

ADCETRIS^{MC} – Lymphome anaplasique à grandes cellules systémique

FÉVRIER 2014

Marque de commerce : Adcetris

Dénomination commune : Brentuximab védotine

Fabricant : SeattleGen

Forme : Poudre pour perfusion intraveineuse

Teneur : 50 mg

Ajout à la Liste Établissements – Médicament d'exception – Conditionnel à ce que le rapport entre le coût et l'efficacité soit modifié pour atteindre un niveau acceptable et à l'instauration d'un suivi

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Adcetris^{MC} sur la *Liste de médicaments – Établissements* pour le traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs). Ce médicament doit faire l'objet d'un suivi clinique et économique ainsi que d'une mesure d'atténuation du fardeau économique, incluant une réévaluation annuelle. Ces suivis et cette mesure s'imposent, considérant l'ampleur de l'incertitude clinique, l'avis de conformité conditionnel octroyé par Santé Canada et le rapport entre le coût et l'efficacité très défavorable, et cela dans le but d'assurer à l'ensemble des citoyens un accès équitable et raisonnable aux soins de santé.

L'indication reconnue proposée pour le brentuximab védotine est la suivante :

- ◆ en monothérapie pour le traitement des personnes atteintes d'un lymphome anaplasique à grandes cellules systémique après l'échec d'au moins un protocole de polychimiothérapie et dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1;

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie confirmée par imagerie. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer à 0 ou 1.

La dose maximale pour le brentuximab védotine est de 1,8 mg/kg par cycle de 3 semaines, pour un maximum de 16 cycles.

Le suivi clinique proposé est le suivant :

- L'INESSS évaluerait annuellement les résultats des rapports d'étape sur les études de confirmation; rapports que le fabricant s'est engagé à fournir à Santé Canada. Ces études de confirmation, ainsi que d'autres données, ont pour but de confirmer les avantages cliniques du médicament et d'en étayer l'innocuité.
- L'INESSS analyserait des données colligées par des partenaires sur les résultats obtenus concernant la greffe de cellules souches à la suite d'un traitement avec le brentuximab védotine.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Le suivi économique proposé est le suivant :

- L'impact réel sur le budget des établissements de santé.

La mesure d'atténuation du fardeau économique proposée est la suivante :

- Une contribution financière importante du fabricant pour améliorer le rapport entre le coût et l'efficacité.

À l'intention du public

Adcetris^{MC} a pour but de traiter un cancer des ganglions : le lymphome anaplasique à grandes cellules systémique. Il s'agit d'une maladie rare, grave et qui progresse très rapidement. Sans traitement, les patients ne pourront pas survivre longtemps et il y a peu de traitements disponibles. Ceux-ci entraînent beaucoup d'effets indésirables graves et leur efficacité n'est pas démontrée.

Il est difficile de bien étudier ces médicaments, car la maladie est rare. Les études que nous exigeons habituellement ne peuvent pas être réalisées. Les résultats obtenus dans deux études sont jugés importants puisqu'ils laissent croire qu'Adcetris^{MC} permet aux patients de survivre un peu plus d'un an avant que le cancer ne progresse. Ce médicament a aussi permis à certains patients d'avoir accès à la greffe de moelle, une option qui peut en guérir un certain nombre. Mais, ces résultats sont très incertains et ils pourraient être beaucoup plus faibles.

Par ailleurs, le coût de traitement par personne peut atteindre dans certains cas 232 320 \$. Le rapport entre le coût et l'efficacité (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie) est ainsi très élevé.

L'INESSS est conscient qu'un gain en survie ou même la possibilité de guérir si une greffe de moelle devient possible est un argument majeur pour les patients et aux yeux des citoyens, la lutte pour la vie étant une valeur fondamentale dans notre société. Mais dans un contexte de ressources limitées, l'INESSS doit émettre une recommandation pour que celles-ci soient investies de façon responsable afin de permettre d'aider le plus de patients possibles dans l'ensemble du système de santé.

Comme plusieurs éléments de l'évaluation de ce médicament sont encore incertains, il est recommandé de suivre de près son usage annuellement afin de mieux documenter ses effets réels. Et puisque le fabricant demande un prix très élevé, sans être capable actuellement de fournir la preuve d'un rapport entre le coût et l'efficacité favorable, l'INESSS juge responsable que le fabricant contribue à la diminution du fardeau économique sur le système de santé.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

ÉVALUATION

L'appréciation de la valeur thérapeutique a été effectuée par les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) en collaboration avec les membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), composé d'hématologues oncologues, de radio-oncologues, de chirurgiens et de pharmaciens spécialisés en oncologie. En ce qui a trait aux autres critères prévus à la loi, les membres du CEPO ont été consultés à propos des hypothèses cliniques intégrées à l'analyse pharmacoéconomique, ainsi qu'au sujet des aspects éthiques et sociétaux, en vue d'une recommandation par le CSEMI.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le brentuximab védotine est un anticorps anti-CD30 conjugué à un agent antimétabolique qui agit en entraînant l'apoptose sélective des cellules tumorales exprimant l'antigène CD30.

Santé Canada a émis un avis de conformité conditionnel pour le brentuximab védotine. Il est indiqué notamment « pour le traitement des patients atteints de lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs) après l'échec d'au moins un protocole de polychimiothérapie ».

Il s'agit de la première évaluation d'Adcetris^{MC} par l'INESSS pour cette indication.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le LAGCs réfractaire ou récidivant après une thérapie de première intention est une maladie rare et pour laquelle il y a peu d'études ou de données probantes. Le traitement consiste à administrer une chimiothérapie de sauvetage, suivie d'une chimiothérapie à forte dose et d'une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques, chez les patients en état de la recevoir. Le niveau de preuve des études qui soutiennent l'usage de ces protocoles est jugé faible de la part des experts consultés. Divers protocoles de chimiothérapie peuvent être utilisés tels CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone), DHAP (dexaméthasone, cytarabine, cisplatine), ESHAP (étoposide, méthylprednisolone, cytarabine, cisplatine), GDP (gemcitabine, dexaméthasone, cisplatine) ou ICE (ifosfamide, carboplatine, étoposide). Ces chimiothérapies sont très toxiques et leur efficacité est limitée. D'ailleurs, malgré ces thérapies, l'espérance de vie de ces patients est encore de courte durée (environ un an). La greffe allogénique de cellules souches, qui a un potentiel curatif, est également une option considérée mais elle s'adresse à un pourcentage limité de personnes.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, une étude de phase II (Pro 2012) et l'analyse de Mak (2013) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude de Pro est un essai à devis ouvert, multicentrique et non comparatif, qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du brentuximab védotine, administré en monothérapie, chez 58 patients atteints d'un LAGCs réfractaire ou récidivant après l'administration d'au moins un protocole de chimiothérapie. Ceux-ci étaient âgés de 12 ans ou plus, présentaient une lésion mesurable de plus de 1,5 cm et un bon état de santé global (ECOG de 0 ou 1). Les personnes

<p>Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>

ayant reçu une allogreffe de cellules souches ont été exclues. Le brentuximab védotine était administré jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable ou pour un maximum de 16 cycles. Les principaux résultats obtenus, après environ 6 mois de suivi, sont présentés au tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité^a de l'étude de Pro (2012)

	Brentuximab védotine (n = 58)	
	Pourcentage ou durée	Intervalles de confiance à 95 %
Réponse tumorale objective ^b	86 %	75 % à 94 %
Rémission complète ^c	57 %	43 % à 70 %
Durée médiane de la réponse tumorale objective	12,6 mois	5,7 mois à non estimable
Durée médiane de la rémission complète	13,2 mois	10,8 mois à non estimable
Survie médiane sans progression estimée	13,3 mois	6,9 mois à non estimable

a Résultat d'évaluation par le comité indépendant

b Pourcentage de patients ayant une rémission complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation révisés de l'International Working Group Response for malignant lymphoma

c Pourcentage de patients

Cette étude est de faible niveau de preuve, car :

- Elle compte peu de sujets.
- Son devis est sans insu et sans traitement comparateur.

Les éléments clés suivants doivent être retenus :

- Les réponses au traitement ont été évaluées par un comité indépendant selon des critères d'évaluation reconnus.
- Les caractéristiques de base des sujets sont suffisamment détaillées :
 - ceux-ci ont reçu de 1 à 6 chimiothérapies antérieures (médiane = 2), qui ne sont pas décrites, et 26 % d'entre eux ont déjà reçu une autogreffe de cellules souches;
 - 66 % des sujets présentaient un ECOG de 1;
 - 50 % d'entre eux présentaient une maladie réfractaire à leur plus récente thérapie;
 - 50 % des sujets présentaient une récurrence de la maladie à la suite du dernier traitement reçu.
- La population étudiée représente bien celle qui serait traitée à ce stade de la maladie au Québec.
- L'objectif principal est jugé adéquat dans ce contexte, notamment en raison de l'hétérogénéité quant au nombre de thérapies reçues antérieurement.

Les résultats de l'étude démontrent que le brentuximab védotine, administré en monothérapie, entraîne une réponse tumorale objective chez 86 % des patients. Ce pourcentage est très élevé à ce stade de la maladie et l'effet du traitement est rapide et durable. Une réponse tumorale objective est observée quel que soit le statut de réarrangement du gène ALK. Le pourcentage de rémission complète est jugé important. L'obtention d'un tel taux de rémission pourrait permettre d'administrer une autogreffe ou une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

chez une certaine proportion de patients. La survie médiane sans progression est estimée à 13,3 mois. Les données provenant d'une sous-analyse effectuée chez 57 patients inclus à l'étude montrent que l'usage du brentuximab védotine semble prolonger la survie médiane sans progression de la maladie de 8,6 mois par rapport à la chimiothérapie administrée précédemment au même sujet (médiane = 14,5 mois contre 5,9 mois). Malgré les limites inhérentes aux comparaisons historiques et indirectes, les experts sont d'avis que la différence est cliniquement importante et jugée réaliste.

En ce qui a trait à l'innocuité, des effets indésirables de grades 3 ou 4 ont été observés chez 60 % des sujets dont les plus fréquents sont la neutropénie (21 %), la thrombocytopénie (14 %) et la neuropathie périphérique sensorielle (12 %). Le pourcentage de patients ayant cessé le traitement en raison des effets indésirables est important (24 %); la neuropathie périphérique sensorielle en était la principale cause. De l'avis des experts, la toxicité du brentuximab est importante, mais elle apparaît moindre que celle des polychimiothérapies. Quant à la qualité de vie, aucune donnée n'est rapportée.

Afin de quantifier et d'apprécier l'ampleur des bénéfices observés avec ce produit par rapport aux thérapies disponibles, l'analyse de Mak est évaluée. Il s'agit d'une analyse rétrospective d'une cohorte de patients qui présentent différents types de lymphomes à cellules T, dont 24 % sont atteints d'un LAGCs récidivant (n = 36) et ne sont pas éligibles à recevoir une greffe de cellules souches. Chez la population totale ayant reçu une chimiothérapie (n = 89), la survie médiane sans progression est de 3,7 mois et la survie médiane globale est de 6,5 mois. Parmi les patients atteints d'un LAGCs, 36 % n'ont jamais reçu de traitement, seulement les meilleurs soins de soutien. Chez ceux traités avec une chimiothérapie (n = 17), la survie médiane sans progression observée est de 1,8 mois et la survie médiane globale est de 3 mois. La comparaison indirecte des données de survie de l'étude de Pro avec celles de cette analyse est empreinte d'incertitude, notamment en raison des différences observées quant au nombre de patients atteints d'un LAGCs, au nombre de sujets atteints d'une maladie réfractaire ou récidivante, au statut de performance selon l'ECOG des patients (ECOG 0-1 : 14 % (Mak) contre 98 % (Pro)) et aux chimiothérapies qu'ils ont reçu antérieurement. Toutefois, de l'avis des experts, il n'existe pas d'autres données permettant de faire des comparaisons indirectes. Ainsi, malgré les limites importantes énoncées précédemment, la comparaison des données indique que le brentuximab védotine prolongerait la survie médiane sans progression de 9,6 mois (population totale) à 11,5 mois (sujets atteints d'un LAGCs réfractaire ou récidivant) comparativement aux chimiothérapies.

Besoin de santé

Le besoin de santé potentiellement comblé ici, chez certains patients dont le nombre est difficile à estimer, est la guérison complète de la maladie. Cependant, pour la majorité des patients, il s'agit d'un traitement à visée palliative, lequel a pour but de prolonger la vie de quelques mois de plus. L'objectif des thérapies palliatives est aussi d'assurer que les traitements permettent aux patients de demeurer dans un bon état de santé général afin de pouvoir profiter de ces derniers mois avec leur famille, leurs proches et leur communauté.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO, qui se sont prévalus de leur droit de vote, sont majoritairement d'avis que le brentuximab védotine satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement du LAGCs.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Motifs priorisés par la position majoritaire

- Les données sur le brentuximab védotine proviennent d'une étude non comparative, de faible niveau de preuve. Bien qu'une étude comparative aurait été idéale pour évaluer les bénéfices cliniques du brentuximab védotine, une telle étude est difficilement réalisable compte tenu de la rareté de cette maladie et de l'absence de traitement standard reconnu à ce stade de la maladie.
- Les résultats observés quant à la réponse tumorale objective et à la rémission complète de la maladie sont jugés cliniquement importants compte tenu de l'agressivité de la maladie et de la proportion élevée de sujets ayant un LAGCs récidivant ou réfractaire au traitement de première intention.
- En comparaison avec les données historiques et épidémiologiques disponibles, les résultats militent en faveur de l'usage du brentuximab védotine chez les patients atteints d'un LAGCs réfractaire ou récidivant.
- Les bénéfices cliniques observés, notamment sur le taux de réponse tumorale et le prolongement possible de la survie sans progression de 9,6 mois à 11,5 mois, sont jugés comme comblant un besoin de santé important.
- Il est aussi jugé important de permettre à certains patients d'avoir accès à la greffe de cellules souches, puisque celle-ci est potentiellement curative.

Motifs priorisés par la position minoritaire

- Les résultats de l'étude sont préliminaires et le risque d'erreurs méthodologiques est trop important : pas de groupe de comparaison, petit nombre de sujets, aucun lien démontré entre la réponse tumorale et la survie. Il est impossible d'estimer l'effet réel de ce médicament en clinique.
- Dans la perspective d'une inscription à la *Liste de médicaments - Établissements*, les données soumises sont plutôt de l'ordre de la recherche clinique et devraient faire l'objet de recherche complémentaire.
- La réalisation d'un essai clinique à répartition aléatoire, même comparé aux meilleurs soins de soutien, s'avère importante et nécessaire pour assurer une certaine équité dans l'évaluation de médicaments utilisés pour le traitement de maladies ayant un fardeau de morbidité équivalent. Cette démarche vise à assurer que les médicaments qui sont remboursés répondent véritablement, de façon efficace et efficiente, au besoin de santé que le fabricant prétend combler et qu'il contribue ainsi à accroître la santé individuelle et le bien-être collectif.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix d'une fiole à usage unique de 50 mg de brentuximab védotine est de 4 840 \$. Ainsi, à la dose de 1,8 mg/kg au jour 1 de chaque cycle de 21 jours, pour un patient de 70 kg qui répond au traitement, les coûts de traitement minimum (8 cycles) et maximum (16 cycles) sont de 116 160 \$ et de 232 320 \$, respectivement. Aux fins de comparaison, le coût de traitement par cycle avec le brentuximab védotine (14 520 \$) est supérieur à celui des principaux protocoles de chimiothérapie utilisés tels CVP (43 \$), DHAP (215 \$), ESHAP (345 \$), GDP (124 \$) ou ICE (949 \$). Les pertes de médicament sont considérées dans le calcul des coûts selon la durée de stabilité du médicament.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif d'estimer les ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels du brentuximab

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

védotine comparativement à une chimiothérapie pour le traitement du LAGCs après l'échec d'au moins un protocole de polychimiothérapie. Cette étude :

- se base sur un modèle qui simule l'évolution de la maladie selon trois états de santé, soit : la survie sans progression, la survie après la progression de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 40 ans, ce qui permet de simuler pour la quasi-totalité des patients l'évolution de leur maladie jusqu'au décès;
- s'appuie principalement sur les résultats de l'étude de Pro;
- intègre des données de qualité de vie des patients selon leur évolution. Ces données sont obtenues à partir d'une enquête menée chez 100 personnes de la population générale au Royaume-Uni;
- est réalisée selon la perspective d'un ministère de la santé dans laquelle sont considérés notamment les coûts en médicaments et ceux de leur administration, ceux des procédures diagnostiques et de la prise en charge des effets indésirables.

Ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels du brentuximab védotine comparativement à une chimiothérapie pour le traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules systémique après l'échec d'au moins un protocole de polychimiothérapie

Brentuximab védotine comparativement à une chimiothérapie	Année de vie différentielle moyenne par patient	QALY différentiel moyen par patient	Coût différentiel total moyen par patient ^a
Fabricant - Horizon temporel de 40 ans			
	■ mois	■ mois	■ \$
Ratio coût-efficacité différentiel	■ \$/année de vie gagnée		
Ratio coût-utilité différentiel	■ \$/QALY gagné		
Analyses de sensibilité ^b			
Univariées	■ \$/QALY gagné à ■ \$/QALY gagné		
Probabilistes	n.d.		
INESSS - Horizon temporel de 20 ans ou de 10 ans respectivement			
Ratio coût-efficacité différentiel	De plus de 81 575 \$/QALY gagné à plus de 98 081 \$/année de vie gagnée		
Ratio coût-utilité différentiel	De plus de 100 276 \$/QALY gagné à plus de 118 269 \$/QALY gagné		
Analyses de sensibilité			
Univariées ^b	De plus de 162 530 \$/QALY gagné à plus de 192 032 \$/QALY gagné		
Autres ratios coût-efficacité différentiels ^c	7 998 \$ à 13 113 \$ par mois de survie sans progression 341 737 \$ par patient ayant une rémission complète 322 209 \$ par patient ayant une réponse tumorale objective 683 475 \$ par patient ayant présenté une rémission complète et recevant une greffe		

a Coûts additionnels moyens par patient engendrés par le brentuximab védotine selon l'horizon temporel retenu

b Scénario dans lequel un nombre maximal de 16 cycles a été considéré plutôt que 8 cycles dans le scénario de base

c Résultats selon le scénario considérant un horizon temporel de 20 ans

n.d. Non disponible

Dans l'ensemble, il s'agit d'un modèle pharmacoéconomique qui repose sur les meilleures données disponibles mais toutefois incertaines. Toutefois, sa validité est limitée principalement par l'absence de données cliniques probantes comparatives. Compte tenu du faible niveau de

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

preuve de l'étude de Pro et des limites à la comparaison indirecte avec les résultats de l'analyse de Mak, l'incertitude des ratios estimés n'est pas suffisamment documentée par le fabricant.

L'INESSS s'est interrogé sur certains éléments clés de l'analyse des aspects cliniques et pharmacoéconomiques susceptibles d'affecter l'estimation des ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels. Ces mesures permettent d'apprécier si le médicament procure des bénéfices cliniques qui justifient les coûts de traitements beaucoup plus élevés par rapport aux chimiothérapies.

Les données cliniques probantes limitées ne permettent pas d'appuyer l'ensemble des hypothèses nécessaires afin de déterminer si le brentuximab védotine, dans cette indication, représente un usage efficient des ressources disponibles pour notre système de santé. Les principaux éléments clés de l'analyse sont les suivants :

- La comparaison indirecte avec les résultats de l'analyse de Mak comporte de nombreuses limites. Une comparaison directe avec les comparateurs possibles aurait été souhaitable.
- Le nombre de cycles moyen ou médian de traitement reçus par les patients (médiane de 8 cycles dans l'étude de Pro chez les patients ayant une réponse tumorale objective) pourrait s'avérer plus élevé en pratique.
- Les bénéfices additionnels par rapport aux comparateurs possibles sont inconnus, tant sur le temps avant que la maladie progresse que sur le temps jusqu'au décès. L'estimation d'un gain de survie globale de ■■■ mois dans la modélisation pharmacoéconomique, sur la base des résultats de l'étude de Pro et de l'analyse de Mak, ainsi que sur la base des hypothèses en lien avec les bénéfices possibles associés à la greffe chez les patients en mesure de la recevoir, est entachée d'une grande incertitude.
- L'absence de données de qualité de vie dans l'étude de Pro : les experts sont toutefois d'avis qu'il est possible de croire à une amélioration de la qualité de vie puisque le médicament permettrait de passer significativement plus de temps de qualité avant que la maladie ne progresse.
- L'horizon temporel retenu : l'INESSS juge approprié de prendre en considération les résultats obtenus en utilisant des horizons temporels plus courts, soit de 10 ans et de 20 ans.
- Les hypothèses quant à la proportion de personnes de plus qui seraient admissibles à une greffe à la suite d'un traitement avec le brentuximab védotine et les bénéfices qui en découleraient d'un point de vue clinique et pharmacoéconomique, en absence de données.

Les ratios estimés par le fabricant sont jugés élevés. Les éléments précédents font en sorte qu'il existe une grande incertitude sur le rapport entre le coût et l'efficacité du brentuximab védotine. Si on considère le même modèle, mais avec des hypothèses jugées plus réalistes, notamment des bénéfices potentiels de moindre ampleur, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament est davantage défavorable. Même si les hypothèses retenues par le fabricant s'avéraient éventuellement réelles, pour l'instant il demeure une incertitude importante sur le vrai rapport coût-efficacité du brentuximab védotine.

Autres indicateurs pharmacoéconomiques

L'INESSS a considéré d'autres ratios pharmacoéconomiques afin de mettre en perspective l'efficacité du traitement. Toutefois, la faiblesse des données probantes et l'absence de comparaison directe demeurent des limites majeures à la précision des estimations.

<p>Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>

Néanmoins, les autres indicateurs reposent sur différentes variables d'efficacité considérées et permettent d'apprécier dans son ensemble le rapport différentiel entre le coût et l'efficacité du brentuximab védotine par rapport aux chimiothérapies utilisées dans cette indication, notamment les ratios différentiels :

- 7 998 \$ à 13 113 \$ par mois de survie sans progression;
- 341 737 \$ par patient ayant une rémission complète;
- 322 209 \$ par patient ayant une réponse tumorale objective;
- 683 475 \$ par patient ayant présenté une rémission complète, qui par le fait même permet dans certains cas de rendre admissible un patient à la greffe avec un potentiel de guérison.

Ces ratios doivent être interprétés chacun comme étant les coûts supplémentaires associés à l'usage du brentuximab védotine par rapport aux chimiothérapies pour obtenir une unité additionnelle des variables d'efficacité retenues. Les coûts considérés proviennent du scénario de base ayant permis l'estimation des ratios coût-utilité. Malgré les limites de telles comparaisons, les trois premiers ratios obtenus, ci-dessus, sont généralement jugés élevés comparativement à ceux estimés récemment pour d'autres médicaments anticancéreux au sens des orientations proposées par l'INESSS pour l'évaluation des médicaments anticancéreux (INESSS 2012). Pour sa part, le ratio en coûts par patient ayant présenté une rémission complète, qui par le fait même permet dans certains cas de rendre admissible un patient à la greffe avec un potentiel de guérison, est au-delà des valeurs habituellement observées pour d'autres ratios impliquant des paramètres d'efficacité secondaires.

Conclusion sur les aspects économiques et pharmacoéconomiques

En somme, selon l'INESSS, le ratio coût-efficacité différentiel varie de plus de 81 575 \$/année de vie gagnée à plus de 98 081 \$/année de vie gagnée par rapport à une chimiothérapie, alors que le ratio coût-utilité différentiel varie de plus de 100 276 \$/QALY gagné à plus de 118 269 \$/QALY gagné. Ces ratios sont jugés élevés et incertains. L'utilisation des outils d'évaluation pharmacoéconomique habituels s'avère donc limitée, surtout par le manque de données cliniques probantes. Comme mentionné, d'autres indicateurs pharmacoéconomiques ont été considérés pour apprécier le rapport entre le coût et l'efficacité du brentuximab védotine. Ces autres ratios sont jugés élevés et ont aussi une portée limitée compte tenu de l'incertitude en lien avec le faible niveau de preuve.

Sans des données cliniques additionnelles ou un suivi approprié des patients, il est difficile de statuer sur l'efficacité relative du médicament et de conclure avec précision sur son rapport coût-efficacité. En effet, il est difficile de déterminer l'effet réel de ce médicament sur la santé des patients. Le coût du brentuximab védotine exigé par le fabricant est très élevé compte tenu du gain de santé associé, ce qui ne permettrait de conclure qu'à un rapport entre le coût et l'efficacité jugé défavorable. Finalement, une mesure d'atténuation du fardeau économique par une contribution financière importante du fabricant permettrait d'améliorer le rapport entre le coût et l'efficacité du brentuximab védotine pour cette indication.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant a estimé un impact budgétaire pour le remboursement du brentuximab védotine pour le traitement du LAGCs à la suite de l'échec à au moins une polychimiothérapie. L'analyse est basée sur des données épidémiologiques de la maladie ainsi que sur des hypothèses découlant des données des études cliniques, de l'opinion d'experts et d'autres sources de données pertinentes. Ainsi, selon l'incidence de 27 personnes par année, le fabricant estime à ■■■ le nombre de personnes qui seraient traitées lors des trois premières années suivant l'inscription. Les parts de marché prévues seraient de ■■■ %, ■■■ % et ■■■ % au cours des trois premières années. Il a été supposé que le nombre de cycles de traitement par patient serait de ■■■.

Impact budgétaire net de l'inscription d'Adcetris^{MC} à la Liste de médicaments – Établissements pour le traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules systémique après l'échec d'au moins un protocole de polychimiothérapie

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant	Établissements	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$
	Analyse de sensibilité	Pour trois ans, coûts les plus faibles			■■■ \$
		Pour trois ans, coûts les plus élevés			■■■ \$
INESSS	Établissements	1 238 446 \$	1 355 902 \$	1 479 165 \$	4 073 513 \$
	Analyse de sensibilité	Pour trois ans, coûts les plus faibles			3 092 049 \$
		Pour trois ans, coûts les plus élevés			8 238 429 \$

La majorité des hypothèses émises par le fabricant sont jugées réalistes. Toutefois, quelques hypothèses ont été modifiées par l'INESSS, notamment :

- Les parts de marchés prises par le brentuximab védotine sont revues à la hausse.
- L'incidence du cancer est plus faible que celle prévue par le fabricant.
- Les estimations prennent aussi en compte les pertes en médicament lors de son utilisation.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 4,1 M\$ (moyenne de 1,4 M\$/an) pourraient s'ajouter au budget des établissements pour les trois premières années suivant l'inscription du brentuximab védotine. Ces estimations sont basées sur un nombre d'environ 36 patients qui recevraient le médicament au cours des trois premières années suivant son inscription.

Coût d'opportunité lié à l'inscription et exemples économiques

L'inscription du brentuximab védotine, dont le coût de traitement individuel est très élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 1,4 M\$ pour le traitement de 12 personnes. Afin de mettre en perspective ces estimations et ce qu'elles représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'inscription de ce médicament. Les établissements ont l'obligation d'atteindre l'équilibre budgétaire. L'ajout de nouveaux médicaments à la *Liste de médicaments - Établissements* leur impose un fardeau économique qui devient de plus en plus difficile à gérer.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Coût d'opportunité lié à l'inscription du brentuximab védotine - exemples comparatifs de coûts pour un montant annuel de 1 357 838 \$

Comparaison	Coût additionnel annuel moyen par patient	Nombre de personnes ciblées
Coûts en médicaments		
Traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules systémique avec le brentuximab védotine	113 153 \$	12
Coûts en soins de santé		
Équivalent en soins infirmiers pour les soins à domicile	1 001 \$	1 356
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	60 366 \$	22
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	68 000 \$	20

Perspective du patient

Les éléments mentionnés dans la perspective du patient proviennent des lettres reçues des patients ou des groupes de patients au cours de l'évaluation, à la suite de la consultation, conformément au processus mis en place.

Le patient atteint d'un LAGCs est confronté à un pronostic sombre, tant pour sa qualité de vie que pour son espérance de vie. L'accès à une thérapie potentiellement curatrice (advenant que le patient puisse être greffé) est jugé comme très significatif. Vivre sans que la maladie ne progresse durant près d'une année de plus est aussi considérée comme important du point de vue du patient, et ce, même s'il persiste une certaine part d'incertitude quant aux bénéfices réels et aux répercussions du traitement sur la qualité de vie et sur sa tolérabilité. Cependant, considérant que l'innocuité et l'efficacité de ce médicament ne sont pas clairement établies comparativement aux traitements d'autres maladies ayant la même sévérité, il apparaît raisonnable, voire nécessaire qu'un suivi plus étroit de ce médicament soit instauré et qu'il soit réévalué de façon périodique.

Le fait que la thérapie ne s'administre qu'une fois par cycle de 21 jours comparativement à l'administration plus fréquente des polychimiothérapies permet aux patients de réduire leurs déplacements.

Perspective du clinicien

L'INESSS est très sensible à la complexité du dilemme éthique auquel est confronté le médecin et souhaite l'outiller dans sa prise de décision avec le patient; dans un souci constant d'un meilleur bien-être collectif.

Le brentuximab védotine représente une thérapie novatrice qui utilise un nouveau mécanisme d'action. Les données sur l'efficacité et l'innocuité de ce médicament reposent sur un niveau de preuve faible, mais les chimiothérapies utilisées actuellement s'appuient sur des données dont la qualité de la preuve est tout aussi faible. Les traitements à cette phase de la maladie sont surtout de nature de sauvetage. Même si l'ampleur du gain est incertaine, offrir plusieurs mois de survie sans progression de la maladie supplémentaires est jugé important. De plus, permettre au patient d'être candidat à une greffe de moelle constitue un élément majeur. Par ailleurs, ce médicament réduirait les coûts de prise en charge des effets indésirables liés aux

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

polychiomiotherapies, puisque son effet cytopénique semble moins important et que, notamment, les besoins transfusionnels seraient réduits. Néanmoins, un suivi de cette appréciation préliminaire serait nécessaire puisque Santé Canada a émis un avis de conformité conditionnel exigeant de revoir les données d'efficacité et d'innocuité.

L'absence de remboursement d'un médicament dont la valeur thérapeutique est reconnue place le médecin dans une position difficile des points de vue éthique et déontologique. Le médecin, en face d'un patient atteint d'un LAGCs, a l'obligation morale de divulguer à son patient la disponibilité de cette option thérapeutique. Si le médicament n'est pas inscrit, il doit l'informer des motifs de la recommandation et de l'existence de la mesure de nécessité médicale particulière prévue à l'article 116 de la *Loi sur les services de santé et des services sociaux*. Il peut procéder à la demande si le patient en comprend les incertitudes et s'il juge qu'il s'agit du meilleur traitement disponible pour son patient. La demande doit alors être étudiée dans l'établissement par le comité de pharmacologie. Des décisions différentes peuvent être prises dans les différents établissements. Cela impose aussi un fardeau budgétaire important pour les établissements qui n'est pas prévu et qui peut exiger de faire d'autres choix; lesquels peuvent cependant s'appuyer sur de meilleures données probantes quant à leur impact sur la santé des individus ou de la collectivité. Du point de vue éthique, cette démarche est complexe puisqu'elle possède les caractéristiques suivantes :

- Elle soulève des questions quant à l'équité d'accès à un médicament pour les Québécois en ayant besoin (l'équité des remises en question).
- Il s'agit d'un processus administratif moins transparent et pour lequel il n'existe pas de mécanisme de reddition de compte explicite.

Dans le cas où le médicament serait inscrit, considérant les incertitudes quant à son efficacité, son innocuité et considérant son coût très élevé, le clinicien doit en garantir un suivi diligent et rigoureux. Il a aussi une obligation de s'assurer du bien-être de la collectivité et de considérer que l'allocation efficiente des ressources constitue une pierre angulaire du maintien des soins optimaux pour tous les patients, particulièrement dans un établissement de santé où l'équilibre budgétaire est une obligation. Dans ce contexte, il est de son devoir d'informer son patient qu'un suivi étroit est requis et que le médicament pourrait être cessé advenant qu'il n'entraîne pas une réponse clinique significative ou qu'il y ait une perte de réponse. Le médecin est ainsi déchiré entre ses divers devoirs déontologiques.

Perspective du citoyen

Cette thérapie représente une percée clinique qui peut être jugée importante, puisqu'elle permet de répondre à une condition clinique mortelle. Puisqu'il s'agit d'une maladie rare, il peut apparaître équitable, comparativement à d'autres maladies, d'accepter un niveau de preuve inférieur, particulièrement si cela permet d'obtenir des bénéfices cliniques importants, voire même de guérir un certain nombre de personnes. Il est aussi important de réduire le besoin d'hospitalisation dans des unités spécialisées pour l'administration d'une polychimiothérapie, d'autant plus que cela permet d'accroître l'accès à des ressources limitées. La valeur de la solidarité sociale est ainsi interpellée et appuie le fait d'aider ces quelques patients affligés de cette grave maladie tout en valorisant, du point de vue de l'organisation du système de soins, des mesures qui favorisent une utilisation plus optimale des ressources.

Cependant, considérant l'incertitude qui persiste quant à son efficacité et son innocuité réelles, et considérant le rapport défavorable et incertain entre le coût et l'efficacité, il apparaît

<p>Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>

raisonnable aussi dans la perspective citoyenne, d'assurer un suivi clinique adéquat de ce médicament. Lors des délibérations sur les aspects économiques et pharmacoéconomiques, les principaux éléments qui sont ressortis sont les suivants :

- le délai avant la progression de la maladie est significatif, ce qui a une valeur et qui rend la dépense plus acceptable;
- la possibilité qu'un certain nombre de patients accèdent à la greffe a également une valeur et rend la dépense plus acceptable;
- un suivi permettrait de mieux apprécier les bénéfices réels du médicament et donc, de mieux apprécier le rapport entre le coût et l'efficacité.

Autrement dit, pour les citoyens, il n'est pas juste ou équitable de payer trop cher pour un médicament qui n'a pas un bon niveau de preuve, particulièrement si cela veut dire, dans certains établissements, être obligé de choisir ce traitement au dépens d'autres traitements plus efficaces et plus rentables. Pour le citoyen, il n'est pas raisonnable que le risque soit entièrement assumé par le ministre et les citoyens du Québec. Il doit y avoir un partage raisonnable du risque économique avec le fabricant. Bien que le fait d'inscrire le médicament de façon précoce puisse avoir un effet favorable pour certains patients, il faut noter que cette inscription précoce est en faveur du fabricant qui, d'une part, réduit son coût de développement de la molécule (ne pas faire d'étude de phase III) et, d'autre part, accroît son bénéfice financier puisque le médicament est désormais payé par des tiers payeurs. Par ailleurs, dans une perspective d'équité, il apparaît aussi raisonnable que le rapport entre le coût du médicament et l'efficacité soit réduit à un niveau acceptable. Cela est nécessaire pour assurer l'équité et la justice entre les différentes personnes, tout en préservant l'organisation des soins au Québec, laquelle constitue une fierté importante de tous les Québécois.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus à la loi

Les membres du CSEMI, qui se sont prévalus de leur droit de vote, sont unanimement d'avis que le brentuximab védotine représente une thérapie qu'il est responsable d'inscrire sur la *Liste de médicaments – Établissements* avec un suivi clinique et économique ainsi qu'avec une mesure d'atténuation du fardeau économique. En effet, ces suivis et cette mesure s'imposent, considérant l'ampleur de l'incertitude clinique, l'avis de conformité octroyé par Santé Canada et le rapport entre le coût et l'efficacité défavorable et incertain, et cela dans le but d'assurer à l'ensemble des citoyens un accès équitable et raisonnable aux soins de santé. De plus, son remboursement selon une indication reconnue avec des critères stricts d'utilisation et d'arrêt s'avère un choix raisonnable et responsable plutôt que le recours à la mesure de nécessité médicale particulière. La recommandation unanime des membres figure au début de cet avis; laquelle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- Le brentuximab védotine répond à un besoin de santé non comblé, jugé important (accès à une thérapie curative pour certains patients et, pour la majorité, le maintien dans un bon état de santé pendant une plus longue période de temps).
- Les pourcentages de réponse tumorale objective et de rémission complète de la maladie observés avec le brentuximab védotine sont jugés cliniquement importants chez les patients atteints d'un LAGCs récidivant ou réfractaire au traitement de première intention.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- Malgré l'incertitude, le brentuximab védotine offre potentiellement un gain de survie sans progression de 9,6 mois à 11,5 mois comparativement aux chimiothérapies et permet à certains patients d'avoir accès à une greffe de cellules souches, une thérapie potentiellement curatrice.
- Il offre un bénéfice clinique significatif par rapport aux autres chimiothérapies, tant en termes d'efficacité que d'innocuité.
- L'étude appuyant l'inscription de ce médicament est d'un niveau de preuve faible. En conséquence, l'inscription exige un suivi. Cela est en concordance avec le fait que Santé Canada a émis un avis de conformité conditionnel.
- Compte tenu des limites importantes des données cliniques probantes disponibles, il est difficile d'évaluer le rapport entre le coût et l'efficacité de ce médicament.
- Seule une mesure d'atténuation du fardeau économique permettrait d'améliorer le rapport entre le coût et l'efficacité et d'augmenter la tolérance à l'incertitude associée au faible niveau de preuve des données utilisées pour mesurer l'efficacité du produit.
- En comparaison avec certains exemples économiques en termes de coût d'opportunité, il ressort des délibérations qu'il serait déraisonnable dans le contexte actuel d'accorder les sommes à investir pour rembourser le brentuximab védotine sans faire un suivi adéquat des patients afin de mieux établir son efficacité relative.
- Comme il s'agit d'un cancer rare, le nombre de personnes qui pourraient utiliser le médicament est faible. Étant donné que le coût de traitement par personne est très élevé, l'impact budgétaire serait de l'ordre de 4,1 M\$ pour trois ans. L'inscription du médicament nécessiterait donc un suivi économique de l'impact budgétaire.
- Le gain de survie sans maladie et l'accès à la greffe sont des objectifs jugés majeurs de la perspective du patient.
- L'accès à cette thérapie interpelle de façon importante les cliniciens et pourrait justifier, dans un souci déontologique, le recours à des mesures d'exception; lesquelles sont non transparentes et inégales à travers le territoire.
- La perspective citoyenne appelle à une grande prudence dans l'introduction des médicaments ayant un niveau de preuve plus faible et un coût élevé afin de préserver l'équité dans le système de santé, soit de ne pas nuire à l'institution de thérapies ayant un meilleur niveau de preuve.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.** Accessibilité à des médicaments anticancéreux à caractère jugé prometteur : État des lieux et bilan du projet pilote. Septembre 2012. <http://www.inesss.qc.ca/>
- **Mak V, Hamm J, Chhanabhai M, et coll.** Survival of patients with peripheral T-cell lymphoma after first relapse or progression: spectrum of disease and rare long-term survivors. *J Clin Oncol.* 2013 Jun 1;31(16):1970-6.
- **Pro B, Advani R, Brice P, et coll.** Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol.* 2012;30(18):2190-6.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).