

COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)

Recommandation finale au sujet du pembrolizumab (Keytruda) dans le traitement du lymphome de Hodgkin classique

Médicament	Pembrolizumab (Keytruda)
Critère de remboursement demandé	En monothérapie chez les patients adultes présentant un lymphome de Hodgkin classique réfractaire ou en rechute et chez lesquels la greffe autologue de cellules souches (GACS) et le traitement composé de brentuximab védotine (BV) ont échoué, ou encore, chez lesquels une GACS n'est pas appropriée et un traitement composé de BV a échoué.
Demandeur	Merck Canada
Fabricant	Merck Canada
Date de l'avis de conformité avec conditions	8 septembre 2017
Date de présentation de la demande	7 juillet 2017
Parution de la recommandation initiale	2 novembre 2017
Parution de la recommandation finale	5 janvier 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 Pembrolizumab : 4 400,00 \$ par 100 mg Note : Le cout est calculé selon une dose fixe de 200 mg aux trois semaines.	Cout du pembrolizumab : 11 733,33 \$ par période de 28 jours

Recommandation du CEEP	<p>Le CEEP recommande de rembourser le pembrolizumab (Keytruda) utilisé en monothérapie chez les patients adultes présentant un lymphome de Hodgkin classique (IHc) réfractaire ou en rechute</p> <ul style="list-style-type: none"> • chez lesquels la greffe autologue de cellules souches (GACS) et le traitement composé de brentuximab védotine (BV) ont échoué; • ou encore, chez lesquels une GACS n'est pas appropriée et un traitement composé de BV a échoué, <p>sous réserve d'une amélioration du rapport cout/efficacité à un niveau acceptable. Le traitement devra être maintenu sauf s'il y a progression confirmée de la maladie ou présence d'effets toxiques inacceptables, ou jusqu'à un maximum de deux ans, selon la première éventualité.</p> <p>Le CEEP formule cette recommandation, car il évalue que le pembrolizumab offre un bénéfice clinique net, basé sur les taux de rémission complète chez une population lourdement traitée déjà, un schéma de nocivité plutôt avantageux, la possibilité d'améliorer la qualité de vie et le 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 pembrolizumab.</p> <p>Le CEEP constate également que le pembrolizumab rejoint les valeurs des patients, car ceux-ci préfèrent les traitements qui permettent de maîtriser la maladie et ses symptômes, offrent la possibilité d'une rémission, ont le potentiel d'améliorer la qualité de vie et dont les effets secondaires sont tolérables.</p> <p>Le Comité conclut que le pembrolizumab, au prix indiqué, n'offre pas un rapport cout/efficacité avantageux en comparaison avec les options de traitement 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>
Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes	<p>Négociations sur le prix pour améliorer le rapport cout/efficacité</p> <p>Étant donné que le CEEP est convaincu que le pembrolizumab offre un bénéfice clinique net pour les patients adultes présentant un IHc réfractaire ou en rechute chez lesquels la GACS et le traitement composé de BV ont échoué, ou encore, chez lesquels une GACS n'est pas appropriée et un traitement composé de BV a échoué, les autorités compétentes pourraient considérer des arrangements en matière de prix pour amener le</p>

rapport cout/efficacité du pembrolizumab à un niveau acceptable. Le CEEP note que le cout du pembrolizumab est élevé et que le prix 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.

Utilisation des ressources et faisabilité de l'adoption

Le CEEP a examiné la possibilité que le pembrolizumab soit utilisé dans d'autres indications étant donné le manque d'options thérapeutiques efficaces chez les patients (1) pour qui une GACS n'est pas appropriée et qui n'ont pas accès à un traitement composé de BV ou (2) pour qui un traitement composé de BV n'est pas approprié en raison de contre-indications. Il note que 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, il reconnaît que la question du recours au pembrolizumab chez les patients non traités par le BV déborde du cadre de la présente analyse.

Par conséquent, il estime qu'il serait nécessaire qu'une demande distincte d'examen du pembrolizumab 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.

Facteurs influant sur l'impact budgétaire et la faisabilité de l'adoption

Le CEEP note que l'impact budgétaire du recours au pembrolizumab découle du cout élevé du médicament, du nombre relativement faible de patients concernés et d'une importante part de marché attendue en ce qui a trait à l'indication du pembrolizumab. De plus, il est d'accord avec le Groupe d'orientation économique (GOE) sur le fait que l'analyse soumise sous-estime l'impact budgétaire puisque, dans ce scénario de remboursement, le pembrolizumab occupera probablement l'entièreté du marché.

Posologie optimale du pembrolizumab

Le CEEP prend acte de la préoccupation du Groupe consultatif provincial (GCP) concernant le schéma posologique fixe du pembrolizumab par rapport à un schéma posologique basé sur le poids. Une dose fixe réduirait certes le gaspillage de médicament, mais le GCP note le cout élevé lié à l'usage d'une dose fixe en comparaison d'une dose basée sur le poids dans le cas de patients pesant moins de 100 kg. Par ailleurs, comme le pembrolizumab est fréquemment utilisé dans nombre d'autres indications, le gaspillage de médicament pourrait être réduit en partageant le contenu des flacons. Le CEEP reconnaît qu'une dose basée sur le poids de 2 mg/kg une fois toutes les trois semaines est déjà recommandée pour d'autres indications; cependant, il n'existe actuellement pas de données probantes soutenant l'efficacité d'une dose de 2 mg/kg pour l'indication en question ici. Le CEEP ajoute que les autorités compétentes pourraient continuer la réflexion sur le schéma posologique et en venir à une approche commune possible pour tous les intervenants.

Usage optimal à long terme

Le CEEP note que 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 pembrolizumab chez cette population de patients. Les autorités compétentes pourraient envisager de rembourser le pembrolizumab pendant une période limitée, au cours de laquelle il y aurait réévaluation de l'innocuité, de l'efficacité et du rapport cout/efficacité du pembrolizumab dans le traitement du IHc au moment où les résultats de ces essais seront transmis par le demandeur. Le CEEP indique que cette stratégie permettrait de s'assurer d'une utilisation optimale des fonds du système de santé et de continuer d'appuyer la prise de décision relative au remboursement des médicaments sur des données probantes.

Modification des besoins en pembrolizumab

Le CEEP note que le BV n'est actuellement pas remboursé au Canada en traitement de consolidation post-GACS chez les patients à risque élevé de rechute, mais il le sera

peut-être à l'avenir; dans cette éventualité, on assisterait à une baisse du nombre de patients susceptibles de recevoir du pembrolizumab pour faire suite à un traitement composé de BV administré en cas de rechute post-GACS.

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) est 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. Le IHC se caractérise par la présence de cellules malignes Reed-Sternberg rares, lesquelles expriment CD30, mais pas les antigènes CD20 et CD79a des lymphocytes B. La protéine PDL-1 est fortement exprimée par les cellules Reed-Sternberg et les cellules infiltrantes du microenvironnement, mais l'est moins fortement chez la population de cellules malignes d'un lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire (LHNPL). Ce dernier sous-groupe représente environ 5 % seulement de l'ensemble des patients ayant un lymphome de Hodgkin (LH). Chaque année au Canada, il y a environ 900 nouveaux cas de LH et environ 160 décès des suites de cette maladie. De ces 900 nouveaux cas, environ 20 % (n = 180) subiront un traitement de deuxième intention, notamment une greffe autologue de cellules souches (GACS) qui guérit près de 50 % des patients. Les patients chez lesquels la greffe échoue reçoivent un traitement composé de brentuximab védotine (BV) à titre de traitement standard. Cependant, au moins 90 % des patients rechuteront après ce traitement et, par conséquent, deviendront admissibles au pembrolizumab. Le Groupe d'orientation clinique (GOC) évalue que le nombre total de patients admissibles au traitement par pembrolizumab au Canada annuellement oscille entre 100 et 110 et diminuera probablement de 10 % à 20 % en raison de contraindications relatives au recours à un inhibiteur du point de contrôle. Il n'existe actuellement pas de traitement standard pour la population de patients qui traverse plusieurs rechutes (après une GACS et un traitement de BV). Les options de traitement offertes comprennent la chimiothérapie et la radiothérapie à des fins palliatives, des soins de soutien optimaux 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 de trois à quatre mois seulement. Compte tenu du potentiel important d'effets toxiques graves associé à la chimiothérapie, certains patients ne sont pas des candidats à ce genre de traitement. Le CEEP reconnaît le manque d'options thérapeutiques efficaces offrant un potentiel de rémission à long terme ou permettant de retarder ou d'éviter un traitement systémique. Il conclut qu'il y a un besoin pressant de traitements plus efficaces pour cette population de patients lourdement traités déjà, qui connaissent des rechutes après une GACS et un traitement composé de BV, ou dont la maladie résiste à une chimiothérapie de sauvetage, ou encore, qui ne peuvent subir une GACS et chez lesquels le traitement de BV a échoué.

Le CEEP a délibéré sur deux essais cliniques non randomisés à un seul groupe (KEYNOTE-087 [KN-087], essai clinique de phase II, et KEYNOTE-013 [KN-013], essai clinique de phase Ib) portant sur le pembrolizumab comme traitement chez des patients ayant un IHC réfractaire ou récidivant. Le CEEP note que l'essai de phase II KN-087 (N = 210) fournit les principales données probantes à l'appui de la demande d'examen et que l'essai de phase Ib KN-013 (N = 31), beaucoup plus petit, offre un supplément d'information. L'essai KN-087 comprend trois cohortes, mais seulement la cohorte 1 (patients chez lesquels la GACS et le traitement de BV ont échoué) et la cohorte 2 (patients inadmissibles à une GACS ayant reçu une chimiothérapie de sauvetage et un traitement de BV) ont été prises en compte dans la présente évaluation, car la cohorte 3 (patients chez lesquels la GACS a échoué et qui n'ont pas été traités par BV) est hors de propos ici, car il n'en est pas question dans la demande de remboursement. De concert avec le GOC, le CEEP convient que les deux essais démontrent des taux de réponse objective (KN-087, respectivement 73 % et 64,2 % pour les cohortes 1 et 2; KN-013, 58 %) et des taux de réponse complète (KN-087, respectivement 21,7 % et 24,7 % pour les cohortes 1 et 2; KN-013, 10,4 %) très impressionnants et hautement pertinents sur le plan clinique chez cette population de patients lourdement traités déjà. Le CEEP note la durée prolongée des réponses, les deux études ne pouvant déterminer la valeur médiane de la durée des réponses.

Le CEEP note que la robustesse des résultats préliminaires en matière de survie globale et de survie sans progression 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 les essais KN-087 et KN-013. Le CEEP s'est penché sur le fait que 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. Le CEEP prend en compte qu'il n'existe actuellement pas d'essais contrôlés randomisés en cours chez cette population lourdement traitée déjà, à maladie récidivante ou réfractaire. De concert avec le GOC, le CEEP évalue que, malgré les besoins importants chez cette population de patients, la conduite d'un essai contrôlé randomisé comparant le pembrolizumab à une chimiothérapie palliative ne semble guère réalisable dans le contexte. Le CEEP estime que, 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 termes de survie sans progression ou de survie globale. Toutefois, le CEEP s'est penché sur le fait que, pour des traitements de première intention, il est démontré que les taux de réponse tumorale exprimés par les taux de réponse complète et la durée de la réponse se traduisent par des bénéfices sur le plan de la survie. Par ailleurs, le CEEP note que, malgré le caractère incertain et récent 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 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 a examiné les données concernant la qualité de vie (QdV) dans l'étude KN-087 et note qu'à la semaine 12, tous les patients montraient une amélioration notable de leur QdV par rapport à la situation initiale, peu importe l'outil d'évaluation de la QdV utilisé (le questionnaire C30 sur la QdV de l'Organisation européenne de recherche sur le traitement du cancer [OERTC] ou le questionnaire EQ-D5 [*European Quality of Life Five Dimensions*]). Le Comité a par ailleurs discuté du fait que, sans groupe comparatif, il existe un degré d'incertitude considérable concernant la QdV des patients qui reçoivent le pembrolizumab en comparaison d'autres traitements disponibles. Le CEEP note que l'amélioration de la QdV rapportée correspond aux attentes exprimées par le groupe de défense des patients, selon qui la plupart des patients ont le sentiment que le pembrolizumab réussit à maîtriser tous les symptômes de leur maladie, ainsi qu'à ramener de façon spectaculaire leur état de santé et leur bien-être au niveau d'avant la maladie. 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 pembrolizumab procure une amélioration de la QdV.

Le CEEP s'est penché sur l'excellent profil d'innocuité observé avec le pembrolizumab. Le CEEP note le fait que l'essai KN-087 en est un à un seul groupe non randomisé et que cela rend difficile l'interprétation des résultats sur l'innocuité du pembrolizumab, puisque tous les patients ayant un IHc réfractaire ou récidivant ont reçu le même traitement. Toutefois, le CEEP prend acte que, néanmoins, l'incidence d'effets indésirables est très faible et que ces derniers semblent tolérables et gérables. Le CEEP accueille les commentaires du groupe de défense des intérêts des patients selon lesquels la plupart des patients traités par le pembrolizumab rapportent que celui-ci a eu un effet positif sur leur santé et leur bien-être, assorti de peu d'effets indésirables, qui ont tous été tolérables.

Le CEEP constate qu'il existe un besoin pressant de plus de traitements efficaces chez cette population de patients lourdement traités déjà (ayant reçu une GACS et un traitement de brentuximab). Actuellement, il n'existe pas de traitement standard. Les options actuelles comprennent la chimiothérapie et la radiothérapie à visée palliative, des soins de soutien optimaux 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 de trois à quatre mois seulement. Le CEEP note que, compte tenu du potentiel important d'effets toxiques graves associé à la chimiothérapie, certains patients ne sont pas aptes à supporter ce genre de traitement. Il conclut que le pembrolizumab est un traitement comportant un minimum d'effets toxiques, qu'il peut représenter une option thérapeutique efficace au potentiel de rémission à long terme durable, ou même, qu'il peut retarder ou éviter un traitement systémique. Le Comité est d'avis que les besoins sont grands chez la population de patients en question, car il n'existe actuellement pas d'autres options thérapeutiques et la conduite d'un essai contrôlé randomisé ne semble guère réalisable dans le contexte.

Le CEEP conclut qu'il existe un bénéfice clinique net lié au pembrolizumab en comparaison de la chimiothérapie, dans le cas de patients présentant un IHc récidivant, une progression de la maladie après une GACS et un traitement de BV, ou chez lesquels une GACS n'est pas appropriée et la maladie progresse après un traitement de BV. En tirant ces conclusions, le CEEP prend en compte les taux de réponse élevés et l'encourageante survie sans progression chez une population lourdement traitée déjà, un schéma de nocivité plutôt avantageux, un potentiel d'amélioration de 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 a examiné les commentaires du groupe de défense des intérêts des patients et conclut que le pembrolizumab rejoint les valeurs des patients. Le CEEP note que, d'après les patients, le IHc réfractaire ou récidivant engendre des symptômes éprouvants tels que des sueurs nocturnes abondantes, des démangeaisons, une toux persistante, de la fatigue ou un manque d'énergie, une tuméfaction des ganglions lymphatiques ainsi que des troubles mentaux ou émotionnels comme de l'anxiété ou des difficultés de concentration. Les patients rapportent que le pembrolizumab a un effet positif sur leur QdV et que les effets secondaires sont minimes et gérables. Le CEEP prend en compte que les patients préfèrent des traitements qui permettent de maîtriser la maladie et les symptômes. Il reconnaît que le pembrolizumab a le potentiel d'offrir une rémission au patient, d'arrêter la progression de la maladie, de maîtriser les symptômes liés à la maladie, d'avoir une meilleure QdV et d'avoir des effets secondaires peu nombreux et bien tolérés. D'où la conclusion du Comité voulant que le pembrolizumab rejoigne les valeurs des patients.

Au réexamen de la recommandation initiale, le CEEP note que les commentaires du groupe de patients indiquent que les patients non traités par le BV pour qui la GACS n'est pas appropriée devraient être inclus dans la recommandation. Mais le CEEP souligne que la question du recours au pembrolizumab chez les patients non traités par le BV dépasse l'étendue du présent examen. Par conséquent, le Comité estime qu'il serait nécessaire de présenter au PPEA une demande d'examen distincte pour les patients chez lesquels la GACS n'est pas appropriée et qui n'ont pas été traités par le BV.

Le CEEP a délibéré sur le rapport cout/efficacité du pembrolizumab chez les patients ayant un IHc réfractaire ou récidivant et conclut que le pembrolizumab, au prix indiqué, n'est pas rentable comparativement à la gemcitabine. Le CEEP note que la nouvelle analyse du Groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA concernant le rapport cout/efficacité fait état d'un rapport cout/efficacité différentiel (RCED) comme étant la limite inférieure, sans limite supérieure, étant donné l'incertitude liée à des données non comparatives. Le CEEP note également que le RCED de référence soumis s'avère être en dessous de la limite inférieure du RCED estimé par le GOE. Le Comité note que 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 pembrolizumab et la gemcitabine. Le CEEP note qu'en l'absence de données comparatives sur l'efficacité, le demandeur fournit une comparaison de traitements indirecte (CTI) pour comparer le pembrolizumab avec la chimiothérapie classique (gemcitabine). Bien que la CTI laisse entendre que le pembrolizumab est associé à une meilleure efficacité et innocuité en comparaison de la gemcitabine, ces résultats doivent être interprétés avec prudence. En effet, les essais montrent des différences considérables quant aux critères d'inclusion ainsi qu'une absence d'ajustement en fonction des caractéristiques de référence des patients ou des essais, qui ont une incidence sur les effets des traitements. Le CEEP conclut qu'étant donné ces limites, l'efficacité comparative du pembrolizumab et de la gemcitabine est très incertaine. Le CEEP note que, d'après les analyses de sensibilité du GOE, les facteurs qui influencent le plus le cout différentiel du pembrolizumab sont la durée du traitement, le cout du pembrolizumab et la sélection de la cohorte 1 ou 2 (non combinées). Les facteurs déterminants de l'effet différentiel sont l'horizon temporel, les valeurs d'utilité et la sélection de la cohorte 1 ou 2 (non combinées). Dans l'ensemble, le CEEP soutient les nouvelles analyses du GOE et les limites relevées dans le modèle économique soumis. Le CEEP accepte donc les meilleures estimations du RCED du GOE, qui indiquent un minimum de 197 055 \$/année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) et aucune limite supérieure, dans le cas où le pembrolizumab est comparé avec la gemcitabine. Par conséquent, le CEEP conclut que le pembrolizumab ne présente pas un rapport cout/efficacité avantageux au regard de la gemcitabine au prix indiqué.

Au réexamen de la recommandation initiale, le CEEP prend acte de la rétroaction du demandeur selon laquelle l'horizon temporel devrait être plus long que les dix ans utilisés dans les nouvelles analyses du GOE. Le demandeur propose un horizon temporel allant de dix à vingt ans, en s'appuyant sur une recommandation émise par le PPEA au sujet du BV pour traiter un lymphome de Hodgkin (LH), où l'horizon temporel est de 15 ans. Le CEEP note la rétroaction du GOC selon laquelle il est raisonnable de prévoir que, dans la présente étude, les patients traités avec du pembrolizumab pour un IHc aient une survie globale (SG) plus courte que ceux traités avec du BV pour un LH (dans le contexte de la recommandation du PPEA concernant le BV pour traiter un LH). En effet, les patients qui reçoivent du pembrolizumab risquent de bénéficier d'une SG plus courte, car le traitement additionnel serait en lien avec une nouvelle progression de la maladie. De plus, le GOC signale que même s'il manque des données concernant la SG des patients ayant un IHc, une étude rétrospective examinée par l'équipe des méthodes de recherche du PPEA (Cheah et coll.) montre que plus de 70 % des patients meurent des suites de la progression de leur IHc dans les cinq ans qui suivent une GACS et un traitement de BV subséquent. Le CEEP conclut que, puisqu'on prévoit que les patients dont la maladie progresse après avoir reçu du pembrolizumab auront une SG plus courte que les patients dont la maladie progresse après avoir subi une GACS et un traitement de BV, un horizon temporel de dix ans semble optimiste chez cette population de patients.

Au réexamen de la recommandation initiale, le CEEP prend acte de la rétroaction du GCP selon laquelle, en l'absence de limite supérieure pour un RCED, les discussions en matière de prix risquent de poser problème, car il peut s'avérer difficile ainsi de déterminer un prix auquel le traitement serait rentable. Le CEEP est d'accord avec le GOE qui soutient qu'il n'est pas possible de fixer une limite supérieure au RCED compte tenu du manque d'estimations comparatives de l'efficacité et la mauvaise qualité de la comparaison de traitements indirecte.

Le CEEP s'est penché sur la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement du pembrolizumab chez les patients ayant un IHc réfractaire ou récidivant. Il évalue que le pembrolizumab présente un potentiel d'extension des indications en raison du manque d'options thérapeutiques efficaces chez les patients (1) pour qui une GACS n'est pas appropriée et qui n'ont pas accès à un traitement composé de BV ou (2) pour qui un traitement composé de BV n'est pas approprié en raison de contre-indications. Le CEEP note que 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, le CEEP reconnaît que la question du recours au pembrolizumab chez les patients non traités par le BV dépasse l'étendue de présent examen. Par conséquent, le Comité estime qu'il serait nécessaire de présenter au PPEA une demande d'examen distincte pour les patients chez lesquels la GACS n'est pas appropriée et qui n'ont pas été traités par le BV.

Au réexamen de la recommandation initiale, le CEEP prend acte de la rétroaction du GCP concernant la recommandation de recourir au pembrolizumab chez les patients pour qui une GACS n'est pas appropriée et un traitement composé de BV a échoué. Le GCP fait remarquer que puisque le CEEP ne recommande pas le remboursement du BV chez les patients pour qui la GACS est inappropriée, il est inconséquent de recommander le pembrolizumab chez les patients chez lesquels une GACS n'est pas appropriée et un traitement composé de BV a échoué. Le CEEP est d'accord avec la réponse que fait le GOC aux commentaires du GCP, à savoir que malgré la recommandation négative du CEEP, il y a actuellement une population de patients au Canada chez lesquels une GACS est inappropriée et qui ont reçu un traitement de BV. Le Comité est d'accord avec le GOC sur le fait qu'il existe un important besoin d'options thérapeutiques chez cette petite population de patients susceptibles de rechuter encore après un traitement de BV et que ceux-ci pourraient bénéficier du pembrolizumab, car ce dernier est efficace, est bien toléré et produit des réponses plutôt durables.

Le CEEP prend note de l'opinion du GOC qui avance qu'un test de PDL-1 n'est pas nécessaire. En effet, la PDL-1 est fortement exprimée à la surface des cellules Reed–Sternberg caractéristiques du IHc. Le CEEP note également l'opinion du GOC selon laquelle les résultats sur l'efficacité du pembrolizumab ne pourraient être facilement étendus au lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire (LHNPL), car la PDL-1 est moins fréquemment exprimée dans le LHNPL que le IHc.

Le CEEP note la préoccupation du GCP concernant le schéma posologique fixe du pembrolizumab par opposition à un schéma posologique basé sur le poids. Le CEEP reconnaît qu'une dose basée sur le poids de 2 mg/kg administrée une fois toutes les trois semaines est recommandée dans d'autres indications; cependant, il n'existe actuellement pas de données probantes soutenant l'administration d'une dose de 2 mg/kg chez les patients ayant un IHc récidivant et une progression de la maladie après avoir subi une GACS et un traitement de BV, ou chez lesquels une GACS n'est pas appropriée et qui montrent une progression de la maladie après avoir subi un traitement de BV.

Le CEEP accepte également les conclusions du GOE selon lesquelles l'analyse soumise en matière d'impact budgétaire a été sous-estimée puisque, dans ce scénario de remboursement, le pembrolizumab occupera probablement l'entièreté du marché. Le CEEP note que l'impact budgétaire du recours au pembrolizumab découle du coût élevé du médicament, du nombre relativement faible de patients concernés et d'une importante part de marché attendue en ce qui a trait à l'indication du pembrolizumab. Le CEEP note également qu'il est possible qu'une minorité de patients reçoivent du pembrolizumab durant une période étendue, à savoir plus de deux ans.

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 :

- 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 de l'impact budgétaire fournis par le fabricant;
- les points de vue des groupes d'orientation clinique et économique du PPEA;
- les observations provenant d'un groupe de défense des intérêts des patients : Lymphome Canada;
- les observations provenant de cliniciens inscrits;
- les observations du Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA.

De la rétroaction sur la recommandation initiale du CEEP a également été fournie par :

- un groupe de défense des intérêts des patients : Lymphome Canada;
- un groupe de cliniciens;
- le GCP;
- le demandeur : Merck Canada.

Dans sa recommandation initiale, le CEEP recommande le remboursement du pembrolizumab (Keytruda) utilisé en monothérapie chez les patients adultes présentant un lymphome de Hodgkin classique (IHc) réfractaire ou en rechute

- chez lesquels la greffe autologue de cellules souches (GACS) et le traitement composé de brentuximab védotine (BV) ont échoué;
- chez lesquels une GACS n'est pas appropriée et un traitement composé de BV a échoué,

sous réserve d'une amélioration du rapport cout/efficacité à un niveau acceptable.

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 fabricant et le groupe de défense des intérêts des patients n'y étaient favorables qu'en partie.

Bénéfice clinique global

Portée de la revue systématique du PPEA

Le but de cette revue consiste à évaluer l'efficacité et l'innocuité du pembrolizumab (Keytruda) dans le traitement de patients présentant un LHc (1) chez lesquels une GACS a échoué ou chez lesquels la maladie a progressé après une GACS et qui, après avoir reçu un traitement de BV post-GACS, ont rechuté ou n'ont pas connu d'amélioration, ou (2) qui n'ont pas subi de GACS et qui, après avoir reçu un traitement de BV, ont rechuté ou n'ont pas connu d'amélioration.

Études retenues : deux études non comparatives, une de phase II, l'autre de phase 1 b

La revue systématique du PPEA couvre deux essais cliniques non randomisés qui correspondent aux critères d'inclusion de la revue : KN-087, essai de phase II (N = 210), et KN-013, essai de phase Ib (N = 31). L'essai KN-087 comprend trois cohortes, mais seulement les cohortes 1 et 2 ont été prises en compte dans la présente revue du PPEA, car la cohorte 3 dépasse la portée de celle-ci. Chez les patients de la cohorte 1, la GACS et le traitement de BV ont échoué. Dans la cohorte 2, les patients, inadmissibles à la GACS pour cause de chimiorésistance, ont reçu une chimiothérapie de sauvetage et un traitement de BV. La cohorte 3 est constituée de patients chez lesquels la GACS a échoué et qui n'ont pas été traités par le BV.

L'essai KN-087 en est un de phase II, à un seul groupe, qui porte sur l'effet du pembrolizumab sur trois cohortes de patients présentant un LHc réfractaire ou récidivant (N = 210). Les patients adultes étaient admis dans l'essai KN-087 s'ils respectaient les critères suivants : présenter un LHc réfractaire ou récidivant, des signes mesurables de maladie, un indice fonctionnel de 0 ou 1 sur l'échelle *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) et une fonction adéquate des organes. Tous les patients de l'essai ont reçu 200 mg de pembrolizumab une fois aux trois semaines pendant un maximum de deux ans ou jusqu'à ce que la maladie soit en progression confirmée, que des effets toxiques intolérables se manifestent, ou que le responsable de la recherche le juge à propos. On acceptait de poursuivre le traitement au-delà d'une première évaluation de progression de la maladie si l'état du patient s'avérait cliniquement stable.

L'essai KN-013 en est un de phase Ib, ouvert, à cohortes multiples et à un seul groupe, qui porte sur l'effet du pembrolizumab chez les patients ayant un LHc réfractaire ou récidivant et démontrant une progression de la maladie durant ou après un traitement de BV (N = 31). Les patients étaient admis dans l'essai KN-013 s'ils présentaient un diagnostic confirmé de LHc réfractaire ou récidivant; s'ils avaient rechuté à la suite d'une GACS, s'ils y étaient inadmissibles ou la refusaient; ou encore, s'ils avaient déjà eu un traitement de BV. Ils devaient également avoir un indice fonctionnel ECOG < 2 et une fonction adéquate des organes. Tous les patients de l'essai ont reçu le pembrolizumab à raison de 10 mg/kg une fois toutes les deux semaines pendant un maximum de 24 mois ou jusqu'à ce que la maladie soit en progression confirmée, ou que des effets toxiques intolérables se manifestent. Les patients cliniquement stables présentant une progression radiologique de la maladie à la semaine 12 pouvaient poursuivre le traitement tant qu'ils en retiraient un bénéfice clinique ou que la progression de la maladie ne soit confirmée par un examen d'imagerie.

Population étudiée : en majorité des jeunes adultes en situation de récurrences multiples

L'essai KN-087 comprend 210 patients ayant un LHc réfractaire ou récidivant. La population de patients présente les caractéristiques suivantes : âge médian de 35 ans (fourchette de 18 à 76 ans); composée d'hommes à 53,8 %; 51,0 % des patients avec un indice fonctionnel ECOG de 1; 88,1 % des patients sont de race blanche; 16,7 % n'ont jamais reçu de traitement de BV; et 36,2 % ont déjà reçu une radiothérapie. Le sous-type de LHc le plus fréquent est le lymphome de Hodgkin scléronodulaire (80,5 %), suivi du lymphome de Hodgkin à cellularité mixte (11,4 %). Tous les patients présentent une forme réfractaire de la maladie ou ont rechuté après avoir reçu plus de trois traitements (100 %). Chez la plupart des patients (83,3 %) le traitement de BV a échoué ou a été suivi d'une rechute (cohorte 1, 100 %; cohorte 2, 100 %; et cohorte 3, 41,7 %). Les patients des cohortes 1 et 3 ont tous déjà subi une GACS. Aucun des patients de la cohorte 2 n'a reçu de GACS. Les patients ont déjà reçu une médiane de quatre traitements systémiques différents (fourchette de 1 à 12).

L'essai KN-013 comprend 31 patients ayant un LHc réfractaire ou récidivant. La population de patients présente les caractéristiques suivantes : âge médian de 32 ans (fourchette de 20 à 67 ans); composée d'hommes à 58,1 %; 54,8 % des patients avec un indice fonctionnel ECOG de 1; 93,5 % des patients sont de race blanche; et 41,9 % ont déjà reçu une radiothérapie. La plupart des patients présentent un lymphome de Hodgkin scléronodulaire (96,8 %).

Tous les patients de l'essai présentent une forme réfractaire de la maladie ou ont rechuté après avoir subi plus de trois traitements (100 %). Chez tous les patients, le traitement de BV a échoué ou a été suivi d'une rechute (100 %). Chez la plupart des patients (74,2 %), la GACS a échoué ou a été suivie d'une rechute. Chez 25,8 % des patients, la GACS n'était pas appropriée. Dans l'ensemble, les patients ont déjà reçu une médiane de cinq traitements systémiques différents (fourchette de 2 à 15).

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

Dans l'essai KN-087, les principaux résultats relatifs à l'efficacité sur lesquels le CEEP a délibéré sont les suivants : le taux de réponse objective (TRO), évalué à l'aveugle par un comité d'examen, principal résultat d'intérêt, ainsi que le TRO évalué par le responsable de l'essai; la durée de la réponse; le taux de réponse complète; la survie sans progression (SSP); la survie globale (SG); l'innocuité et la qualité de vie liée à la santé (QVLS). Le TRO de la cohorte 1 est de 73,9 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 61,9 % à 83,7 %) et celui de la cohorte 2, de 64,2 % (IC à 95 % de 52,8 % à 74,6 %). Par ailleurs, le taux de réponse complète de la cohorte 1 est de 21,7 % (IC à 95 % de 12,7 % à 33,3 %) et celui de la cohorte 2, de 24,7 % (IC à 95 % de 15,8 % à 35,5 %). Le CEEP note que, malgré les incertitudes relatives à l'ampleur du bénéfice étant donné l'absence de comparateur, les réponses tumorales sont impressionnantes et cliniquement significatives chez cette population de patients lourdement traitée déjà. Le CEEP prend en compte la durée prolongée des réponses, l'on n'a pu mesurer la durée médiane des réponses dans aucune des deux cohortes.

Les taux de SSP de six mois et de neuf mois pour l'ensemble des patients sont respectivement de 72,4 % et de 63,4 %. Les estimations en matière de survie découlent des résultats groupés des trois cohortes de l'essai KN-087; elles ne peuvent donc être attribuées directement à la cohorte 1 ou à la cohorte 2 et peuvent ainsi limiter la portée des conclusions qui peuvent être tirées pour celles-ci. Seulement quatre patients sont décédés durant l'essai et la SG médiane n'avait pas été atteinte. Le CEEP note que 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 pour KN-087. Toutefois, le CEEP note que, malgré le caractère incertain et récent 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 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 KN-013, les principaux résultats d'intérêt quant à l'efficacité sont le taux de réponse complète (TRC), évalué à l'aveugle par un comité d'examen, résultat d'intérêt principal, ainsi que le TRO, évalué à l'aveugle par le comité d'examen, la durée de la réponse, ainsi que la SSP et la SG, à titre de résultats exploratoires. Au moment de l'analyse, le taux de réponse complète était de 19 % (IC à 95 % de 8 à 38). Pour l'ensemble des patients, le TRO était de 58 % (IC à 90 % de 39 à 76; N = 31). Le temps médian d'obtention d'une réponse était de 2,8 mois (de 2,4 à 8,6). La durée médiane de la réponse n'a pas été atteinte (de 0,0 à 26,1 mois et +). La SSP médiane était de 11,4 mois (IC à 95 % de 4,9 à 27,8). Les taux de SSP de six mois et de douze mois étaient respectivement de 66 % et de 48 %. La SG médiane n'était toujours pas connue après un suivi médian de 20 mois. Les taux de SG de six mois et de douze mois étaient respectivement de 100 % et de 87 %. Par ailleurs, le CEEP note que la robustesse des résultats en ce qui a trait à l'efficacité est limitée en raison de la petite taille de la population de patients, du plan de l'essai (non-comparatif) et de la courte période de suivi. Le CEEP note également qu'on ne peut tirer de conclusions solides d'essais de phase Ib, car ces études sont vues comme servant à générer des hypothèses plutôt qu'à vérifier des hypothèses. Par contre, le CEEP note que, malgré les incertitudes, les taux de réponses tumorales obtenus avec le pembrolizumab chez cette population lourdement traitée déjà sont impressionnants et correspondent aux résultats observés dans l'essai de phase II plus vaste KN-087.

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

L'essai KN-087 comporte des données sur la QVLS, contrairement à l'essai KN-013. Ces données ont été mesurées à l'aide de deux outils : le questionnaire C30 sur la QdV de l'OERTC (Organisation européenne de recherche sur le traitement du cancer) et le questionnaire EQ-5D (*European Quality of Life Five Dimensions*). Les estimations en matière de QVLS découlent des résultats groupés des trois cohortes de l'essai KN-087; elles ne peuvent donc être attribuées directement à la cohorte 1 ou à la cohorte 2 et peuvent ainsi limiter la portée des conclusions qui peuvent être tirées pour celles-ci. La QVLS a été documentée en évaluant le changement observé à la semaine 12, par rapport à la situation initiale. À la semaine 12, tous les patients montrent une amélioration de leur QdV par rapport à la situation initiale, peu importe l'outil de mesure utilisé. Le CEEP considère que, même s'il n'existe pas de groupe comparatif en référence à ces changements, l'amélioration de la QdV rapportée rejoint les commentaires du groupe de patients, selon lesquels la plupart des patients ont le sentiment que le pembrolizumab réussit à maîtriser tous les symptômes de leur maladie, ainsi qu'à ramener de façon spectaculaire leur état de santé et leur bien-être au niveau d'avant la maladie.

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

Le CEEP s'est penché sur le fait que les essais KN-087 et KN-013 sont des essais non comparatifs. Avec des essais à un seul groupe non randomisés, il est difficile d'interpréter les résultats relatifs à l'efficacité et à l'innocuité attribuables au pembrolizumab par rapport aux options thérapeutiques actuelles. Le CEEP considère que 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 KN-087 et KN-013. Il s'est penché sur le fait que 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 prend en compte qu'il n'existe actuellement pas d'essais contrôlés randomisés en cours chez cette population lourdement traitée déjà, à maladie récidivante ou réfractaire. De concert avec le Groupe d'orientation clinique (GOC), le CEEP évalue que, même si les besoins sont importants chez cette population de patients, la conduite d'un essai contrôlé randomisé avec le pembrolizumab en comparaison d'un traitement de chimiothérapie palliative ne semble guère réalisable dans le contexte.

Le CEEP note qu'en l'absence de données comparatives sur l'efficacité, le demandeur fournit une comparaison de traitements indirecte (CTI) pour comparer le pembrolizumab avec la chimiothérapie classique (gemcitabine). Bien que la CTI laisse entendre que le pembrolizumab est associé à une meilleure efficacité et innocuité en comparaison de la gemcitabine, ces résultats doivent être interprétés avec prudence. En effet, les essais montrent des différences considérables quant aux critères d'inclusion ainsi qu'une absence d'ajustement en fonction des caractéristiques de référence des patients ou des essais, qui ont une incidence sur les effets des traitements. Le CEEP conclut qu'étant donné ces limites, l'efficacité comparative du pembrolizumab et de la gemcitabine est très incertaine.

Innocuité : excellent schéma de nocivité

Le CEEP a revu l'information contenue dans l'essai KN-087 relativement aux effets indésirables dus aux traitements et note que la gamme des effets toxiques de l'essai KN-013 est semblable à celle de l'essai plus vaste de phase II. Les effets indésirables de grade 1 ou 2 survenus le plus souvent ($\geq 5\%$) chez la population évaluée sur le plan de l'innocuité sont l'hypothyroïdisme (12,4 %) et la pyrexie (10,5 %). Les effets indésirables de grade 3 survenus le plus souvent sont la neutropénie (2,4 %), la diarrhée (1 %) et la dyspnée (1 %). Aucun effet indésirable de grade 4 n'est survenu au cours de l'essai et aucun décès lié au traitement non plus. Soixante patients ont subi un événement indésirable à médiation immunitaire (EIMI) ou une réaction à la perfusion. Les EIMI de grade 1 ou 2 survenus le plus souvent sont l'hypothyroïdisme (13,3 %) et les réactions à la perfusion (4,8 %). Aucun EIMI de grade 4 n'est survenu. Le CEEP note qu'en présence d'essais à un seul groupe non randomisés, il est difficile d'interpréter les résultats relatifs à l'innocuité attribuables au pembrolizumab par rapport aux options thérapeutiques actuelles. Toutefois, le CEEP prend acte que, dans l'ensemble, l'incidence d'effets indésirables est faible et que ces derniers semblent tous tolérables et gérables. Le CEEP accueille les commentaires du groupe de défense des intérêts des patients selon lesquels la plupart des patients traités par le pembrolizumab rapportent que le celui-ci a eu un effet positif sur leur santé et leur bien-être, assorti de très peu d'effets indésirables, qui ont tous été tolérables.

Besoin et fardeau de la maladie : nécessité de plus de traitements efficaces

Il y a environ 900 nouveaux cas de LH chaque année au Canada et approximativement 160 Canadiens mourront de cette maladie annuellement. On estime que, dans tout le Canada, le nombre annuel de patients chez lesquels le pembrolizumab serait approprié pour cette indication se chiffrerait au maximum entre 100 et 110. 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). Les options thérapeutiques actuelles comprennent la chimiothérapie et la radiothérapie selon des visées palliatives, des soins de soutien optimaux 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 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. Le CEEP reconnaît qu'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. Il 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 composé de BV, ou dont la maladie résiste à une chimiothérapie de sauvetage, ou encore, qui ne peuvent subir une GACS et chez qui le traitement de BV a échoué.

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

Le Comité a délibéré sur la rétroaction provenant de deux groupes de cliniciens. Le CEEP est d'accord avec la rétroaction des cliniciens disant que l'indication et le remboursement en question ne toucheront qu'un très petit nombre de patients et qu'il n'existe actuellement pas de normes de soins chez les patients présentant UN IHC réfractaire ou récidivant. Deux des bénéfices principaux relevés par les deux groupes de cliniciens sont le taux de réponse encourageant obtenu avec le pembrolizumab et le bon profil d'innocuité du médicament. Les deux groupes reconnaissent que les besoins sont importants pour cette population. Le pembrolizumab pourrait être utilisé chez les

patients présentant un IHc réfractaire ou récidivant après une GACS et le traitement par BV ou chez les patients chez lesquels la greffe est inappropriée et qui n'ont pas accès au traitement de BV. Chez les patients admissibles à la GACS, le pembrolizumab peut remplacer la chimiothérapie classique, dans l'attente de la greffe. Chez les patients qui présentent un IHc réfractaire à la chimiothérapie, mais qui n'ont pas été traités par le BV, les inhibiteurs de la PD-1 peuvent remplacer le traitement de BV chez ceux qui ne seraient pas en mesure de le tolérer (p. ex., en cas de neutropénie ou de neuropathie). Les cliniciens font aussi remarquer qu'un test de PDL-1 ne serait pas nécessaire.

VALEURS ET ATTENTES DES PATIENTS

Expérience des patients atteints de IHc : maîtrise de la maladie et des effets secondaires du traitement

Un groupe de défense des intérêts des patients, Lymphome Canada (LC), a produit une rétroaction concernant l'usage du pembrolizumab 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 ganglionnaire, 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 signalent également que le IHc mine leur capacité de travail, leur image personnelle, leurs obligations familiales, les rapports intimes, les relations amicales ainsi que leur aptitude à faire des études. La plupart des répondants indiquent que les options thérapeutiques actuelles (p. ex., ABVD [adriamycine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine], GDP [gemcitabine, dexaméthasone, cisplatine], BEACOPP [bléomycine, étoposide, adriamycine, cyclophosphamide, oncovin, procarbazine, prednisone], MOPP/COPP [Mustargen ou cyclophosphamide, oncovin, procarbazine, prednisone], radiothérapie, greffe de cellules souches, BV et chirurgie) fonctionnent bien 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 étaient très préoccupants pour de nombreux répondants. Les effets toxiques les plus fréquemment signalés sont 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. LC signale que les répondants ont également 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). LC signale que 93 % des répondants ont reçu au moins un traitement classique et 16 % ont reçu trois traitements ou plus. Les attentes des répondants relativement au nouveau médicament à l'étude sont surtout son efficacité, ainsi que des effets secondaires minimes et moins nombreux que dans 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 pembrolizumab ont signalé peu d'effets secondaires, et ces derniers étaient tolérables. Parmi les effets secondaires rapportés avec le pembrolizumab, on peut compter de la fatigue, de la toux, de l'essoufflement, des nausées, des démangeaisons, des éruptions cutanées et des douleurs articulaires. La plupart des patients ont indiqué que le pembrolizumab a eu un effet positif sur leur santé et leur bien-être et n'a eu aucun effet négatif sur le travail, les études, les obligations familiales, les relations amicales, les rapports intimes, les activités ou les voyages. Certains patients ont pu reprendre le travail pour la première fois depuis le moment où ils ont commencé à être traités pour leur IHc.

Le CEEP note que les patients préfèrent les traitements qui permettent de maîtriser la maladie et les symptômes. Le CEEP est d'avis que le pembrolizumab offre au patient la possibilité d'une rémission, de stopper la progression de la maladie, de maîtriser les symptômes liés à la maladie, d'améliorer sa qualité de vie et de subir peu d'effets secondaires qui sont, par ailleurs, tolérables. Par conséquent, le Comité conclut que le pembrolizumab rejoint les valeurs des patients.

ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

Modèle économique présenté : analyses cout/utilité (AVAQ) et cout/efficacité (années de vie)

Le Groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA a évalué une analyse cout/utilité (les effets cliniques mesurés selon les AVAQ gagnées) et une analyse cout/efficacité (les effets cliniques mesurés selon les années de vie gagnées) comparant le pembrolizumab à la gemcitabine. La population étudiée est constituée de patients ayant un IHc réfractaire ou récidivant (1) chez lesquels une GACS a échoué ou chez lesquels la maladie a progressé après une GACS et qui, après avoir reçu un traitement de BV après la GACS, ont rechuté ou n'ont pas connu d'amélioration, ou (2) qui n'ont pas subi de GACS et qui, après avoir reçu un traitement de BV, ont rechuté ou n'ont pas connu d'amélioration. Le demandeur a soumis deux structures de modèle : un modèle de Markov et un modèle à survie partitionnée (analyse de scénario).

Le GOE a choisi d'utiliser le modèle de Markov, car c'est le modèle qui (1) a été choisi par le demandeur comme scénario de référence; (2) fournit une estimation plus prudente du rapport cout/efficacité différentiel (RCED); (3) tient compte de certains problèmes de structure relevés avec le modèle à survie partitionnée. Dans le cadre du présent examen, il est par conséquent hors de propos de faire l'évaluation et la critique du modèle à survie partitionnée.

Fondement du modèle économique : données d'entrée cliniques et économiques

Les couts pris en compte dans le cadre de l'analyse 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 transplantation de cellules souches, 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. Des données non comparatives tirées d'une étude rétrospective d'une cohorte ont été utilisées pour étayer la comparaison entre le pembrolizumab et la gemcitabine.

Couts liés au médicament : pembrolizumab plus couteux que le comparateur

Le cout unitaire du pembrolizumab est de 4 400,00 \$ par 100 mg. À la dose recommandée de 200 mg une fois aux trois semaines, le cout du pembrolizumab est de 419,05 \$ par jour et de 11 733,33 \$ par cycle de 28 jours.

Le prix courant de la gemcitabine générique est de 270,00 \$ par 1000 mg, soit de 49,18 \$ par jour et de 1 377,00 \$ par cycle de 28 jours.

Rapport cout/efficacité estimatif : pas rentable en comparaison de la chimiothérapie; incertitude en raison de l'absence de données comparatives

Le CEEP a délibéré sur le rapport cout/efficacité du pembrolizumab par comparaison avec la gemcitabine, chez les patients ayant un LHc réfractaire ou récidivant. Il note que les estimations du rapport cout/efficacité fournies par le GOE sont plus élevées que celles du fabricant. Cela est principalement dû à (1) l'utilisation de courbes de SSP pour modéliser la durée du traitement avec le pembrolizumab; (2) un horizon temporel plus court (de 10 ans plutôt que de 20); (3) le choix du GOE d'utiliser l'IC à 95 % plus faible pour le taux de risque de SSP avec la gemcitabine par rapport au pembrolizumab. Le CEEP note que, selon les analyses de sensibilité du GOE, les facteurs qui influent le plus sur le cout différentiel du pembrolizumab sont la durée du traitement, le cout du pembrolizumab et le choix de la cohorte 1 ou 2 (non combinées). Les principaux facteurs déterminants en matière d'effet différentiel sont l'horizon temporel, les valeurs d'utilité et le choix de la cohorte 1 ou 2 (non combinées). De plus, le Comité note que l'analyse économique soumise comporte les limites principales suivantes : (1) le recours à des données non comparatives sur l'efficacité et à une comparaison naïve des traitements; (2) l'utilisation de la gemcitabine comme indicateur dans tous les traitements de chimiothérapie du groupe de comparaison; (3) l'hypothèse voulant que tous les patients dont la maladie ne progresse pas présentent le même risque de décès par d'autres causes que la population en général. 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 pembrolizumab est comparé avec la gemcitabine. Par conséquent, le CEEP conclut que le pembrolizumab ne présente pas un rapport cout/efficacité avantageux au prix indiqué.

FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et incidence budgétaire : cout élevé du médicament, incidence budgétaire potentiellement substantielle et durée du traitement incertaine

Le CEEP a discuté de la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement du pembrolizumab chez les patients ayant un LHc réfractaire ou récidivant.

Le CEEP a pris en considération la préoccupation du GCP concernant le schéma posologique fixe du pembrolizumab par opposition à un schéma posologique basé sur le poids. Une dose fixe réduirait certes le gaspillage de médicament, mais le GCP note le cout élevé lié à l'usage d'une dose fixe en comparaison d'une dose basée sur le poids dans le cas de patients pesant moins de 100 kg. Par ailleurs, comme le pembrolizumab est fréquemment utilisé dans nombre d'autres indications, le gaspillage de médicament pourrait être réduit en partageant le contenu des flacons. Le CEEP reconnaît qu'une dose basée sur le poids de 2 mg/kg une fois aux trois semaines est déjà autorisée pour d'autres indications; cependant, il n'existe actuellement pas de données probantes soutenant l'efficacité d'une dose de 2 mg/kg pour l'indication visée. Le CEEP indique que les autorités compétentes peuvent souhaiter continuer la réflexion sur le schéma posologique et en venir à une approche commune possible pour tous les intervenants.

Le CEEP prend note du commentaire du GCP selon lequel le pembrolizumab pourrait occasionner un plus grand besoin de temps de fauteuil en tant que nouveau traitement.

Le CEEP a examiné la possibilité que le pembrolizumab soit utilisé dans d'autres indications étant donné le manque d'options thérapeutiques efficaces chez les patients (1) pour qui une GACS n'est pas appropriée et qui n'ont pas accès à un traitement composé de BV ou (2) pour qui un traitement composé de BV n'est pas approprié en raison de contreindications. Le CEEP note que 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, le CEEP reconnaît que la question du recours au pembrolizumab chez les patients non traités par le BV dépasse l'étendue de la présente analyse. Par conséquent, le Comité estime qu'il serait nécessaire de présenter une demande distincte au PPEA pour les patients chez lesquels la GACS n'est pas appropriée et qui n'ont pas été traités par BV.

Le CEEP note que l'impact budgétaire du recours au pembrolizumab découle du coût élevé du médicament, du nombre relativement faible de patients concernés et d'une importante part de marché attendue en ce qui a trait à l'indication du pembrolizumab. Le CEEP est également d'accord avec le GOE sur le fait que l'analyse soumise sous-estime l'impact budgétaire puisque, en cas de remboursement, le pembrolizumab occupera probablement l'entièreté du marché.

Renseignements sur le médicament et la maladie

Médicament	<ul style="list-style-type: none"> • Anticorps monoclonal • 100 mg/flacon de 4 ml • 200 mg administrés par voie intraveineuse en 30 minutes une fois aux trois semaines.
Cancer	<ul style="list-style-type: none"> • Lymphome de Hodgkin classique.
Faits et chiffres sur la maladie	<ul style="list-style-type: none"> • Il y a environ 900 nouveaux cas de LH chaque année au Canada et approximativement 160 Canadiens mourront de cette maladie annuellement. On estime que, dans tout le Canada, le nombre annuel de patients chez lesquels le pembrolizumab serait approprié pour cette indication se chiffrerait au maximum entre 100 et 110.
Traitement de référence actuel	<ul style="list-style-type: none"> • Les options thérapeutiques actuelles comprennent la chimiothérapie selon des visées palliatives, des soins de soutien optimaux et la participation à des essais cliniques.
Limite du traitement actuel	<ul style="list-style-type: none"> • Des effets toxiques importants et de 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 :

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 suppléant
D ^r Winson Cheung, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D ^r Avram Denburg, oncologue pédiatre	Carole McMahan, patiente
Mike Doyle, économiste de la santé	D ^{re} Marianne Taylor, oncologue

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

- Kelvin Chan et Lauren Flay Charbonneau, qui n'étaient pas présents à la réunion;
- Cameron Lane, qui n'a pas voté en raison de son rôle de patient suppléant.

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

- D^r Avram Denburg et D^r Craig Earle, qui n'étaient pas présents à la réunion;
- Cameron Lane, qui n'a pas voté en raison de son rôle de patient suppléant.

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 pembrolizumab dans le traitement du IHc, deux membres sont en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu et, conformément aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts, aucun d'eux n'a été exclu du vote. Pour ce qui est de la recommandation finale, deux membres sont en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu et, conformément aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts, deux membres ont été exclus du vote.

Sources d'information consultées

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

Consultation d'information du domaine public

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

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).