

## KEYTRUDA<sup>MC</sup> – Lymphome de Hodgkin

FÉVRIER 2018

**Marque de commerce :** Keytruda

**Dénomination commune :** Pembrolizumab

**Fabricant :** Merck

**Formes :** Poudre et solution pour perfusion intraveineuse

**Teneurs :** 50 mg et 25 mg/ml (4 ml)

### Avis de refus d'ajout d'une indication reconnue à la Liste Établissements – Médicament d'exception

---

#### RECOMMANDATIONS

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas ajouter une indication reconnue à Keytruda<sup>MC</sup> sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du lymphome de Hodgkin (LH) réfractaire ou récidivant.

#### À l'intention du public

Keytruda<sup>MC</sup>, une immunothérapie ciblant le PD-1, est utilisé pour traiter le LH lorsque plusieurs traitements se sont avérés inefficaces. Il s'agit d'un type de cancer rare pour lequel le pronostic est défavorable à ce stade de la maladie. Sans traitement, les patients vivent rarement plus de cinq ans. Keytruda<sup>MC</sup> vise principalement à ralentir la progression de la maladie et à améliorer le confort des patients.

Keytruda<sup>MC</sup> est donné à certains patients atteints d'un LH qui ont progressé à la suite d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques et d'un traitement avec Adcetris<sup>MC</sup>. À ce stade de la maladie, ces derniers reçoivent une chimiothérapie intraveineuse et certains peuvent être admissibles à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

L'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité de Keytruda<sup>MC</sup> repose sur une étude de faible niveau de preuve. Chez les patients atteints d'un LH ayant progressé à la suite d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques et d'un traitement avec Adcetris<sup>MC</sup>, 75 % ont vu leur maladie régresser. De plus, Keytruda<sup>MC</sup> est bien toléré et apparaît moins toxique que les chimiothérapies conventionnelles. La qualité de vie à 24 semaines est préservée, voire améliorée. Keytruda<sup>MC</sup> représenterait une option additionnelle de traitement et viendrait combler un besoin de santé jugé important à ce stade de la maladie.

Le coût de traitement avec Keytruda<sup>MC</sup> est très élevé. Étant donné que la différence d'efficacité entre ce médicament et les traitements administrés dans la pratique clinique n'est pas adéquatement quantifiée, l'efficacité de Keytruda<sup>MC</sup> n'a pu être évaluée. Par ailleurs, l'INESSS estime que durant les trois prochaines années, Keytruda<sup>MC</sup> entraînerait des dépenses additionnelles d'environ 5,4 millions 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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

dollars pour les établissements de santé.

L'INESSS est conscient de l'importance pour les patients et leurs proches de retarder la progression de la maladie et de conserver une bonne qualité de vie le plus longtemps possible. Malheureusement, dans un contexte de ressources limitées, il doit émettre des recommandations pour que ces ressources soient investies de façon responsable dans l'ensemble du système de santé. Dans ce cas, puisque les données cliniques sont incertaines et que le prix de Keytruda<sup>MC</sup> est très élevé, l'INESSS recommande au ministre de ne pas ajouter cette indication à la *Liste des médicaments – Établissements*.

## 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 et oncologues médicaux, de radio-oncologues, de chirurgiens et de pharmaciens spécialisés en oncologie. En ce qui a trait aux autres critères prévus par 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 pembrolizumab est un anticorps monoclonal, humanisé et sélectif, conçu pour bloquer l'interaction entre le récepteur de mort cellulaire programmée 1 (PD-1) et ses ligands (PD-L1 et 2) produits par les cellules tumorales. La liaison des ligands au récepteur PD-1 limite l'activité et la surveillance immunologique des lymphocytes T cytotoxiques spécifiques à la tumeur dans le microenvironnement tumoral. De plus, elle réactive l'immunité antitumorale.

Le pembrolizumab est notamment indiqué « pour le traitement, en monothérapie, des adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) présentant une rechute ou dont la maladie est réfractaire, après l'échec d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques et d'un traitement au moyen du brentuximab védotin ou qui ne sont pas des candidats à l'autogreffe de cellules souches et qui ont connu un échec thérapeutique avec le brentuximab védotin ». Actuellement, le pembrolizumab est inscrit à la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du mélanome et du cancer du poumon, selon certaines conditions.

Il s'agit de la première évaluation de Keytruda<sup>MC</sup> pour le traitement du LH réfractaire ou récidivant, celle-ci ayant commencé avant l'octroi de l'avis de conformité. Le fabricant demande que le pembrolizumab soit remboursé chez les patients :

- dont la maladie a progressé après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques et un traitement avec le brentuximab védotine. Il s'agit de la population à l'étude dans le présent avis;
- qui ne sont pas admissibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques et dont la maladie a progressé après une chimiothérapie de sauvetage et un traitement avec le 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 par 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. Cette population est exclue de l'évaluation, compte tenu du fait que l'INESSS n'a pas reconnu la valeur thérapeutique du brentuximab védotine dans cette situation (INESSS 2013).

## **VALEUR THÉRAPEUTIQUE**

### **Contexte de la maladie**

Le LH réfractaire ou récidivant est une maladie rare pour laquelle le pronostic est défavorable. Au Québec, en 2017, il est estimé qu'environ 260 nouveaux cas de LH seront diagnostiqués et que 45 personnes décéderont des suites de cette maladie. Le LH est observé plus couramment chez les jeunes adultes et chez les personnes âgées de 55 ans ou plus.

L'objectif du traitement de première intention du LH est d'obtenir une réponse curative ou une rémission complète au moyen de diverses associations de chimiothérapies, avec ou sans radiothérapie. La grande majorité des patients peuvent espérer une guérison avec le traitement de première intention. Lorsque la maladie est réfractaire ou récidivante, une chimiothérapie de sauvetage suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques représente la meilleure option de traitement pour les patients admissibles. Cependant, la maladie récidive chez environ la moitié d'entre eux. Dans le cas d'une récidive, le traitement généralement utilisé est le brentuximab védotine. Il n'existe pas de thérapie standard après un échec avec le brentuximab védotine. Diverses chimiothérapies peuvent être utilisées soit en monothérapie (gemcitabine, vinorelbine, vinblastine) ou en combinaison (protocole GDP [gemcitabine, dexaméthasone, cisplatine], entre autres).

### **Analyse des données**

Parmi les publications analysées, l'étude KEYNOTE-087 (Chen 2017) complétée par les abrégés de publication de Moskowitz (2017) et de von Tresckow (2017), et des données non publiées sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude KEYNOTE-087 est un essai de phase II multicentrique, à devis ouvert et sans traitement comparateur qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du pembrolizumab chez 210 adultes atteints d'un LH réfractaire ou récidivant. Ceux-ci ont été répartis en trois cohortes, selon leurs caractéristiques de base. La cohorte 1 est celle d'intérêt; elle comprend les 69 patients qui avaient progressé à la suite d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques puis du brentuximab védotine. Les sujets devaient présenter un bon état de santé global (ECOG 0 ou 1). Le pembrolizumab était administré par perfusion intraveineuse à une posologie de 200 mg tous les 21 jours, jusqu'à un maximum de 24 mois. Le traitement était cessé à la progression de la maladie ou à l'apparition d'une toxicité inacceptable. De plus, il pouvait être cessé en cas de réponse complète, à la condition que le patient ait été traité pendant un minimum de six mois et qu'au minimum deux doses aient été administrées après la documentation de la réponse complète. Les patients pouvaient poursuivre le traitement au-delà de la progression si l'investigateur jugeait que leur état clinique était stable et qu'ils pouvaient en retirer un bénéfice. Les objectifs d'évaluation principaux étaient la réponse tumorale objective évaluée par un comité indépendant et l'innocuité. Les principaux résultats obtenus sur la population en intention de traiter modifiée, après un suivi médian de 10,1 mois, sont présentés dans le tableau suivant.

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

## Principaux résultats d'efficacité de la cohorte 1<sup>a</sup> de l'étude KEYNOTE-087 (Chen 2017)

| Paramètre d'efficacité <sup>a</sup> (IC95 %) après un suivi médian de 10,1 mois | Pembrolizumab  |   |
|---|--|---|
|   | Évaluation selon le comité indépendant <sup>b</sup> (n = 69) | Évaluation selon les investigateurs <sup>b</sup> (n = 69) |
| Réponse tumorale objective <sup>c</sup>   | 73,9 % (61,9 % à 83,7 %)                                     | 68,1 % (55,8 % à 78,8 %)                                  |
| Réponse complète <sup>c</sup>   | 21,7 % (12,7 % à 33,3 %)                                     | 31,9 % (21,2 % à 44,2 %)                                  |
| Réponse partielle <sup>c</sup>  | 52,2 % (39,8 % à 64,4 %)                                     | 36,2 % (25,0 % à 48,7 %)                                  |
| Maladie stable <sup>c</sup>   | 15,9 % (8,2 % à 26,7 %)                                      | 18,8 % (10,4 % à 30,1 %)                                  |
| Durée médiane de la réponse   | Non atteinte   | n.d.  |

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; n.d. : Non disponible.

a Patients ayant progressé à la suite d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques puis du brentuximab védotine.

b Selon les critères d'évaluation *Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma* (Cheson 2007).

c Résultat exprimé en pourcentage de patients.

Les éléments clés relevés durant l'analyse de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est de faible niveau de preuve (phase II, ouverte et non comparative). Une étude comparative à répartition aléatoire aurait été réalisable. Un traitement au choix de l'investigateur aurait pu faire office de comparateur.
- Elle porte sur un faible nombre de sujets.
- Un comité indépendant a évalué les réponses au traitement selon des critères reconnus (Cheson 2007). L'évaluation par un comité indépendant limite le biais d'information causé par le devis ouvert de l'essai.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. L'âge médian est de 34 ans. L'ECOG 0 ou 1 était un critère d'inclusion dans l'essai; ce statut de performance est plausible pour les patients atteints d'un LH, même en quatrième intention de traitement. La population étudiée est représentative de celle qui serait traitée au Québec à ce stade de la maladie.
- Le statut PD-L1 ne constituait pas un critère d'inclusion dans l'étude, car les patients atteints d'un LH l'expriment dans une forte proportion.
- Le pourcentage de réponse tumorale objective évaluée par un comité indépendant est un objectif d'évaluation pertinent à ce stade de la maladie. Une réponse prolongée, même partielle, est jugée valable par les experts consultés.

Les résultats montrent que le pembrolizumab, administré après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques et un traitement avec le brentuximab védotine, entraîne une réponse tumorale objective chez un pourcentage élevé (74 %) de patients multitraités et celle-ci semble durable. Les réponses rapportées sont en majorité partielles. Par ailleurs, les résultats concernant la réponse tumorale objective concordent entre les évaluateurs. Des doutes persistent sur l'ampleur de l'effet du traitement, en raison de l'absence de comparateur.

L'innocuité est évaluée selon les critères du *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (version 4.0) du National Cancer Institute. Les effets indésirables sont rapportés sur l'ensemble de la population. Ceux liés au traitement sont majoritairement de grade 1 ou 2. Les plus fréquents sont la fièvre (10,5 %) et l'hypothyroïdie (12,4 %). Les effets indésirables de grade 3 sont peu fréquents (moins

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

de 3 %, principalement la neutropénie, la dyspnée et la diarrhée). Aucun effet indésirable de grade 4 n'est survenu. Il y a eu deux décès dans la période de suivi (choc septique, maladie du greffon contre l'hôte); ils ont été jugés non liés au traitement. Le profil de toxicité du pembrolizumab observé dans l'étude KEYNOTE-087 est similaire à celui qui est observé en pratique.

L'abrégé de publication de von Tresckow présente des données de qualité de vie jusqu'à 24 semaines. Elle a été évaluée selon deux questionnaires standardisés et validés, soit le *EuroQol Group 5-Dimensions* (EQ-5D) et le *Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire-Core 30* (QLQ-C30) à chacun des cinq premiers cycles, puis tous les quatre cycles. Les résultats démontrent que la qualité de vie ne se détériore pas pour l'ensemble des patients de la cohorte 1 et pourrait même s'améliorer. Cela témoigne du profil de toxicité favorable de ce médicament.

Une mise à jour des données de l'étude KEYNOTE-087, obtenues après un suivi médian de 15,9 mois, a été fournie par le fabricant et est disponible dans un abrégé de publication (Moskowitz). Pour la cohorte 1, les pourcentages de réponse semblent se maintenir (réponse tumorale objective et réponse complète chez 75 % et 28 % des sujets). Une survie médiane sans progression de 16,7 mois est rapportée. Cela est jugé important cliniquement. La durée médiane de la réponse et la survie médiane globale n'ont pas été atteintes. Il n'y a pas d'information supplémentaire fournie sur la tolérance au traitement.

#### Arrêt du pembrolizumab après 24 mois de traitement

Le protocole de l'étude KEYNOTE-087 prévoyait de cesser le pembrolizumab après 24 mois de traitement. Aucune donnée n'est disponible au-delà de cette période. L'effet que pourrait engendrer l'arrêt du traitement chez les patients est inconnu, de même que l'efficacité d'une réinduction en cas de progression. Malgré cet élément, l'INESSS est d'avis de restreindre à une durée maximale de traitement de 24 mois l'administration du pembrolizumab.

#### **Besoin de santé**

Il existe un besoin de santé important pour les patients atteints d'un LH qui ont progressé après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques et un traitement avec le brentuximab védotine. Actuellement, il n'existe aucun standard de traitement homologué par Santé Canada inscrit aux listes des médicaments. Les options thérapeutiques sont limitées pour cette population multitraitée. Elles consistent principalement en diverses chimiothérapies, administrées en monothérapie ou en combinaison. L'efficacité de ces thérapies est limitée et de courte durée, et l'innocuité est défavorable. Le pembrolizumab représenterait une option additionnelle de traitement. Les bénéfices cliniques observés avec son usage, ainsi que son profil de toxicité favorable, combleraient un besoin de santé important chez ces patients. Il pourrait également retarder le recours à des thérapies subséquentes. Cependant, il ne faut pas oublier qu'il s'agit d'un traitement à visée palliative.

#### **Délibération sur la valeur thérapeutique**

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que le pembrolizumab satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement du LH, soit après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques et 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 par 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 de la position unanime**

- Bien que les données proviennent d'une étude de faible niveau de preuve, l'ampleur des résultats permet de reconnaître les effets cliniques du pembrolizumab, administré à la posologie de 200 mg tous les 21 jours, dans l'indication ciblée.
- Le pembrolizumab permet à une proportion élevée de patients d'obtenir une réponse tumorale objective durable, ce qui est jugé cliniquement important.
- La survie médiane sans progression apparaît très favorable.
- Des doutes persistent sur l'ampleur de l'effet du traitement, en raison de l'absence de comparateur.
- La toxicité du pembrolizumab est faible.
- Les données disponibles laissent présager un maintien, voire une amélioration de la qualité de vie.
- La durée de traitement maximale recommandée est restreinte à 24 mois, conformément à ce que préconise l'étude clinique évaluée.
- Le pembrolizumab constituerait une option additionnelle de traitement qui pourrait combler un besoin de santé important chez ces patients multitraités, car il est efficace et son profil d'innocuité est favorable, contrairement aux traitements actuels.

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

Le prix soumis d'une fiole contenant 50 mg de poudre de pembrolizumab est de 2 200 \$ et celui d'une fiole contenant 4 ml de solution, à une concentration de 25 mg/ml, est de 4 400 \$. Le coût de traitement par cycle de 21 jours, à une posologie de 200 mg au jour 1, est de 8 800 \$. Ce médicament peut être administré pendant un maximum de 24 mois et le coût total de traitement est de 308 000 \$. À cette intention de traitement, il n'existe pas de traitement pharmacologique standard. Diverses chimiothérapies peuvent être utilisées soit en monothérapie (gemcitabine, vinblastine, vinorelbine) ou en combinaison, notamment le protocole GDP. Leur coût par cycle de 21 jours varie de 15 \$ à 97 \$, ces coûts étant calculés pour une personne d'une surface corporelle de 1,73 m<sup>2</sup>.

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 pembrolizumab, comparativement à la gemcitabine, chez les patients atteints d'un LH classique réfractaire ou récidivant, qui ont progressé après un traitement avec le brentuximab védotine, avec ou sans greffe. Notons qu'au Québec, différentes chimiothérapies, dont la gemcitabine, peuvent être administrées : elles ont une efficacité plus ou moins bien établie et un coût de traitement semblable. Entre autres, cette analyse :

- s'appuie principalement sur les résultats issus d'une comparaison indirecte non publiée, laquelle intègre les données cliniques de l'étude KEYNOTE-087 pour le pembrolizumab et celles d'une étude observationnelle (Cheah 2016) afin de dériver les bénéfices cliniques de la gemcitabine;
- retient l'hypothèse selon laquelle l'efficacité des traitements administrés chez les sujets issus de l'étude observationnelle est comparable à celle des traitements actuellement couverts au Québec, dont la gemcitabine;
- intègre des hypothèses quant à la probabilité de décès pour les états de survie sans progression et de progression de la maladie.

Dans l'ensemble, l'interprétation des résultats de cette analyse pharmacoéconomique est hasardeuse; ses conclusions ne peuvent donc pas être retenues par l'INESSS, pour les raisons suivantes :

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- Source de données : Pour documenter l'efficacité de la gemcitabine, les données provenant de l'étude de Cheah ne sont pas retenues puisque la majorité des sujets recevaient des traitements expérimentaux non précisés. Ainsi, l'INESSS ne peut affirmer que l'efficacité observée dans cette étude refléterait celle des traitements couverts, dont la gemcitabine.
- Proportion de personnes greffées : Dans l'étude de Cheah, 73 % des sujets ont reçu une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, alors que dans la population de KEYNOTE-087, tous avaient subi une telle intervention. Or, les personnes admissibles à la greffe sont généralement dans un meilleur état général que les patients non admissibles. Par conséquent, le différentiel de survie sans progression entre le pembrolizumab et la gemcitabine, qui découle de la comparaison naïve, est très incertain.
- Plusieurs hypothèses visant à pallier l'immaturation des données de l'étude KEYNOTE-087, notamment le taux de mortalité dans l'état de survie sans progression supposé équivalent à celui de la population générale, ne sont pas étayées par des données probantes. Celles-ci entachent les résultats générés.

Étant donné que le pembrolizumab s'administre jusqu'à ce que la maladie progresse ou pendant un maximum de 24 mois, sa durée de traitement peut être relativement longue. À titre informatif, pour la population évaluée, elle serait en moyenne de 14,7 mois selon les données incluses dans le modèle pharmacoéconomique, ce qui représente un coût moyen par patient d'environ 187 000 \$. Ce coût de traitement est jugé élevé par rapport aux traitements disponibles au Québec, ceux-ci variant de 15 \$ à 97 \$ par cycle de 21 jours; notons que le nombre de cycles administrés de chimiothérapies est petit. Par ailleurs, bien que le pembrolizumab semble prometteur à plusieurs égards, il est difficile d'affirmer que ces éléments compenseront son coût de traitement beaucoup plus élevé que celui des chimiothérapies.

En conclusion, les résultats générés par l'analyse pharmacoéconomique soumise sont empreints d'une trop grande incertitude et leur interprétation est hasardeuse. Par conséquent, avec l'information disponible, l'INESSS n'est pas en mesure d'évaluer l'efficacité du pembrolizumab pour le traitement des patients atteints d'un LH classique réfractaire ou récidivant qui ont progressé après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques et un traitement avec le brentuximab védotine.

**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**

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant, visant notamment le remboursement d'une nouvelle indication reconnue du pembrolizumab pour le traitement des patients atteints d'un LH classique réfractaire ou récidivant qui ont progressé après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques et un traitement avec le brentuximab védotine. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

## Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

| PARAMÈTRE  | FABRICANT                                     | INESSS  |
|--|---|---|
| <b>Population admissible au traitement</b>   |   |   |
| Nombre de nouveaux patients atteints d'un LH (3 ans)                                     | ■, ■ et ■                                     | 261, 266 et 272   |
| Proportion de patients avec une maladie réfractaire ou récidivante                       | ■ %   | 20 %  |
| Proportion de patients admissibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques | ■ %   | 78 %  |
| Proportion de patients qui récidivent après l'autogreffe                                 | ■ %   | 50 %  |
| Proportion de patients traités avec le BV  | ■ %   | 90 %  |
| Nombre de patients à traiter (3 ans)   | ■, ■ et ■                                     | 16, 16 et 16  |
| <b>Marché et traitements comparateurs</b>  |   |   |
| Parts de marché du pembrolizumab (3 ans)   | ■ %, ■ % et ■ %                               | 80 %, 90 % et 95 %  |
| Principales provenances de ces parts de marché   | Gemcitabine                                   | Gemcitabine, protocole GDP, vinorelbine et vinblastine    |
| <b>Coût des traitements</b>  |   |   |
| Durée de traitement du pembrolizumab   | Maximum : ■ mois                              | Moyenne : 14,7 mois<br>Maximum : 24 mois                  |
| Coût moyen par personne traitée par le pembrolizumab par année de traitement             | Année 1 : ■ \$<br>Année 2 : ■ \$ <sup>a</sup> | Année 1 : 118 545 \$<br>Année 2 : 186 923 \$ <sup>a</sup> |

BV : Brentuximab védotine; GDP : Gemcitabine/dexaméthasone/cisplatine; LH : Lymphome de Hodgkin.

a Coût moyen sur un horizon temporel de 2 ans.

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de ■ patients, un impact budgétaire net sur trois ans de ■ \$ est estimé sur le budget des établissements.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, un ensemble de valeurs et d'hypothèses a été modifié. Les changements qui ont le plus d'effet sont les suivants :

- Nombre de nouveaux patients atteints d'un LH : Les enfants de 14 ans ou moins ont été enlevés du nombre total de cas incidents, sur la base des données d'incidence du Comité consultatif de la Société canadienne du cancer (2017), ce qui réduit les coûts.
- Proportion de patients traités avec le brentuximab védotine : À la progression de la maladie, cette proportion a été fixée à 90 % par l'INESSS, ce qui diminue l'impact budgétaire net.

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).



**Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue à Keytruda<sup>MC</sup> à la Liste des médicaments – Établissements pour le traitement du lymphome de Hodgkin réfractaire ou récidivant chez les patients qui ont reçu une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques et le brentuximab védotine (INESSS)**

|                         | An 1  | An 2         | An 3         | Total           |
|-------------------------|---|--------------|--------------|-----------------|
| <b>IMPACT BRUT</b>      |   |              |              |                 |
| Établissements          | 679 536 \$                                      | 2 090 880 \$ | 2 639 144 \$ | 5 379 560 \$    |
| Nombre de personnes     | 16  | 26           | 34           | 42 <sup>a</sup> |
| <b>IMPACT NET</b>       |   |              |              |                 |
| Établissements          | 675 168 \$                                      | 2 082 816 \$ | 2 598 056 \$ | 5 356 040 \$    |
| Analyses de sensibilité | Pour 3 ans, coûts les plus faibles <sup>b</sup> |              |              | 4 784 408 \$    |
|                         | Pour 3 ans, coûts les plus élevés <sup>c</sup>  |              |              | 6 733 332 \$    |

- a Notons qu'une personne ne sera comptabilisée qu'une seule fois, même si elle est traitée pendant plus d'une année.
- b Les estimations sont réalisées en considérant une proportion de patients avec une maladie réfractaire ou récidivante plus faible (18 %).
- c Les estimations sont réalisées en considérant que tous les patients commenceront leur traitement avec le pembrolizumab au début de chaque année.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 5,4 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements pour les trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue au pembrolizumab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse que 42 patients seraient traités au cours de ces années.

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

L'ajout d'une indication reconnue au pembrolizumab, dont le coût de traitement individuel est élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 1,8 M\$ pour le traitement de 25 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils 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'ajout d'une indication à ce médicament. Les établissements ont l'obligation d'atteindre l'équilibre budgétaire. L'ajout de nouveaux médicaments à la *Liste des 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 par 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'ajout d'une indication reconnue au pembrolizumab – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 1 785 347 \$**

| <b>Comparaison</b>  |   |               |
|---|---|---------------|
| <b>Coûts en médicaments</b>   |   |               |
| Traitement du lymphome de Hodgkin réfractaire ou récidivant chez les patients qui ont reçu une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques et le brentuximab védotine | 70 474 \$ en coût additionnel moyen par patient | 25 patients   |
| <b>Coûts en soins de santé</b>  |   |               |
| Équivalent en nombre d'heures pour des soins infirmiers à domicile  | 69 \$/heure                                     | 25 874 heures |
| Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée   | 61 418 \$/place                                 | 29 places     |
| Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)  | 68 000 \$/lit                                   | 26 lits       |
| Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)  | 228 \$/jour                                     | 7 830 jours   |

**Perspective du patient**

Les éléments mentionnés dans la perspective du patient proviennent d'une lettre reçue d'une association de patients au cours de l'évaluation et qui présente les résultats d'un sondage auprès de leurs membres.

Les personnes atteintes d'un LH réfractaire ou récidivant sont confrontées à un pronostic sombre à court ou moyen terme, tant pour leur qualité de vie que pour leur espérance de vie. La maladie entraîne notamment de la fatigue et un manque d'énergie, un gonflement des ganglions lymphatiques, des sueurs nocturnes, des démangeaisons et une toux persistante. Généralement, les patients sont jeunes; les conséquences de la maladie ont donc un effet sur l'emploi, les études et les responsabilités familiales. La maladie est une cause importante d'absentéisme pour ces patients s'ils occupent un emploi. La diminution des heures travaillées, voire l'arrêt de travail, tant pour le patient que pour ses proches aidants, entraîne des problèmes financiers, fardeau qui est augmenté par les coûts engendrés par les médicaments et les visites à l'hôpital. Le LH a également des répercussions négatives significatives sur l'image personnelle, les relations intimes et les amitiés. Les effets sur la qualité de vie mentionnés par les patients sont : l'anxiété, les problèmes de concentration, la perte du désir sexuel, le stress dû au diagnostic et au pronostic, l'insomnie, les pertes de mémoire et la dépression. Lors du choix d'une thérapie en collaboration avec leur médecin, les patients vont privilégier une thérapie de bonne efficacité en premier lieu et ayant un faible profil de toxicité. Certains patients ayant reçu le pembrolizumab témoignent qu'ils ont pu reprendre le travail et une vie sociale normale.

**Perspective du clinicien**

Les éléments mentionnés dans la perspective du clinicien proviennent notamment d'une lettre reçue au cours de l'évaluation d'un hématologue qui a traité des patients atteints d'un LH et ayant reçu le pembrolizumab.

L'âge médian des patients traités pour le LH classique réfractaire ou récidivant est d'environ 35 ans. La plupart de ces patients occupent un emploi, sont aux études ou s'occupent de leurs jeunes enfants

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

avant le diagnostic initial. Si la maladie a un bon pronostic au diagnostic, la réalité est toute autre lorsqu'elle est réfractaire ou récidivante et a progressé à la suite d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques et du brentuximab védotine. Cette réalité touche autant les patients eux-mêmes que leurs proches (conjoints, enfants, parents et autres). Certaines personnes deviennent proches aidants et pourraient utiliser davantage les ressources du système de santé en raison de leur difficulté à surmonter la perte d'un être cher.

Il n'existe pas de standard pour la quatrième intention de traiter du LH. Une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est une option pour les patients jeunes sans comorbidités majeures. Toutefois, les régimes conventionnels de chimiothérapie procurent rarement un contrôle tumoral adéquat d'une durée suffisante pour permettre une réaction du greffon contre le lymphome, et le risque de décès secondaire aux complications de l'allogreffe est présent.

Dans les études cliniques, le pembrolizumab procure un bon taux de réponse et cause peu d'effets indésirables chez la majorité des patients traités. Il n'existe aucun autre traitement ayant démontré autant d'efficacité en termes de réponse tumorale objective. Il est peu probable que les patients soient hospitalisés en raison d'une complication de ce médicament. La qualité de vie est améliorée à un point tel qu'elle est comparable à celle observée lors du diagnostic initial. Plusieurs patients peuvent donc retourner sur le marché du travail à temps plein ou à temps partiel, après seulement deux mois de traitement. La durée de la réponse semble longue. Il y a de l'espoir que certains patients soient réellement guéris grâce à cette approche.

### **Perspective du citoyen**

Actuellement, l'analyse de la perspective citoyenne est difficile à mener, car il n'existe pas d'écrits scientifiques ou éthiques propres à chaque médicament. Il faut donc aborder les évaluations en opérant une remontée vers des thèmes plus généraux, par exemple : un allongement modeste de la vie à un coût potentiellement très élevé, l'attitude souhaitable devant des données de qualité modeste quand nous savons pertinemment qu'il serait illusoire d'espérer la publication de données de meilleure qualité, la difficulté de comparer le traitement des maladies chroniques avec celui des maladies aiguës.

Mais encore faudrait-il clarifier le sens même de l'exercice. Qu'entend-on exactement par « perspective citoyenne »? Il nous semble que ce concept devient plus clair lorsqu'on le met en parallèle avec la « perspective patient ». Celle-ci vise à donner voix aux patients et à leurs proches, à permettre la prise en compte d'éléments expérientiels qui ne peuvent être saisis par les sources classiques. Elle favorise également la prise en compte de connaissances d'un type autre que scientifique. Bien que le citoyen ait fait l'expérience de la maladie, il adopte une perspective plus distanciée, mais toujours empathique. La perspective citoyenne exige de considérer la santé parmi un ensemble de biens fondamentaux que l'État doit promouvoir. Le regard citoyen est d'une ampleur plus grande que celui du contribuable; ce dernier se préoccupe de l'impact de la fiscalité, alors que le premier se préoccupe du bien de l'ensemble des citoyens et des arbitrages nécessaires pour la réalisation des biens fondamentaux que sont la santé, l'éducation, le développement durable, la culture, etc. La préoccupation de l'équité domine le regard citoyen, qui est enfin particulièrement attentif aux mesures rendant possible le débat démocratique : participation des concernés, diffusion de l'information, régulation des conflits d'intérêts. Ajoutons un élément paradoxal : le regard citoyen perçoit la diversité des conceptions du monde, des valeurs et des représentations de la vie bonne. Il favorise un vivre-ensemble qui assume la diversité.

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

C'est dans cette perspective que l'INESSS a pris en considération des éléments issus d'une recension ciblée des écrits sur le concept de justice distributive, de même que sur différents éléments issus d'une analyse ciblée des médias et des médias sociaux face aux traitements en oncologie ainsi qu'à la question de l'accès aux soins de santé. Il s'agit d'une démarche préliminaire qui doit être abordée de façon critique et en tenant compte de ses limites méthodologiques. La perspective citoyenne n'est pas le simple reflet des valeurs et jugements ambiants. Bien que l'exercice soit périlleux, faute de pouvoir réunir des citoyens et de mettre en place les conditions idéales d'une délibération en termes de représentation et d'information, ce point de vue doit être construit de façon critique en imaginant quel serait le point de vue d'un citoyen soucieux du bien commun, indépendant et informé.

Le Québec s'est doté d'un système public de soins de santé, car la santé est considérée comme une valeur importante. De plus, les Québécois adhèrent à un idéal de solidarité qui les motive à assumer collectivement les risques liés à la santé. Le citoyen adhère à l'objectif d'un « accès équitable et raisonnable aux soins de santé » que le législateur a inscrit dans la législation. Cependant, cet « accès raisonnable » exige la prise en compte des ressources disponibles, il y va de la pérennité du système. Les coûts d'opportunité sont des paramètres incontournables. Par ailleurs, l'« équitable » impose, en outre, la recherche de la juste proportion des ressources en fonction de la morbidité et de la mortalité associées à des problèmes de santé.

L'INESSS estime qu'il est crucial, lorsqu'il évalue l'opportunité d'inscrire un médicament dans la perspective du citoyen, d'apprécier le coût d'opportunité d'une nouvelle stratégie thérapeutique et le bienfait clinique qu'il peut procurer, et de mettre en évidence les renoncements que tout choix implique, donc les gains en santé qui pourraient être atteints avec la même somme dans d'autres maladies. Il ne lui appartient pas de procéder à l'analyse pour d'autres domaines; néanmoins, l'INESSS, en valorisant la perspective citoyenne, met en évidence le fait que le décideur public ne peut échapper à l'exercice risqué, mais inévitable de pondérer le gain en santé obtenu avec une nouvelle thérapie à ce qui pourrait être créé dans d'autres situations. La transparence des processus, des informations, des jugements quant à la qualité et la disponibilité de l'information pavent la voie au respect de décisions reposant souvent sur des données comportant de nombreuses incertitudes et qui doivent pourtant servir à trancher dans les domaines les plus sensibles : la vie, la mort, la souffrance.

L'INESSS est d'avis qu'aux yeux du citoyen, il serait raisonnable de convenir que le pembrolizumab représente une option thérapeutique qui peut être jugée valable, puisqu'elle amène un haut taux de réponse objective tumorale et une survie médiane sans progression prolongée. De plus, ce traitement pourrait améliorer leur qualité de vie. Cependant, dans une perspective de justice distributive, son remboursement ne constitue pas une décision responsable, juste et équitable, compte tenu du prix soumis par le fabricant.

#### **Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi**

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis qu'il n'est pas raisonnable d'ajouter une indication reconnue à Keytruda<sup>MC</sup> sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du LH réfractaire ou récidivant ayant progressé après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques et un

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

traitement subséquent avec le brentuximab védotine.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

#### **Motifs de la position unanime**

- Bien que les données proviennent d'une étude de faible niveau de preuve, l'ampleur des résultats permet de reconnaître les effets cliniques du pembrolizumab, administré à la posologie de 200 mg tous les 21 jours, dans l'indication ciblée.
- Des doutes persistent sur l'ampleur de l'effet du traitement, en raison de l'absence de comparateur.
- La toxicité du pembrolizumab est faible.
- Les données disponibles laissent présager un maintien, voire une amélioration de la qualité de vie.
- La durée de traitement maximale recommandée est restreinte à 24 mois, comme le prévoit l'étude clinique évaluée.
- Le pembrolizumab constituerait une option additionnelle de traitement qui pourrait combler un besoin de santé important chez ces patients multitraités, car il est efficace et son profil d'innocuité est favorable, contrairement aux traitements actuels.
- L'efficience du pembrolizumab n'a pu être évaluée.
- Il s'agit d'un médicament coûteux et son usage engendrerait des coûts sur le budget des établissements de l'ordre de 5,4 M\$ au cours des trois premières années.

#### **INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION**

- Pour chaque baisse de prix de 1 % du pembrolizumab, l'impact budgétaire net sur trois ans est réduit de 53 796 \$.
- Comme la poudre de pembrolizumab a fait l'objet d'un processus de négociation d'une entente d'inscription confidentielle entre le fabricant et l'Alliance pancanadienne pharmaceutique pour d'autres indications reconnues, ses issues pourraient être tenues en compte advenant l'instauration d'un tel processus pour la solution de pembrolizumab.

#### **PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES**

- **Cheah CY, Chihara D, Horowitz S, et coll.** Patients with classical Hodgkin lymphoma experiencing disease progression after treatment with brentuximab vedotin have poor outcomes. *Ann Oncol* 2016;27(7):1317-23.
- **Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, et coll.** Phase II Study of the efficacy and safety of pembrolizumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2017;35(19):2125-32.
- **Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et coll.** Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:579-86.
- **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer.** Statistiques canadiennes sur le cancer 2017. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer; 2017.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Adcetris<sup>MC</sup> – Lymphome de Hodgkin. Québec, QC : INESSS; 2013. [En ligne. Page consultée le 16 nov 2017] : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Octobre\\_2013/Adcetris-LH\\_2013\\_10\\_CAV.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2013/Adcetris-LH_2013_10_CAV.pdf)
- **Majhail NS, Weisdorf DJ, Defor TE, et coll.** Long-term results of autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin's lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12(10):1065-72.

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- **Merck Canada inc.** Monographie de produit de Keytruda<sup>MC</sup>, Kirkland; 8 septembre 2017.
- **Moskowitz CH, Chen RW, Armand P, et coll.** Pembrolizumab antitumor activity in relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma in Keynote-087 : revised response criteria for malignant lymphoma 2007 criteria versus Lugano 2014 classification. 59th American Society of Hematology (ASH) meeting, Atlanta, décembre 2017, abrégé 4085.
- **von Tresckow B, Fanale MA, Ardeshtna KM, et coll.** Patient-reported outcomes in patients with classical Hodgkin lymphoma treated with pembrolizumab monotherapy, results of a phase 2 study. 59th American Society of Hematology (ASH) meeting, Atlanta, décembre 2017, abrégé 2169.
- **Wu E, Liao J et Balakumaran A.** A trial-based EuroQOL EQ-5D health utility analysis in patients with classical Hodgkin lymphoma. ESMO 2017 Congress Madrid, Espagne. Poster 1119P. [En ligne. Page consultée le 2 nov 2017]: <http://www.esmo.org/content/download/117241/2057634/file/ESMO-2017-Abstract-Book.pdf>

*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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).