

COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)

Recommandation finale au sujet du nivolumab (Opdivo) dans le traitement du lymphome de Hodgkin classique

Médicament	Nivolumab (Opdivo)
Critère de remboursement demandé	Le nivolumab est indiqué dans le traitement des patients présentant un lymphome de Hodgkin classique (IHc) qui récidive ou progresse après une greffe autologue de cellules souches (GACS) et un traitement composé de brentuximab védotine (BV), ou après trois traitements systémiques ou plus, incluant une GACS.
Demandeur	Bristol-Myers Squibb
Fabricant	Bristol-Myers Squibb
Date de l'avis de conformité	Le 10 novembre 2017
Date de présentation de la demande	Le 29 septembre 2017
Parution de la recommandation initiale	Le 2 mars 2018
Parution de la recommandation finale	Le 3 mai 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

La présente recommandation finale du Comité d'experts en examen du PPEA (CEEP) repose sur un nouvel examen de la recommandation initiale et sur les commentaires d'intervenants admissibles. La présente recommandation finale remplace la recommandation initiale émise par le CEEP.

Cout du médicament	
Cout approximatif du médicament par patient, par mois (28 jours) : Prix indiqué Nivolumab : 782,22 \$ par flacon de 40 mg ou 1 955,56 \$ par flacon de 100 mg. * Note : Les couts sont calculés sur la base d'un poids moyen de 70 kg et d'une surface corporelle de 1,7 m ² .	Cout du nivolumab : 8 213,35 \$ par période de 28 jours

Recommandation du CEEP	
	<p>Le CEEP recommande le remboursement conditionnel du nivolumab (Opdivo) chez les patients présentant un lymphome de Hodgkin classique (IHc) qui récidive ou progresse après une greffe autologue de cellules souches (GACS) et un traitement composé de brentuximab védotine (BV), et ce, uniquement s'il y a :</p> <ul style="list-style-type: none"> • amélioration du rapport cout/efficacité à un niveau acceptable. <p>Si la condition susmentionnée ne peut être satisfaite, le CEEP ne recommande pas le remboursement du nivolumab. Le traitement devra être maintenu sauf s'il y a progression confirmée de la maladie ou présence d'effets toxiques inacceptables.</p> <p>Le CEEP formule cette recommandation, car il est convaincu que le nivolumab offre un bénéfice clinique net chez les patients qui rechutent ou dont la maladie progresse après une GACS suivie d'un traitement de BV, sur la base de taux de rémission complète chez une population lourdement traitée déjà, un schéma de nocivité avantageux, la possibilité d'améliorer la qualité de vie (QDV) et un besoin important d'options thérapeutiques pour cette petite population de patients confrontés à plusieurs rechutes de la maladie. Toutefois, il reconnaît que, puisque les plans d'étude des essais cliniques disponibles ne sont ni randomisés ni comparatifs, il existe un degré d'incertitude considérable en ce qui a trait à l'ampleur du bénéfice clinique du nivolumab en comparaison d'autres traitements.</p> <p>Le CEEP ne recommande pas le remboursement du nivolumab chez les patients ayant un IHc qui récidive ou progresse après trois traitements systémiques ou plus, dont une GACS, et qui sont admissibles au BV.</p> <p>Le Comité formule cette recommandation parce qu'il n'est pas convaincu que le nivolumab offre un bénéfice clinique net chez les patients atteints d'un IHc qui récidive ou progresse après trois traitements systémiques ou plus, dont une GACS. Le CEEP est certain que le nivolumab produit une réponse tumorale, mais il est incapable de déterminer comment celui-ci se compare aux autres options thérapeutiques (comme le BV) étant donné le manque de données comparatives et de résultats à long terme importants pour les patients, comme la survie globale (SG), la survie sans progression (SSP), le taux de réponse objective (TRO) et la QDV. Étant donné que le BV est disponible, le CEEP hésite à considérer le nivolumab comme solution à un besoin qui n'aurait pas de traitement et il suit avec intérêt les essais de phase III en cours chez cette population.</p> <p>Le CEEP est convaincu que le nivolumab est en phase avec les attentes des patients dans le cas des patients qui rechutent ou dont la maladie progresse après (1) une GACS suivie d'un traitement de BV ou (2) une GACS non suivie d'un traitement de BV, car ces</p>

	<p>patients ont un besoin réel d'options thérapeutiques plus efficaces assorties d'effets secondaires tolérables.</p> <p>Toutefois, le Comité conclut que le nivolumab, au prix indiqué, n'offre pas un rapport cout/efficacité avantageux par comparaison avec les options de traitements offertes. Il note qu'il existe un degré d'incertitude considérable quant aux estimations du rapport cout/efficacité, car l'évaluation économique soumise manque de données comparatives directes ou indirectes fiables sur l'efficacité.</p>
<p>Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes</p>	<p>Négociations sur le prix pour améliorer le rapport cout/efficacité</p> <p>Étant donné que le CEEP est convaincu que le nivolumab offre un bénéfice clinique net pour les patients présentant un IHc qui récidive ou progresse après une GACS et un traitement de BV subséquent, les autorités compétentes pourraient considérer des arrangements en matière de prix pour amener le rapport cout/efficacité du nivolumab à un niveau acceptable. Le cout du nivolumab est élevé et le cout des médicaments est un facteur déterminant dans les estimations des rapports cout/efficacité différentiels. Par conséquent, pour compenser le degré d'incertitude considérable des estimations de l'effet clinique, le CEEP conclut qu'une réduction substantielle du prix du médicament serait nécessaire pour amener le rapport cout/efficacité à un niveau acceptable.</p> <p>Utilisation des ressources et faisabilité de l'adoption</p> <p>Le CEEP a examiné la possibilité que le nivolumab soit utilisé dans d'autres indications étant donné le manque d'options thérapeutiques efficaces pour les patients qui ne sont pas admissibles à une GACS et qui n'ont pas accès à un traitement composé de BV. Le remboursement du traitement composé de BV chez les patients pour qui la GACS n'est pas appropriée en raison de l'âge, d'affections comorbides ou d'une insensibilité au traitement de sauvetage n'est pas uniforme dans l'ensemble du Canada et entraîne des différences significatives de traitement chez ce sous-groupe de patients dans la plupart des provinces. Cependant, la question du recours au nivolumab pour les patients qui ne sont pas admissibles à la GACS et qui n'ont pas été traités par le BV déborde du cadre de la présente analyse. Par conséquent, il serait nécessaire qu'une demande distincte d'examen du nivolumab pour les patients qui ne sont pas admissibles à une GACS et qui n'ont pas été traités par le BV soit adressée au PPEA.</p> <p>Possibilité de généraliser les résultats aux patients qui rechutent ou dont la maladie progresse après une GACS et qui ne sont pas admissibles au BV</p> <p>Le CEEP estime qu'il est raisonnable de généraliser les résultats de l'essai clinique CHECKMATE-205 aux patients ayant un IHc qui récidive ou progresse après trois traitements systémiques ou plus, dont une GACS, et qui ne sont pas admissibles à un traitement de BV. Il existe un besoin flagrant de plus d'options thérapeutiques efficaces et il est peu probable que l'on entreprenne des essais cliniques conçus spécifiquement pour ce petit groupe de patients.</p> <p>Gaspillage et facteurs influant sur l'impact budgétaire</p> <p>L'offre de flacons de deux formats (40 ml et 100 ml) et la possibilité de prélever plusieurs doses feront en sorte que le gaspillage de ce médicament dont la dose est fonction du poids pourra être réduit, car le nivolumab est couramment utilisé dans d'autres indications. L'analyse de l'impact budgétaire (AIB) soumise est très sensible aux variations du nombre de patients ayant un IHc susceptibles de récidiver ou de progresser après une GACS suivie d'un traitement de BV. Il est raisonnable de supposer que le nivolumab sera fortement adopté par le marché compte tenu de la nécessité d'options thérapeutiques efficaces chez cette population.</p> <p>Posologie optimale du nivolumab</p> <p>Le CEEP prend note de la demande d'information du Groupe consultatif provincial (GCP) concernant la pertinence des stratégies de posologie économiques de 3 mg/kg jusqu'à hauteur d'une dose de 240 mg toutes les deux semaines et de 6 mg/kg jusqu'à hauteur d'une dose de 480 mg toutes les quatre semaines. Bien qu'une posologie fixe soit largement utilisée dans le traitement de tumeurs solides, il n'existe actuellement pas de données probantes suffisantes pour recommander le recours à des stratégies de posologie économiques de 3 mg/kg jusqu'à hauteur d'une dose de 240 mg toutes les deux semaines et de 6 mg/kg jusqu'à hauteur d'une dose de 480 mg toutes les quatre</p>

semaines. Les autorités compétentes pourraient évaluer de nouvelles stratégies de posologie à mesure qu'elles deviennent disponibles et en venir à une approche commune possible pour tous les intervenants.

Usage optimal à long terme

Santé Canada a délivré un avis de conformité assorti de conditions, dans l'attente de résultats d'essais cliniques visant à vérifier le bénéfice attendu du nivolumab chez cette population de patients. Les autorités compétentes pourraient envisager de rembourser le nivolumab pendant une période limitée, puis de réévaluer l'efficacité, l'innocuité et le rapport cout/efficacité du nivolumab dans le traitement de patients ayant un IHc qui récidive ou progresse après une GACS suivie de BV, au moment où les résultats de ces essais seront transmis par le demandeur. Cette stratégie permettrait de s'assurer d'une utilisation optimale des fonds du système de santé et de continuer d'appuyer la prise de décisions relative au remboursement des médicaments sur des données probantes.

Note : Les questions du Groupe consultatif provincial (GCP) sont traitées en détail dans le Résumé des délibérations du CEEP et dans un tableau récapitulatif à l'annexe 1.

Résumé des délibérations du CEEP

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

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

Le lymphome de Hodgkin classique (IHc) un sous-type de lymphome peu fréquent, mais distinct; sa distribution par âge est bimodale. On l'observe chez les enfants et les adolescents ainsi que chez les adultes de plus de 60 ans. Il y a environ 900 nouveaux cas de IHc chaque année au Canada et approximativement 160 Canadiens meurent de cette maladie annuellement. De ces 900 nouveaux cas, environ 20 % subiront un traitement de deuxième intention, notamment une greffe autologue de cellules souches (GACS), qui guérit près de 50 % des patients. Actuellement, la plupart des patients chez lesquels la greffe échoue sont traités à l'aide de brentuximab védotine (BV). Cependant, au moins 90 % des patients rechuteront après ce traitement, et il n'existe pas de traitement standard pour cette population de patients confrontés à plusieurs rechutes (c.-à-d., après une GACS et un traitement de BV). Les options thérapeutiques actuelles comprennent la chimiothérapie et la radiothérapie à des fins palliatives, le traitement symptomatique optimal et la participation à des essais cliniques. De concert avec le groupe d'orientation clinique (GOC), le CEEP évalue que, chez cette population de patients, la chimiothérapie est associée à des effets toxiques importants, à des taux de réponse faibles et à une survie sans progression (SSP) médiane de trois à quatre mois seulement. Il existe un manque d'options thérapeutiques efficaces offrant un potentiel de rémission à long terme ou permettant de retarder ou d'éviter un traitement systémique. Le Comité conclut qu'il y a un besoin pressant de traitements plus efficaces chez cette population de patients lourdement traités déjà, qui connaissent des rechutes après une GACS et un traitement subséquent de BV. À cet égard, il a recommandé récemment le remboursement conditionnel du pembrolizumab pour les patients ayant un IHc réfractaire ou récidivant chez lesquels la GACS et un traitement subséquent de BV ont échoué, ou encore, qui ne peuvent subir une GACS et chez lesquels le traitement de BV a échoué. Pour le moment, aucune décision relative au remboursement du pembrolizumab n'a été prise pour cette population.

Le CEEP délibère sur deux essais cliniques non randomisés à un seul groupe (CHECKMATE-205 [CM-205], essai de phase II, et CHECKMATE-039 [CM-039], essai de phase I) portant sur l'efficacité et l'innocuité du nivolumab chez des patients ayant un IHc réfractaire ou récidivant. L'essai de phase II CM-205 fournit les principales données probantes à l'appui de la demande d'examen et l'essai de phase I CM-039, beaucoup plus petit, offre un supplément d'information. L'essai CM-205 comprend quatre cohortes, mais seulement la cohorte A (patients chez lesquels la GACS a échoué et qui n'ont pas reçu de BV) et la cohorte B (patients chez lesquels la GACS et le traitement subséquent de BV ont échoué) ont été prises en compte. Dans la cohorte C, les patients ont reçu un traitement de BV avant ou après une GACS, ou encore, avant et après celle-ci. Les critères d'inclusion de la cohorte B (patients ayant reçu une GACS, puis un traitement de BV) constituent un sous-ensemble des critères d'inclusion de la cohorte C. La cohorte B représente mieux les résultats obtenus chez les patients ayant reçu un traitement de BV à la suite d'une GACS que la cohorte C, car les résultats de cette dernière découlent du regroupement de trois sous-groupes de patients aux critères d'inclusion variés. De plus, les deux autres sous-ensembles de la cohorte C (patients qui ont reçu un traitement de BV avant une GACS, ou encore, avant et après celle-ci) ne sont pas transposables à la pratique clinique canadienne actuelle. Quant à la cohorte D, elle est constituée de patients qui ont reçu récemment un diagnostic de IHc de stade avancé et qui n'ont pas été traités. L'analyse de cette cohorte dépasse la portée de la présente revue. De concert avec le GOC, le CEEP convient que les deux essais démontrent des taux de réponse objective (TRO, défini comme le pourcentage de patients ayant une réponse partielle ou complète) et des taux de réponse complète très impressionnants et hautement pertinents sur le plan clinique chez une population de patients lourdement traitée déjà. Il note également la durée prolongée des réponses.

Toutefois, la robustesse des résultats exploratoires en matière de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP) est limitée en raison de la courte période de suivi de la population étudiée et de l'absence de groupes de traitement de comparaison randomisés dans les essais CM-205 et CM-039. Les conclusions que l'on peut tirer d'études non randomisées assorties d'une courte période de suivi ne sont pas aussi robustes que celles issues d'essais contrôlés randomisés. À partir des données probantes disponibles, il n'est pas possible de déterminer si l'activité antitumorale exprimée par le taux de réponse complète et la durée de la réponse se traduira en un bénéfice clinique en ce qui concerne le SSP et le SG. Toutefois, de concert avec le GOC, le CEEP estime que, malgré le caractère incertain et non définitif des résultats au regard de la survie, il peut être raisonnable de supposer que les réponses tumorales, exprimées par un taux de réponse complète, sont cliniquement significatives parce qu'elles pourraient retarder la progression de la tumeur et représenter ainsi un bénéfice sur le plan de la survie chez cette population de patients.

Le CEEP est d'accord avec le GOC sur le fait que les réponses tumorales et les effets toxiques observés dans les deux essais non comparatifs de phase I et II se comparent avantageusement aux options actuelles de chimiothérapie palliative offertes aux patients qui rechutent ou dont la maladie progresse après une GACS suivie d'un traitement de BV. De plus, même si les besoins sont importants chez cette population de patients dont la GACS et le traitement de BV subséquent ont échoué, la conduite d'un essai contrôlé randomisé avec le nivolumab en comparaison d'un traitement de chimiothérapie palliative ne semble guère réalisable dans le contexte. De concert avec le GOC, le CEEP estime qu'il n'y a pas d'incertitude absolue en ce qui concerne le nivolumab par rapport à la chimiothérapie palliative.

Cependant, le CEEP ne peut déterminer comment le nivolumab se compare aux autres options thérapeutiques (comme le BV) étant donné le manque de données comparatives et de résultats à long terme importants pour les patients, comme la SG, la SSP, le TRO et la QDV. Il ne peut considérer le nivolumab comme solution à un besoin qui ne serait pas comblé chez cette population de patients qui rechutent ou dont la maladie progresse après une GACS, qui n'ont pas reçu de BV, mais y sont admissibles. De plus, le CEEP note que des essais de phase III sont en cours chez cette population pour comparer le BV à un inhibiteur de la PD-1, ainsi que le BV avec nivolumab au BV seul.

Le CEEP se penche sur le schéma de nocivité plutôt léger et gérable du nivolumab. Les essais CM-205 et CM-039 sont à un seul groupe et non randomisés, et cela rend difficile l'interprétation des résultats d'innocuité du nivolumab, puisque tous les patients ayant un IHc réfractaire ou récidivant ont reçu le même traitement. Toutefois, le Comité est d'accord avec le GOC sur le fait que les effets secondaires observés dans les deux essais (CM-205 et CM-039) sont tels qu'attendus chez des inhibiteurs de la PD-1. Moins de 5 % des patients ont subi des événements indésirables (EI) de grade 3 ou 4, qui s'avèrent par ailleurs gérables par des cliniciens qui connaissent bien les EI relatifs au système immunitaire. Selon les observations du groupe de défense des patients, la majorité des patients traités par le nivolumab affirment que le médicament a été bénéfique pour leur santé et leur bien-être, entraînant très peu d'EI, tous tolérables.

Le CEEP examine les données disponibles sur la qualité de vie (QDV) en lien avec le nivolumab. Lorsque les données des cohortes A, B et C sont regroupées, le traitement par le nivolumab produit une amélioration cliniquement importante et statistiquement significative de l'état général des patients et des aspects de la QDV liés à leur cancer. Cependant, sans groupe comparatif, il existe un degré d'incertitude considérable concernant la QDV des patients qui reçoivent le nivolumab en comparaison d'autres traitements possibles. L'amélioration de la QDV obtenue par rapport à la situation initiale est en phase avec les commentaires fournis par les groupes de défense des patients, selon qui la plupart des patients ont le sentiment que le nivolumab réussit à maîtriser les symptômes de leur maladie avec un minimum d'effets secondaires, ainsi qu'à améliorer leur état de santé et leur bien-être. Étant donné le taux élevé de réponses tumorales et l'excellence du profil d'innocuité observé, le CEEP estime qu'il est plausible que le nivolumab procure une amélioration de la QDV.

Le CEEP conclut que le nivolumab offre un bénéfice clinique net par rapport aux résultats habituellement obtenus avec la chimiothérapie dans le traitement de patients ayant un IHc récidivant ou une progression de la maladie après une GACS et un traitement de BV subséquent. Pour en venir à cette conclusion, il prend en compte les taux de réponse élevés et l'encourageante SSP observée dans un premier temps chez une population lourdement traitée déjà, un schéma de nocivité avantageux, la possibilité d'améliorer la qualité de vie et un besoin important d'options thérapeutiques pour cette petite population de patients confrontés à plusieurs rechutes de la maladie.

Le CEEP conclut que le nivolumab n'offre pas de bénéfice clinique net par rapport au BV dans le traitement de patients qui rechutent ou dont la maladie progresse après une GACS et qui n'ont pas été traités avec le BV, mais qui sont par ailleurs admissibles à ce dernier. Il est sûr que le nivolumab produit une réponse tumorale, mais il ne peut déterminer comment le nivolumab se compare aux autres options thérapeutiques (comme le BV) étant donné le manque de données comparatives et de résultats à long terme importants pour les patients, comme la SG, la SSP, le TRO et la QDV. Compte tenu de la disponibilité du BV, il ne peut conclure que le nivolumab répond à un besoin qui n'est pas comblé. De plus, des essais de phase III sont en cours chez cette population pour comparer le BV à un inhibiteur de la PD-1.

Au réexamen de la recommandation initiale, le CEEP se penche sur les commentaires fournis par le GCP, le groupe de défense des intérêts des patients et le demandeur relativement à la demande d'extension de la portée de la recommandation pour prendre en compte les patients qui rechutent ou dont la maladie progresse après trois traitements systémiques ou plus, dont une GACS, et qui ne sont pas admissibles à recevoir un traitement de BV. La recommandation initiale ne visait pas à exclure ce groupe spécifique de patients, et il importe de souligner que la recommandation négative concerne les patients qui rechutent ou dont la maladie progresse après trois traitements systémiques ou plus, dont une GACS, et qui sont admissibles à un traitement de BV. Le CEEP a également discuté des commentaires fournis par les groupes d'intervenants, selon lesquels la mention « incluant une GACS » est ambiguë et risque de prêter à confusion. Le CEEP prend note que, chez les patients qui rechutent ou dont la maladie progresse après trois traitements systémiques ou plus, l'un de ces traitements consistait en une GACS; par

conséquent, il est d'accord que l'énoncé « dont une GACS » soit utilisé là où cela s'avère approprié pour plus de clarté.

Le CEEP délibère sur les commentaires du groupe de défense des intérêts des patients et conclut que le nivolumab est en phase avec les attentes des patients. Selon les patients, le IHc réfractaire ou récidivant engendre des symptômes éprouvants tels que de la fatigue ou un manque d'énergie, une tuméfaction des ganglions lymphatiques, des sueurs nocturnes abondantes, des démangeaisons, une toux persistante, ainsi que des troubles mentaux ou émotionnels comme de l'anxiété ou des difficultés de concentration. Les patients privilégient des traitements qui sont efficaces et assortis de peu d'effets toxiques. D'où la conclusion du CEEP voulant que le nivolumab réponde à leurs attentes dans les deux contextes de traitement (une GACS avec ou sans traitement subséquent de BV).

Le Comité délibère sur la rétroaction provenant de deux groupes de cliniciens. Il est d'accord avec ces derniers qui signalent que l'indication et le remboursement en question ne toucheront qu'un très petit nombre de patients. Selon les cliniciens, le nivolumab représente un traitement possible pour les patients qui rechutent après une GACS suivie de BV, et qui n'ont aucune autre option efficace. Ils font remarquer que, vu le taux élevé de réponse et de rémission, le nivolumab offre aux patients un espoir de guérison à long terme. L'ampleur du bénéfice permet aux patients, qui sont en général âgés de 20 à 30 ans, de recommencer à travailler et de jouir d'une excellente QDV. Les effets secondaires sont ceux attendus avec les traitements d'immunothérapie et s'avèrent par ailleurs gérables par des cliniciens habitués à prendre en charge les EI relatifs au système immunitaire.

Le CEEP délibère sur le rapport cout/efficacité du nivolumab chez les patients ayant un IHc récidivant ou réfractaire et conclut que le nivolumab n'est pas rentable au prix indiqué, par comparaison avec (1) le BV pour les patients chez lesquels la GACS a échoué et qui n'ont pas reçu de BV, ou (2) la chimiothérapie (ensemble moyen pondéré d'anticancéreux) pour les patients chez lesquels la GACS et un traitement subséquent de BV ont échoué. Les nouvelles analyses du Groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA concernant les rapports cout/efficacité font état de rapports cout/efficacité différentiels (RCED) comme étant les limites inférieures, sans limites supérieures, étant donné l'incertitude liée aux données non comparatives. Les RCED de référence soumis s'avèrent en dessous des limites inférieures des RCED estimés par le GOE. L'analyse soumise comporte plusieurs limites, en particulier l'absence de données comparatives sur l'efficacité ainsi que l'incertitude qui en résulte concernant la différence d'efficacité entre le nivolumab et la chimiothérapie ou le BV. En l'absence de données comparatives sur l'efficacité, le demandeur fournit une comparaison indirecte des traitements (CIT) pour comparer le nivolumab au BV. Bien que la CIT laisse entendre que le nivolumab est associé à une SG meilleure que le BV, ces résultats doivent être interprétés avec prudence. En effet, les essais montrent une insuffisance de données de suivi pour le nivolumab, une absence d'ajustement des différentes caractéristiques des patients et des affections (en particulier les modificateurs de l'effet des traitements), des différences dans les plans des essais cliniques, et l'impossibilité de contrôler les variables de confusion inconnues. Le GOE est d'avis que, en raison de la faible qualité de la CIT, celle-ci ne réduit pas l'incertitude relative aux données non comparatives. Le CEEP conclut qu'en raison de ces limites, la comparaison de l'efficacité du nivolumab avec le BV ou la chimiothérapie a un caractère très incertain. Par ailleurs, le GOE a apporté les changements suivants au modèle économique pour compenser certaines de ses limites : (1) un horizon temporel plus court pour pallier l'incertitude des estimations en matière de survie basées sur l'extrapolation de données d'essais à court terme; (2) des valeurs d'utilité plus basses, le GOC ayant constaté que celles de l'essai CM-205 semblaient élevées; (3) une durée de traitement plus courte pour le BV, car, selon le GOC, peu de patients complètent tous les cycles du traitement de BV. Dans l'ensemble, le CEEP soutient les nouvelles analyses du GOE et les limites relevées dans le modèle économique soumis. Il note que les estimations du RCED relatif au nivolumab en comparaison de la chimiothérapie et du BV comportent des limites inférieures, mais pas de limites supérieures en raison de l'incertitude entourant les données disponibles. Il accepte donc les estimations de RCED du GOE. Par conséquent, il conclut que, au prix indiqué, le nivolumab ne présente pas un rapport cout/efficacité avantageux au regard de la chimiothérapie ou du BV. Il se penche sur la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement du nivolumab chez les patients qui rechutent ou dont la maladie progresse après une GACS et un traitement de BV subséquent. Si le remboursement du nivolumab est mis en œuvre, il est raisonnable de supposer que ce médicament sera fortement adopté par le marché, compte tenu de la nécessité d'options thérapeutiques efficaces chez cette population. L'impact budgétaire du nivolumab découle du cout élevé du médicament, du nombre relativement faible de patients admissibles et d'une importante part de marché attendue en ce qui a trait à l'indication du nivolumab après l'échec d'une GACS et d'un traitement subséquent de BV.

Le CEEP note que le gaspillage de ce médicament dont la dose est basée sur le poids pourra être réduit grâce à la disponibilité des deux formats différents de flacon (40 ml et 100 ml) et le partage des flacons, puisque le nivolumab est couramment utilisé pour d'autres indications.

Le CEEP examine la possibilité que le nivolumab soit utilisé dans d'autres indications étant donné le manque d'options thérapeutiques efficaces chez les patients qui ne sont pas admissibles à une GACS et qui n'ont pas accès à un traitement composé de BV. Le remboursement du traitement de BV chez les patients pour qui la GACS n'est pas appropriée en raison de l'âge, d'affections comorbides ou d'une insensibilité au traitement de sauvetage n'est

pas uniforme dans l'ensemble du Canada et entraîne des différences significatives de traitement chez ce sous-groupe de patients dans la plupart des provinces. Cependant, la question du recours au nivolumab chez les patients pour qui la GACS n'est pas appropriée et qui ne sont pas traités par le BV déborde du cadre de la présente analyse. Par conséquent, il serait nécessaire qu'une demande distincte d'examen du nivolumab pour les patients chez qui la GACS n'est pas appropriée et qui n'ont pas été traités par le BV soit adressée au PPEA.

Le CEEP estime qu'il est raisonnable de généraliser les résultats de l'essai clinique CHECKMATE-205 aux patients ayant un IHc qui récidive ou progresse après trois traitements systémiques ou plus, dont une GACS, et qui ne sont pas admissibles à un traitement de BV. Il existe un besoin flagrant de plus d'options thérapeutiques efficaces et il est peu probable que l'on entreprenne des essais cliniques conçus spécifiquement pour ce petit groupe de patients.

Le CEEP convient qu'un test de PD-L1 n'est pas nécessaire. En effet, la liaison PD-L1 est fortement exprimée à la surface des cellules Reed–Sternberg caractéristiques du IHc. Les résultats sur l'efficacité du nivolumab ne pourraient pas être étendus automatiquement au lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire (LHNPL), car la PD-L1 est moins fortement exprimée par la population de cellules malignes du LHNPL, qui touche environ 5 % seulement des patients ayant un LH, patients n'ayant pas été inclus dans les études pivots examinées.

Le CEEP prend note de la demande d'information du GCP concernant la pertinence des stratégies de posologie économiques de 3 mg/kg jusqu'à hauteur d'une dose de 240 mg toutes les deux semaines et de 6 mg/kg jusqu'à hauteur d'une dose de 480 mg toutes les quatre semaines. Bien qu'une posologie fixe soit largement utilisée dans le traitement de tumeurs solides, il n'existe actuellement pas de données probantes suffisantes pour recommander des stratégies de posologie économiques de 3 mg/kg jusqu'à hauteur d'une dose de 240 mg toutes les deux semaines et de 6 mg/kg jusqu'à hauteur d'une dose de 480 mg toutes les quatre semaines chez ce groupe de patients. Les autorités compétentes pourraient évaluer de nouvelles stratégies de posologie à mesure qu'elles deviennent disponibles et en venir à une approche commune possible pour tous les intervenants. Au réexamen de la recommandation initiale, le CEEP a discuté de la rétroaction du GCP concernant la posologie optimale présentée dans la section intitulée Prochaines étapes possibles. Le CEEP considère que l'énoncé original répond aux préoccupations du GCP de manière appropriée; par conséquent, il est d'avis qu'aucun changement n'est requis.

LES PREUVES EN BREF

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

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

Des commentaires sur la recommandation initiale du CEEP transmis par :

- un groupe de défense des intérêts des patients, Lymphome Canada;
- le demandeur, Bristol-Myers Squibb;
- des cliniciens inscrits;
- le GCP.

Dans sa recommandation initiale, le CEEP recommande le remboursement conditionnel du nivolumab (Opdivo) chez les patients présentant un lymphome de Hodgkin classique (IHc) qui récidive ou progresse après une greffe autologue de cellules souches (GACS) et un traitement composé de brentuximab védotine (BV), et ce, uniquement s'il y a :

- amélioration du rapport cout/efficacité à un niveau acceptable.

Si la condition susmentionnée ne peut être satisfaite, le CEEP ne recommande pas le remboursement du nivolumab.

Le CEEP ne recommande pas le remboursement du nivolumab chez les patients ayant un IHc qui récidive ou progresse après trois traitements systémiques ou plus, dont une GACS, et qui sont admissibles au BV.

Les commentaires reçus sur la recommandation initiale du CEEP indiquent que les cliniciens inscrits étaient d'accord avec celle-ci, mais que le GCP, le groupe de défense des intérêts des patients et le fabricant n'y étaient favorables

qu'en partie. Les cliniciens inscrits et le GCP soutenaient la conversion rapide de la recommandation initiale en recommandation finale. Le groupe de défense des intérêts des patients et le fabricant y étaient opposés.

Bénéfice clinique global

Portée de la revue systématique du PPEA

Le but de cette revue consiste à évaluer l'efficacité et l'innocuité du nivolumab (Opdivo) dans le traitement d'un lymphome de Hodgkin classique (IHc) qui récidive ou progresse après (1) une greffe autologue de cellules souches (GACS) et un traitement de brentuximab védotine (BV) ou (2) trois traitements systémiques ou plus, incluant une GACS.

Études retenues : deux études non comparatives, une de phase II, l'autre de phase I

La revue systématique du PPEA couvre deux essais non randomisés qui respectent les critères d'inclusion de la revue : CHECKMATE-205 (CM-205), essai de phase II (N = 243), et CHECKMATE-039 (CM-039), essai de phase I (N = 23). L'essai CM-205 comprend quatre cohortes, mais seules les cohortes A et B ont été considérées, car la cohorte C a été jugée comme non applicable à la pratique clinique canadienne actuelle et la cohorte D dépasse la portée de la présente revue. La cohorte A est constituée de patients chez lesquels la GACS a échoué et qui n'ont pas été traités par le BV. Chez les patients de la cohorte B, la GACS et le traitement subséquent de BV ont échoué. Dans la cohorte C, les patients ont reçu un traitement de BV avant ou après une GACS, ou encore, avant et après celle-ci. Dans la cohorte D, les patients ont reçu récemment un diagnostic de IHc de stade avancé et n'ont pas été traités.

L'essai CM-205 en est un de phase II, non comparatif, ouvert, à cohortes multiples et à un seul groupe, qui porte sur l'effet du nivolumab dans quatre cohortes de patients ayant un IHc réfractaire ou récidivant (N = 243). Les patients adultes étaient admis dans l'essai CM-205 s'ils respectaient les critères suivants : connaître une rechute ou une progression de la maladie à la suite d'une GACS; avoir un indice fonctionnel de 0 ou 1 sur l'échelle *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG); avoir reçu un traitement de chimiothérapie à haute dose suivi d'une GACS dans le cadre d'une thérapie de sauvetage; ne pas avoir connu de rémission (même partielle) à la suite du dernier traitement ou connaître une rechute ou une progression confirmée de la maladie. Les patients de l'essai ont été traités avec le nivolumab, par voie intraveineuse, à raison de 3 mg/kg toutes les deux semaines, jusqu'à ce que des effets toxiques intolérables se manifestent, que la maladie progresse ou encore que la maladie soit évolutive selon les critères de l'International Working Group en ce qui a trait au lymphome malin (2007 IWG).

L'essai CM-039 en est un de phase I, ouvert, multicentrique, à doses multiples et croissantes, qui porte sur la tolérabilité du nivolumab et celle du nivolumab en combinaison avec le daratumumab, avec ou sans immunomodulateurs (pomalidomide et dexaméthasone), chez des patients présentant des hémopathies malignes récidivantes et réfractaires, notamment une cohorte de 23 patients ayant un lymphome de Hodgkin. L'étude a été menée auprès de patients adultes ayant un diagnostic histologiquement confirmé d'un lymphome de Hodgkin récidivant ou réfractaire avec au moins une lésion mesurant plus de 1,5 cm. Les patients devaient avoir un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1, avoir suivi un schéma thérapeutique incluant au moins une chimiothérapie, et ne pas avoir subi de GACS dans les 100 jours précédents. Les patients de la cohorte d'expansion (23 patients ayant un IHc) se sont vus administrer la dose maximale tolérée (3 mg/kg), telle que déterminée durant la phase à doses croissantes. À la suite de l'administration de la première dose, une évaluation de la réponse a été faite et, par la suite, le traitement a été administré toutes les deux semaines. Les patients ont continué de recevoir le médicament à l'étude jusqu'à un maximum de deux ans ou jusqu'à confirmation d'une rémission complète (RC), d'une progression de la maladie ou d'une toxicité inacceptable.

Population étudiée : patients dont l'âge médian est de 34 ans présentant une maladie récidivante ou réfractaire après avoir reçu une médiane de quatre traitements anticancéreux systémiques différents

L'essai CM-205 comprend 243 patients ayant un IHc réfractaire ou récidivant. Leur âge médian est de 34 ans (fourchette de 18 à 72 ans), chez 77,0 % d'entre eux la maladie est au stade III ou IV au moment de leur admission à l'étude, 58,0 % sont de sexe masculin et 46 % ont un indice fonctionnel ECOG de 1. Ils ont reçu une médiane de quatre traitements anticancéreux systémiques différents (fourchette de 2 à 15) et 67,1 % ont déjà reçu de la radiothérapie. Les principales différences entre les cohortes de l'étude ont trait à la plus faible proportion de patients dont la maladie est au stade IV (au moment de leur admission à l'étude) dans la cohorte A (38,0 %) en comparaison de la cohorte B (68,0 %) et de la cohorte C (56,0 %), au plus long temps médian entre le diagnostic initial et l'administration de la première dose de nivolumab dans la cohorte B (6,2 ans) en comparaison de la cohorte A (3,1 ans) et de la cohorte C (3,5 ans) et au plus long temps médian entre la dernière greffe subie et l'administration

de la première dose de nivolumab dans la cohorte B (3,4 ans) en comparaison de la cohorte A (1,0 an) et de la cohorte C (1,7 an).

L'essai CM-039 comprend une cohorte d'expansion de 23 patients atteints d'un IHc. Parmi les 23 participants à l'étude, 15 ont déjà reçu un traitement de BV comme traitement de sauvetage après une GACS ayant échoué. Des huit autres patients, cinq n'ont jamais eu de GACS, deux en ont eu une qui a échoué, mais n'ont pas eu de traitement de BV, et un a reçu un traitement de BV qui a échoué, suivi d'une GACS. L'âge médian de cette cohorte est de 35 ans (fourchette de 20 à 54 ans). Dans l'ensemble, une majorité de patients sont de race blanche (soit 20 patients ou 87 %), et 74 % ont un indice fonctionnel ECOG de base de 1. L'étude comprend 12 hommes (52 %) et 11 femmes (48 %). Tous ont été lourdement traités déjà et 65 % d'entre eux ont reçu quatre traitements systémiques ou plus. Des 23 patients, 78 % ont subi une GACS, 78 % ont reçu un traitement de BV et 83 % ont reçu de la radiothérapie. La présence extranodale de la maladie, notamment dans les os, les poumons, le pelvis, le péritoine ou la plèvre, a été rapportée chez 17 % des patients. L'association chimiothérapeutique la plus couramment employée en traitement de première intention est le protocole ABVD (doxorubicine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine), laquelle a été administrée à 20 patients sur 23 (87 %).

Principaux résultats quant à l'efficacité : taux de réponse significatifs, mais incertains

Dans l'essai CM-205, les principaux résultats relatifs à l'efficacité sur lesquels le CEEP a délibéré sont les suivants : le taux de réponse objective (TRO) (principal résultat d'intérêt) évalué par le comité d'examen indépendant en radiologie (CEIR); la durée de la réponse objective (DRO), le taux de RC et la durée de celle-ci; le taux de rémission partielle (RP) et la durée de celle-ci; la survie sans progression (SSP) selon l'évaluation du CEIR; le TRO, la DRO et la SSP selon l'évaluation des investigateurs; la survie globale (SG), l'innocuité et la qualité de vie (QDV). Le TRO est de 65 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 52 à 77) dans la cohorte A, de 68 % (IC à 95 % de 56 à 78) dans la cohorte B et de 73 % (IC à 95 % de 63 à 81) dans la cohorte C, avec des taux de rémission complète respectifs de 29 %, 13 % et 12 %. Malgré les incertitudes relatives à l'ampleur du bénéfice vu l'absence de comparateur, les réponses tumorales sont impressionnantes et cliniquement significatives chez cette population de patients lourdement traitée déjà, notamment par leur durée prolongée. La durée médiane de la réponse objective évaluée par le CEIR atteint 20 mois (IC à 95 % de 13 à 20) dans la cohorte A, 16 mois (IC à 95 % de 8 à 20) dans la cohorte B et 15 mois (IC à 95 % de 9 à 17) dans la cohorte C. Dans l'ensemble, la durée de la réponse est de 20 mois (IC à 95 % de 16 à donnée non disponible) chez les patients présentant une RC et de 13 mois (IC à 95 % de 9 à 17) chez les patients présentant une RP. Les taux médians de SSP évalués par le CEIR sont de 18 mois (IC à 95 % de 11 à 22) dans la cohorte A (22,24 mois chez les patients présentant une RC et 18,83 mois chez les patients présentant une RP), de 15 mois (IC à 95 % de 11 à 20) dans la cohorte B (22,11 mois chez les patients présentant une RC et 14,65 mois chez les patients présentant une RP) et de 11,93 mois (IC à 95 % de 11,07 à 18,40) dans la cohorte C (16,59 mois chez les patients présentant une RC et 15,05 mois chez les patients présentant une RP). Le taux de SSP est de 54,8 % dans la cohorte A (à 12 mois), de 47,4 % dans la cohorte B (à 18 mois), et de 49,1 % dans la cohorte C (à 12 mois).

La SG médiane n'a pu être mesurée dans aucune des cohortes de l'étude. Après un suivi minimal de 15 mois (suivi médian, [REDACTED] mois), le taux de SG était de [REDACTED] dans la cohorte A. Après un suivi minimal de 20 mois (suivi médian, [REDACTED] mois), le taux de SG était de [REDACTED] dans la cohorte B. Après un suivi minimal de 14 mois (suivi médian, [REDACTED] mois), le taux de SG était de [REDACTED] dans la cohorte C. *(Le présent rapport d'orientation du PPEA contient de l'information qui ne doit pas être divulguée et le fabricant demande que celle-ci soit confidentielle en vertu des Lignes directrices pour la divulgation d'information dans le cadre du PPEA. Cette information demeurera caviardée jusqu'au 31 juillet 2018, ou jusqu'à ce que le fabricant notifie qu'elle peut être rendue publique, selon la première éventualité.)* La robustesse des résultats préliminaires en matière de SG et de SSP est limitée en raison de la courte période de suivi des populations étudiées et de l'absence de groupes de traitement de comparaison randomisés dans l'essai CM-205. Toutefois, malgré le caractère incertain et non définitif des résultats au regard de la survie, il peut être raisonnable de penser que les réponses tumorales exprimées par un taux de réponse complète sont significatives parce qu'elles pourraient retarder la progression de la tumeur et représenter ainsi un bénéfice sur le plan de la survie chez cette population de patients.

Dans l'essai CM-039, les principaux résultats d'intérêt quant à l'efficacité sont l'innocuité et le schéma de nocivité du nivolumab, résultat d'intérêt principal, ainsi que la détermination des caractéristiques de l'efficacité du nivolumab selon la meilleure réponse globale (MRG), la DRO, le TRO, la SSP, la SG, et l'évaluation de l'intégrité des loci des ligands de PD-1 et l'expression des ligands codés. Après un suivi médian de 86 semaines, le TRO a été relevé chez 20 patients sur 23 (87 %); de ceux-ci, 22 % ont une RC et 65 %, une RP. Cependant, la DRO médiane n'a pas été atteinte. Selon l'évaluation de l'investigateur, le temps médian d'obtention d'une réponse est de 1,7 mois (fourchette de 0,7 à 8,9) pour l'ensemble des patients ayant un IHc, avec un temps de RC de 5,3 mois (fourchette de 1,6 à 19,9) et un temps de RP de 1,7 mois (fourchette de 0,7 à 8,9). Le taux de SSP à 24 semaines est de 86 % (IC à 95 % de 62 à 95). Les taux de SG après un an et 1,5 an sont respectivement de 91 % (IC à 95 % de 69,5 à 97,8) et de 83 % (IC à 95 % de 60,1 à 93,1). Après un suivi médian de 86 semaines, la SSP et la SG médianes n'ont pas été atteintes. La robustesse des résultats en matière d'efficacité est limitée en raison de la petite taille de la population de

patients étudiée, de la structure non comparative de l'essai et de la courte période de suivi. L'on ne peut tirer de conclusions solides d'essais de phase I, car ces études sont vues comme servant à générer des hypothèses plutôt qu'à en vérifier. Toutefois, malgré les incertitudes, les taux de réponses tumorales obtenus avec le nivolumab chez cette population lourdement traitée déjà sont impressionnants et concordent avec les résultats observés dans l'essai de phase II plus vaste CM-205.

Résultats rapportés par les patients : potentiel d'amélioration de la qualité de vie

L'essai CM-205 comporte des données sur la qualité de vie liée à la santé (QVLS), contrairement à l'essai CM-039. Ces données ont été mesurées à l'aide de deux outils : le questionnaire EQ-5D (*European Quality of Life Five Dimensions*) et le questionnaire sur la QDV EORTC QLQ-C30 (de l'Organisation européenne de recherche sur le traitement du cancer). À la semaine 33, l'évaluation de la QDV dans la cohorte B (58 % des patients) montre une variation de la moyenne des moindres carrés de 19,1 ($\pm 3,1$) par rapport à la valeur initiale avec l'échelle visuelle analogique EQ-5D et de 7,6 ($\pm 2,3$) avec le EORTC QLQ-C30. Lorsque les données des cohortes A, B et C sont regroupées, le traitement au nivolumab produit une amélioration cliniquement importante et statistiquement significative de l'état général des patients et des aspects de la qualité de vie liés à leur cancer. L'amélioration s'est manifestée tôt (à la semaine 9) et s'est maintenue jusqu'à la semaine 93. Même s'il n'y a pas de groupe comparatif pour fournir un point de référence concernant ces changements, l'amélioration de la QDV correspond aux commentaires exprimés par le groupe de défense des patients, selon qui la plupart des patients ont le sentiment que le nivolumab réussit à maîtriser les symptômes de leur maladie ainsi qu'à améliorer leur état de santé et leur bien-être.

Limites : absence de données comparatives directes avec les options thérapeutiques actuelles

Le CEEP aborde le fait que les essais CM-205 et CM-039 sont des essais non comparatifs. Le plan d'étude à un seul groupe non randomisé rend difficile l'interprétation des résultats quant à l'efficacité et à l'innocuité attribuables au nivolumab par rapport aux options thérapeutiques actuelles. La robustesse des résultats préliminaires en matière de SG et de SSP est limitée en raison de la courte période de suivi et de la petite taille des échantillons des essais CM-205 et CM-039. Les conclusions que l'on peut tirer d'études non randomisées assorties d'une courte période de suivi ne sont pas aussi robustes que celles issues d'essais contrôlés randomisés.

Il n'y a actuellement pas d'essai contrôlé randomisé en cours chez les patients confrontés à de nombreuses rechutes ou à un IHc réfractaire chez qui la GACS et un traitement de BV subséquent ont échoué. De concert avec le Groupe d'orientation clinique (GOC), le CEEP évalue que la conduite d'un essai contrôlé randomisé avec le nivolumab en comparaison d'un traitement de chimiothérapie palliative ne semble guère réalisable chez cette population.

Vu le manque de données comparatives sur l'efficacité, le CEEP est incapable de déterminer comment le nivolumab se compare aux autres options thérapeutiques (comme le BV) au regard de résultats importants pour les patients comme la SG, la SSP, le TRO et la QDV. En l'absence de données comparatives sur l'efficacité, le demandeur fournit une comparaison indirecte des traitements (CIT) naïve et une comparaison indirecte ajustée correspondante pour comparer le nivolumab au BV. Bien que la CIT naïve et la comparaison ajustée correspondante laissent entendre que le nivolumab est associé à une SG plus longue que le BV, ces résultats doivent être interprétés avec prudence. En effet, les essais montrent une insuffisance de données de suivi pour le nivolumab, une absence d'ajustement des différentes caractéristiques des patients et des affections (en particulier les modificateurs de l'effet des traitements) par rapport à la situation initiale, des différences dans les plans des essais cliniques, et l'impossibilité de contrôler les variables de confusion inconnues. En raison de ces limites, le CEEP estime que la comparaison de l'efficacité du nivolumab avec celle du BV a un caractère très incertain. Par ailleurs, le CEEP note que des essais de phase III sont en cours chez cette population pour comparer le BV à un inhibiteur de la PD-1.

L'innocuité : schéma de nocivité avantageux

Le CEEP a revu l'information contenue dans l'essai CM-205 relativement aux effets indésirables (EI) dus au médicament. Les EI les plus souvent observés chez les 243 patients traités par le nivolumab (cohortes A, B et C) sont la fatigue (23 %), la diarrhée (15 %) et les réactions à la perfusion (14 %). Les EI graves les plus courants sont les réactions à la perfusion (2 %) et la pneumonite (1 %). Les EI graves incluent également la fatigue (1 %), la diarrhée (1 %), les éruptions cutanées (1 %), les réactions à la perfusion (< 1 %) et l'hépatite auto-immune (1 %). Les EI liés au médicament qui ont mené à l'interruption de l'administration du traitement à l'étude sont la pneumonite (2 %) et l'hépatite auto-immune (1 %). Un patient (1 %) est décédé des suites d'une défaillance multiviscérale qui a été jugée comme étant non liée au traitement à l'étude. De concert avec le GOC, le CEEP estime qu'en général ces effets secondaires correspondent à ceux attendus avec les inhibiteurs de PD-1. De plus, moins de 5 % des patients subissent des EI de grade 3 ou 4, qui s'avèrent par ailleurs gérables par des cliniciens habitués à prendre en charge les EI relatifs au système immunitaire.

Le CEEP a également revu l'information sur les EI contenue dans l'essai CM-039. Au bout d'un suivi médian de 40 semaines (fourchette de 0 à 75), l'incidence d'EI dus au médicament (tous grades confondus) survenus chez au moins 5 % des patients est de 78 %. Des EI de grade 3 ont été observés chez 22 % des patients. Dans l'ensemble, on a observé des EI liés au médicament chez 18 patients (78 %). Les éruptions cutanées (22 %) et une baisse de la numération plaquettaire (17 %) comptent parmi les plus courants. Cinq patients (22 %) ont subi des EI de grade 3 liés au médicament, notamment un syndrome myéodysplasique, une pancréatite, une pneumonite, une stomatite, une colite, une inflammation gastro-intestinale, une thrombopénie, une augmentation du taux de lipase, une réduction du taux de lymphocytes et une leucopénie. Aucun EI de grade 4 ou 5 lié au médicament n'a été observé. Aucun décès lié au traitement n'a été rapporté. Douze patients (52 %) ont interrompu leur traitement; parmi eux, deux (9 %) ont subi des effets toxiques (un syndrome myéodysplasique et une thrombopénie).

Besoin et fardeau de la maladie : nécessité de plus de traitements efficaces pour les patients chez lesquels la GACS et un traitement subséquent de BV ont échoué; besoin non comblé incertain pour les patients chez lesquels la GACS a échoué et qui n'ont pas reçu de BV

Il y a environ 900 nouveaux cas de LH chaque année au Canada et approximativement 160 Canadiens meurent de cette maladie annuellement. On estime que, dans tout le Canada, le nombre annuel de patients chez lesquels le nivolumab serait utilisé dans cette indication oscillerait probablement entre 100 et 110 au maximum.

Actuellement, il n'existe pas de traitement standard chez cette population de patients confrontés à de multiples rechutes après avoir reçu une GACS et un traitement de BV subséquent. Les options thérapeutiques actuelles comprennent la chimiothérapie et la radiothérapie selon des visées palliatives, le traitement symptomatique optimal et la participation à des essais cliniques. De concert avec le GOC, le CEEP évalue que, chez cette population de patients, la chimiothérapie est associée à des effets toxiques importants, à des taux de réponse faibles et à une survie sans progression médiane de trois à quatre mois seulement. Compte tenu du potentiel important d'effets toxiques graves associé à la chimiothérapie, certains patients ne seront pas aptes à tolérer ce genre de traitement. Il y a un manque d'options thérapeutiques efficaces offrant un potentiel de rémission à long terme ou permettant de retarder ou d'éviter un traitement systémique. Le CEEP conclut qu'il y a un besoin pressant de traitements plus efficaces chez cette population de patients lourdement traités déjà, qui subissent des rechutes après une GACS suivie d'un traitement de BV.

Étant donné que le BV est disponible, le CEEP hésite à considérer le nivolumab comme solution à un besoin qui ne serait pas comblé pour des patients chez lesquels la GACS a échoué et qui n'ont pas reçu de BV, mais qui y sont admissibles. Par ailleurs, vu le manque de données comparatives sur l'efficacité, il ne peut déterminer comment le nivolumab se compare aux autres options thérapeutiques (comme le BV) au regard de résultats importants pour les patients, comme la SG, la SSP, le TRO et la QDV. Il suit donc avec intérêt les essais de phase III en cours visant à comparer le BV à un inhibiteur de la PD-1 chez cette population.

Commentaires des cliniciens inscrits : nécessité d'un traitement efficace chez une petite population

Le Comité délibère sur la rétroaction provenant de deux groupes de cliniciens. Il est d'accord avec ces derniers qui signalent que l'indication et le remboursement en question ne toucheront qu'un très petit nombre de patients. Selon les cliniciens, le nivolumab représente un traitement possible de plus pour les patients qui rechutent après une GACS suivie de BV, et qui n'ont aucune autre option efficace. Ils font remarquer que, étant donné le taux élevé de réponse et de rémission, le nivolumab offre aux patients un espoir de guérison à long terme. L'ampleur du bénéfice pourrait permettre aux patients, qui sont en général âgés de 20 à 30 ans, de recommencer à travailler et de jouir d'une excellente QDV. Les effets secondaires sont ceux attendus avec les traitements d'immunothérapie et s'avèrent par ailleurs gérables par des cliniciens habitués à prendre en charge les EI relatifs au système immunitaire.

Valeurs et attentes des patients

Valeurs des patients atteints d'un lymphome de Hodgkin classique : maîtrise de la maladie et des effets secondaires du traitement

Un groupe de défense des intérêts des patients, Lymphome Canada, a produit une rétroaction concernant l'usage du nivolumab dans le traitement de patients atteints d'un IHc.

Du point de vue du patient, nombre de symptômes du IHc ont un effet négatif sur la QDV, notamment la fatigue ou le manque d'énergie, la tuméfaction des ganglions lymphatiques, les sueurs nocturnes abondantes, les démangeaisons, la toux persistante ainsi que les problèmes mentaux ou émotionnels comme l'anxiété ou les difficultés de concentration. Les répondants se sont aussi exprimés sur d'autres aspects de leur vie affectés par le IHc, comme leur capacité de travail, leur image personnelle, leurs obligations familiales, les rapports intimes, les relations

amicales ainsi que leur capacité de fréquenter l'école. La plupart des répondants indiquent que les options thérapeutiques actuelles (p. ex., ABVD [adriamycine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine], GDP [gemcitabine, dexaméthasone, cisplatine], BEACOPP [bléomycine, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone], MOPP/COPP [méchloréthamine, vincristine, procarbazine, prednisone/cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone], radiothérapie, greffe de cellules souches, BV et intervention chirurgicale) sont efficaces en ce qui a trait à la maîtrise des symptômes de leur IHc. Lymphome Canada note que les effets toxiques associés à leurs traitements antérieurs sont très préoccupants pour de nombreux répondants. Les effets toxiques les plus fréquemment signalés étant la fatigue, la dysfonction cognitive à la suite d'une chimiothérapie, une neuropathie périphérique, l'absence de menstruations, des troubles thyroïdiens, la stérilité et les lésions pulmonaires. Lymphome Canada signale également que les répondants ont fait l'expérience d'un ou de plusieurs effets secondaires tardifs ou à long terme en lien avec un traitement (effet qui dure plus de deux ans ou qui se manifeste plus de deux ans après la fin d'un traitement). Il fait remarquer que dans l'échantillon à l'étude 93 % des participants ont reçu au moins un traitement classique et 16 % ont reçu trois traitements ou plus. Les répondants n'ayant pas reçu de nivolumab s'attendent à ce que celui-ci soit efficace (p. ex., maîtrise la maladie et offre une rémission) et cause des effets secondaires minimes ou moins nombreux que les traitements actuels.

Valeurs des patients au sujet du traitement : rémission, effets secondaires moins nombreux, efficacité, maîtrise de la maladie

Les répondants qui ont été traités par le nivolumab ont signalé peu d'effets secondaires, et disent que ces derniers étaient tolérables. Parmi les effets secondaires rapportés avec le nivolumab, on relève la fatigue, des douleurs musculaires ou articulaires, la diarrhée, la constipation, des maux de tête, de l'essoufflement, des éruptions cutanées et des maux de dos. L'absence d'autres traitements est la raison la plus fréquemment invoquée pour justifier le choix de traitement par le nivolumab. Lymphome Canada rapporte qu'au moment du sondage, sur les quinze répondants, onze étaient toujours traités par le nivolumab, quatre ne l'étaient plus (deux avaient poursuivi leur traitement jusqu'au bout, un n'avait pas réagi au médicament et un avait entrepris un processus de greffe autologue après avoir obtenu une rémission complète avec le nivolumab). La plupart des patients ont indiqué que le nivolumab a eu un effet positif sur leur santé et leur bien-être, sans aucun effet négatif sur les études, le travail, ni les obligations familiales. Les répondants ont également signalé que le nivolumab a eu un effet positif sur leur capacité de travailler, de fréquenter l'école, de voyager, de participer à des activités ainsi que sur leurs relations personnelles.

Le CEEP note que les patients privilégient les traitements qui sont efficaces assortis d'une toxicité réduite.

ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

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

Le Groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA a évalué une analyse cout/utilité (les effets cliniques mesurés selon le gain d'années de vie ajustées en fonction de la qualité) et une analyse cout/efficacité (les effets cliniques mesurés selon le gain d'années de vie) comparant le nivolumab avec (1) le BV pour les patients chez lesquels la GACS a échoué et qui n'ont pas reçu de BV, et (2) la chimiothérapie (ensemble moyen pondéré d'anticancéreux) pour les patients chez lesquels la GACS et un traitement subséquent de BV ont échoué.

Fondement du modèle économique : intrants cliniques et économiques

Les couts pris en compte dans les analyses sont ceux liés au médicament, au traitement de la maladie, aux soins palliatifs et à la prise en charge des effets indésirables. Les principaux paramètres cliniques pris en compte dans l'analyse cout/utilité sont la SSP et la SG. On a eu recours à des données non comparatives pour étayer la comparaison entre le nivolumab et le BV, et entre le nivolumab et la chimiothérapie.

Les couts pris en compte dans les analyses sont ceux liés à l'acquisition du médicament, à l'administration du médicament, au traitement de la maladie (sans progression et qui progresse), aux soins palliatifs, aux traitements subséquents, à la greffe de cellules souches et à la prise en charge des effets indésirables. Les principaux paramètres cliniques pris en compte dans l'analyse cout/utilité sont la SG et la SSP.

Couts liés au médicament : nivolumab plus couteux que la chimiothérapie, moins couteux que le BV

Le cout unitaire du nivolumab est de 782,22 \$ par flacon de 40 mg, de 1 955,56 \$ par flacon de 100 mg ou de 19 556 \$ par mg. À la dose recommandée de 3 mg/kg toutes les deux semaines, le cout du nivolumab est de 293,34 \$ par jour et de 8 213,35 \$ par période de 28 jours. Les calculs reposent sur l'hypothèse qu'il n'y a aucun gaspillage.

Le traitement par le nivolumab devra être maintenu sauf s'il y a progression confirmée de la maladie ou présence d'effets toxiques inacceptables. Dans la cohorte B de l'essai CM-205, le nombre médian de doses reçues est de 17.

Le coût du BV est de 4 840 \$ par flacon de 50 mg, de 691,43 \$ par jour et de 19 360 \$ par période de 28 jours. Un total de 126 mg est utilisé (trois flacons) une fois par cycle de 21 jours pour un poids corporel moyen de 70 kg.

Selon le demandeur, la combinaison d'antinéoplasiques représente un coût moyen pondéré de 3 095 \$ par cycle de 28 jours du modèle. Le coût de la chimiothérapie repose sur une moyenne pondérée d'environ 30 schémas de chimiothérapie et antinéoplasiques choisis en fonction de la fréquence d'utilisation.

Estimation du rapport coût/efficacité : non avantageux en comparaison du BV ou de la chimiothérapie; incertitudes en raison de l'absence de données comparatives

Le CEEP délibère sur le rapport coût/efficacité du nivolumab par comparaison avec (1) le BV pour les patients chez lesquels la GACS a échoué et qui n'ont pas reçu de BV et (2) la chimiothérapie (ensemble moyen pondéré d'antinéoplasiques) pour les patients chez lesquels la GACS et un traitement subséquent de BV ont échoué. Les estimations du rapport coût/efficacité fournies par le GOE sont plus élevées que celles du fabricant. Cela est principalement dû à trois facteurs, expliqués ci-dessous.

Premièrement, on a utilisé un horizon temporel plus court (de 10 ans plutôt que 15) pour pallier l'incertitude des estimations en matière de survie basées sur l'extrapolation de données d'essais à court terme (la SG médiane n'a été atteinte dans aucun des deux essais : l'essai CM-205 affiche un suivi médian de [REDACTED] mois dans la cohorte A et de [REDACTED] mois dans la cohorte B, et l'essai CM-039, de 86 semaines). *(Le présent rapport d'orientation du PPEA contient de l'information qui ne doit pas être divulguée et le fabricant demande que celle-ci soit confidentielle en vertu des Lignes directrices sur la divulgation d'information dans le cadre du PPEA. Cette information demeurera caviardée jusqu'au 31 juillet 2018, ou jusqu'à ce que le fabricant notifie qu'elle peut être rendue publique, selon la première éventualité).* Vu le manque de données relatives à la SG chez les patients présentant un IHC multirécidivant, l'horizon temporel a été aligné sur l'examen effectué précédemment pour le pembrolizumab chez des patients ayant un IHC multirécidivant. Deuxièmement, le GOC ayant signalé que les valeurs d'utilité de l'essai CM-205 semblaient élevées, particulièrement celles de la période après la progression de la maladie, on a utilisé des valeurs d'utilité plus basses. Celles-ci sont tirées de la documentation en vertu de la décision du GOE de s'aligner sur des revues antérieures relatives au IHC et sur d'autres revues relatives au nivolumab chez des patients ayant un IHC (notamment le Scottish Medicines Consortium). Troisièmement, on a utilisé une durée de traitement plus courte pour le BV (de 9 mois au lieu de 12), car, selon le GOC, peu de patients complètent les 16 cycles du traitement par le BV en raison de la progression de la maladie ou de la présence d'une neuropathie périphérique.

D'après les analyses de la variance à un facteur du GOE, les facteurs qui influent le plus sur le coût différentiel du nivolumab par rapport au BV (chez les patients dont la GACS a échoué et qui n'ont pas reçu de BV) sont : la source des valeurs d'utilité, la population considérée (une comparaison indirecte naïve par rapport à une comparaison indirecte ajustée correspondante) et l'évaluation des résultats en matière de SSP pour le nivolumab (l'évaluation indépendante par rapport à l'évaluation de l'investigateur). Les facteurs qui influent le plus sur le coût différentiel du nivolumab par rapport à la chimiothérapie (chez les patients dont la GACS et un traitement de BV subséquent ont échoué) sont la source des valeurs d'utilité, le coût du nivolumab et l'horizon temporel. Les facteurs clés de l'effet différentiel du nivolumab par rapport au BV (chez les patients dont la GACS a échoué et qui n'ont pas reçu de BV) sont l'horizon temporel, la courbe paramétrique utilisée pour extrapoler la SG et la source des valeurs d'utilité. Les principaux inducteurs de coûts de l'effet différentiel sont l'évaluation des résultats en matière de SSP pour le nivolumab (l'évaluation indépendante par rapport à l'évaluation de l'investigateur), la population considérée (une comparaison indirecte naïve par rapport à une comparaison indirecte ajustée correspondante) et le comparateur (le BV par rapport à la chimiothérapie). Les principaux déterminants de l'effet du nivolumab en comparaison de la chimiothérapie (chez les patients dont la GACS et un traitement de BV subséquent ont échoué) sont l'horizon temporel, la source des données en matière de survie pour le comparateur servant à évaluer la SSP, et la source des valeurs d'utilité. Les principaux inducteurs de coûts sont l'horizon temporel (15 ans par rapport à un horizon plus court), l'évaluation des résultats en matière de SSP pour le nivolumab (l'évaluation indépendante par rapport à l'évaluation de l'investigateur), et le partage des flacons.

Par ailleurs, le Comité note que les analyses économiques soumises comportent les limites principales suivantes : (1) l'absence de données comparatives directes sur l'efficacité et (2) l'extrapolation de la SG à partir de données à court terme. Dans l'ensemble, le CEEP est d'accord avec les meilleures estimations du GOE en ce qui a trait au RCED dans le cas où le nivolumab est comparé avec le BV ou la chimiothérapie. Par conséquent, le CEEP conclut que le nivolumab ne présente pas un rapport coût/efficacité avantageux au prix indiqué.

FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : large part de marché; réduction du gaspillage grâce au partage des flacons

Le CEEP évalue la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement du nivolumab chez les patients qui rechutent ou dont la maladie progresse après une GACS et un traitement de BV subséquent. Si le remboursement du nivolumab est mis en œuvre, il est raisonnable de supposer que le nivolumab sera fortement adopté par le marché compte tenu de la nécessité d'options thérapeutiques efficaces chez cette population. L'impact budgétaire du nivolumab découle du coût élevé du médicament, du nombre relativement faible de patients admissibles et d'une importante part de marché attendue en ce qui a trait à l'indication du nivolumab après l'échec d'une GACS et d'un traitement subséquent de BV.

Le gaspillage de ce médicament dont la dose est basée sur le poids pourra être réduit grâce à la disponibilité des deux formats de flacon (40 ml et 100 ml) et au partage des flacons, puisque le nivolumab est couramment utilisé dans d'autres indications.

Le CEEP examine la possibilité que le nivolumab soit utilisé dans d'autres indications étant donné le manque d'options thérapeutiques efficaces chez les patients qui ne sont pas admissibles à une GACS et qui n'ont pas accès à un traitement composé de BV. Le remboursement du traitement composé de BV chez les patients pour qui la GACS n'est pas appropriée en raison de l'âge, d'affections comorbides ou d'une insensibilité au traitement de sauvetage n'est pas uniforme dans l'ensemble du Canada et entraîne des différences significatives de traitement chez ce sous-groupe de patients dans la plupart des provinces. Cependant, la question du recours au nivolumab pour les patients qui ne sont pas admissibles à la GACS et qui n'ont pas été traités par le BV dépasse le cadre de la présente analyse. Par conséquent, il serait nécessaire qu'une demande distincte d'examen du nivolumab pour les patients chez qui la GACS n'est pas appropriée et qui n'ont pas été traités par le BV soit adressée au PPEA.

Le CEEP estime qu'il est raisonnable de généraliser les résultats de l'essai clinique CHECKMATE-205 aux patients ayant un IHc qui récidive ou progresse après trois traitements systémiques ou plus, dont une GACS, et qui ne sont pas admissibles à un traitement par le BV. Il existe un besoin flagrant de plus d'options thérapeutiques efficaces et il est peu probable que l'on entreprenne des essais cliniques conçus spécifiquement pour ce petit groupe de patients.

Le CEEP convient qu'un test de PD-L1 n'est pas nécessaire. En effet, la liaison PD-L1 est fortement exprimée à la surface des cellules Reed–Sternberg caractéristiques du IHc. Les résultats sur l'efficacité du nivolumab ne pourraient pas automatiquement être étendus au lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire (LHNPL), car la PD-L1 est moins fortement exprimée par la population de cellules malignes du LHNPL, qui touche environ 5 % seulement des patients ayant un LH, et ces patients n'ont pas été inclus dans les études pivots examinées.

Le CEEP prend note de la demande d'information du GCP concernant la pertinence des stratégies de posologie économiques de 3 mg/kg jusqu'à hauteur d'une dose de 240 mg toutes les deux semaines et de 6 mg/kg jusqu'à hauteur d'une dose de 480 mg toutes les quatre semaines. Bien qu'une posologie fixe soit largement utilisée dans le traitement de tumeurs solides, il n'existe actuellement pas de données probantes suffisantes pour recommander des stratégies de posologie économiques de 3 mg/kg jusqu'à hauteur d'une dose de 240 mg toutes les deux semaines et de 6 mg/kg jusqu'à hauteur d'une dose de 480 mg toutes les quatre semaines. Les autorités compétentes pourraient évaluer de nouvelles stratégies de posologie à mesure qu'elles deviennent disponibles et en venir à une approche commune possible pour tous les intervenants.

Renseignements sur le médicament et la maladie

Médicament	<ul style="list-style-type: none"> • Immunothérapie (anticorps monoclonal) • Solution pour injection à une concentration nominale de 10 mg/ml dans un flacon à usage unique de 40 mg ou 100 mg • Le nivolumab est administré par voie intraveineuse à une dose de 3 mg/kg durant 60 minutes toutes les 2 semaines, sauf s'il y a progression de la maladie ou présence d'effets toxiques inacceptables.
Cancer	<ul style="list-style-type: none"> • Lymphome de Hodgkin classique (IHc)
Faits et chiffres sur la maladie	<ul style="list-style-type: none"> • Il y a environ 900 nouveaux cas de IHc chaque année au Canada et approximativement 160 Canadiens meurent de cette maladie annuellement. On estime que, dans tout le Canada, le nombre annuel de patients chez lesquels le nivolumab serait utilisé dans cette indication ne dépasserait pas 100.
Traitement de référence actuel	<ul style="list-style-type: none"> • Pour les patients qui rechutent après une greffe autologue de cellules souches (GACS) et un traitement subséquent composé de brentuximab védotine (BV), les options thérapeutiques actuelles comprennent la

	<p>chimiothérapie à des fins palliatives, le traitement symptomatique optimal et la participation à des essais cliniques.</p> <ul style="list-style-type: none">• Pour les patients qui rechutent après une GACS et qui n'ont pas reçu de BV, les options thérapeutiques actuelles comprennent le BV.
Limite du traitement actuel	<ul style="list-style-type: none">• Chimiothérapie palliative : effets toxiques importants et faibles taux de réponse.

Au sujet de la recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA

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

Membres du CEEP lors des délibérations sur la recommandation initiale :

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 :

- Le D^r Anil Abraham Joy, qui n'était pas présent à la réunion.
- Cameron Lane, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de patient suppléant.

Membres du CEEP lors des délibérations sur la recommandation finale :

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

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

- Le D^r Craig Earle, qui n'était pas présent à la réunion.
- Cameron Lane, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de patient suppléant.

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 parait à la page du site Web de l'ACMTS et les membres du CEEP doivent l'actualiser le cas échéant et divulguer les conflits d'intérêts au fur et à mesure. En ce qui concerne l'examen du nivolumab dans le traitement du lymphome de Hodgkin classique, deux des membres avaient, selon leur déclaration, un conflit d'intérêts de nature réelle, probable ou perçue. Conformément aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts, aucun de ces 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 patientes, de cliniciens inscrits et du Groupe consultatif provincial ainsi que la version originale des observations de groupes de défense des intérêts de patients. Les rapports d'orientation sont rédigés dans le cadre du processus d'examen du PPEA et sont diffusés sur le site Web. Pour plus de renseignements, veuillez consulter ces rapports d'orientation.

Consultation d'information du domaine public

Pour le PPEA, il est essentiel que les recommandations du CEEP s'appuient sur de l'information pouvant être diffusée publiquement. Toute l'information transmise au CEEP aux fins de délibération est traitée conformément aux lignes directrices de divulgation d'information dans le cadre du PPEA. Bristol-Myers Squibb, propriétaire des données, n'a pas consenti à la divulgation de renseignements cliniques; par conséquent, cette information a été caviardée dans la recommandation et les rapports d'orientation accessibles au public.

Usage de la présente recommandation

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

Avis de non-responsabilité

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

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

Question du GCP	Recommandation du CEEP
<ul style="list-style-type: none"> Le GCP cherche à clarifier s'il est possible de généraliser les résultats des essais cliniques aux autres sous-types de lymphome de Hodgkin, ou si le nivolumab est indiqué uniquement pour le sous-type classique. 	<ul style="list-style-type: none"> Le CEEP est d'avis qu'un test de PD-L1 n'est pas nécessaire. En effet, la liaison PD-L1 est fortement exprimée à la surface des cellules Reed–Sternberg caractéristiques du IHc. Les résultats sur l'efficacité du nivolumab ne pourraient pas automatiquement être étendus au lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire (LHNPL), car la PD-L1 est moins fortement exprimée par la population de cellules malignes du LHNPL, qui touche environ 5 % seulement des patients ayant un LH, et ces patients n'ont pas été inclus dans les études pivots examinées.
<ul style="list-style-type: none"> Le GCP demande de l'information sur la pertinence des stratégies de posologie économiques de 3 mg/kg jusqu'à hauteur d'une dose de 240 mg toutes les deux semaines et de 6 mg/kg jusqu'à hauteur d'une dose de 480 mg toutes les quatre semaines. 	<ul style="list-style-type: none"> Bien qu'une posologie fixe soit largement utilisée dans le traitement de tumeurs solides, il n'existe actuellement pas de données probantes suffisantes pour recommander des stratégies de posologie économiques de 3 mg/kg jusqu'à hauteur d'une dose de 240 mg toutes les deux semaines et de 6 mg/kg jusqu'à hauteur d'une dose de 480 mg toutes les quatre semaines. Les autorités compétentes pourraient évaluer de nouvelles stratégies de posologie à mesure qu'elles deviennent disponibles et en venir à une approche commune possible pour tous les intervenants.
<ul style="list-style-type: none"> Le GCP cherche à savoir si les résultats peuvent être généralisés aux patients qui ne sont pas admissibles à une greffe autologue de cellules souches (GACS). 	<ul style="list-style-type: none"> Il est possible que le nivolumab soit utilisé dans d'autres indications étant donné le manque d'options thérapeutiques efficaces chez les patients qui ne sont pas admissibles à une GACS et qui n'ont pas accès à un traitement composé de brentuximab védotine (BV). Le remboursement du BV chez les patients pour qui la GACS n'est pas appropriée en raison de l'âge, d'affections comorbides ou d'une insensibilité au traitement de sauvetage n'est pas uniforme dans l'ensemble du Canada et entraîne des différences significatives de traitement chez ce sous-groupe de patients dans la plupart des provinces. Cependant, la question du recours au nivolumab pour les patients qui ne sont pas admissibles à la GACS et qui n'ont pas été traités par le BV dépasse le cadre de la présente analyse. Par conséquent, il serait nécessaire qu'une demande distincte d'examen du nivolumab pour les patients chez qui la GACS n'est pas appropriée et qui n'ont pas été traités par le BV soit adressée au PPEA.
<ul style="list-style-type: none"> Le GCP note que le gaspillage de médicament est réduit au minimum grâce au partage possible des flacons, étant donné que le nivolumab est actuellement indiqué dans le traitement de plusieurs autres cancers. 	<ul style="list-style-type: none"> Le CEEP en convient et note que le gaspillage de ce médicament dont la dose est basée sur le poids pourra être réduit grâce à la disponibilité des deux formats de flacon (40 ml et 100 ml) et le partage des flacons, puisque le nivolumab est couramment utilisé dans d'autres indications.

Question du GCP	Recommandation du CEEP
<ul style="list-style-type: none"> Le GCP demande de l'information sur la comparaison entre le nivolumab et le pembrolizumab. 	<ul style="list-style-type: none"> Le CEEP a demandé au demandeur de fournir des données relativement aux résultats cliniques et aux rapports cout/efficacité qui comparent le nivolumab au pembrolizumab chez les patients qui ont subi une GACS et un traitement subséquent de BV. Le demandeur déclare que la comparaison des deux traitements n'est pas possible en raison du manque d'accessibilité à des données de résultats cliniques importantes relatives au pembrolizumab.