

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

Avis transmis au ministre en avril 2018

**Marque de commerce :** Opdivo

**Dénomination commune :** Nivolumab

**Fabricant :** B.M.S.

**Forme :** Solution pour perfusion intraveineuse

**Teneurs :** 10 mg/ml (4 ml et 10 ml)

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

---

#### RECOMMANDATION

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 Opdivo<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

Opdivo<sup>MC</sup>, une immunothérapie ciblant le PD-1, est utilisé pour ralentir la progression de la maladie et améliorer le confort des patients atteints de LH lorsque plusieurs traitements se sont avérés inefficaces. Dans la majorité des cas, cette maladie se guérit après un premier traitement comprenant de la chimiothérapie associée ou non à de la radiothérapie. Si ce traitement est inefficace, une chimiothérapie suivie d'une autogreffe de cellules souches (AGCS) (dont les cellules proviennent du patient lui-même) est généralement administrée aux patients admissibles. Environ la moitié des patients atteints du LH vont récidiver ou progresser après une AGCS. Le traitement généralement considéré dans ce cas est Adcetris<sup>MC</sup>. En cas de progression, des chimiothérapies intraveineuses sont les traitements les plus utilisés.

L'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité d'Opdivo<sup>MC</sup> repose sur une étude dans laquelle il n'est pas comparé à un autre traitement. Les résultats montrent que, chez les patients atteints d'un LH ayant progressé après une AGCS, et devant être traités avec Opdivo<sup>MC</sup> en troisième ou en quatrième intention, un pourcentage élevé de patients ont vu leur maladie régresser. De plus, Opdivo<sup>MC</sup> est bien toléré et apparaît moins toxique que les médicaments actuellement administrés. La qualité de vie apparaît préservée avec ce médicament. Celui-ci représenterait une option additionnelle de traitement en troisième intention et comblerait un besoin de santé important en quatrième intention.

Le coût de traitement avec Opdivo<sup>MC</sup> est très élevé. Étant donné que la différence d'efficacité (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie) entre ce médicament et les traitements administrés dans la pratique clinique n'est pas adéquatement quantifiée, le rapport entre son coût et son efficacité n'a pu être évalué. Par ailleurs, l'INESSS estime que durant les trois prochaines années, Opdivo<sup>MC</sup> entraînerait des dépenses d'environ 3,2 millions de dollars pour les établissements 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 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).

pour le traitement de 48 patients atteints de LH.

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 d'Opdivo<sup>MC</sup> est très élevé, l'INESSS recommande au ministre de ne pas ajouter d'indication pour le traitement du LH 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 nivolumab est un anticorps monoclonal, entièrement humain, conçu pour bloquer l'interaction entre le PD-1 présent sur les lymphocytes T et ses ligands (PD-L1 et PD-L2). Une surexpression de ces derniers à la surface des cellules tumorales (cellules de Reed-Sternberg) est souvent observée chez les patients atteints d'un LH classique. Ainsi, l'action du nivolumab résulterait en la préservation de l'immunité.

Santé Canada a émis un avis de conformité conditionnel pour le nivolumab, dans l'attente des résultats d'études permettant notamment d'avérer son bienfait clinique, pour le traitement « du lymphome hodgkinien classique (LHc) chez les adultes dont la maladie a récidivé ou progressé après :

- une autogreffe de cellules souches (AGCS) et un traitement par le brentuximab védotine; ou
- au moins trois traitements à action générale antérieurs, y compris une AGCS ».

Il s'agit de la première évaluation d'Opdivo<sup>MC</sup> pour le traitement du LH réfractaire ou récidivant, celle-ci ayant commencé avant l'octroi de l'avis de conformité.

### 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 ont été diagnostiqués et que 45 personnes sont décédées 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.

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).

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 AGCS représente la meilleure option de traitement pour les patients admissibles. La visée de cette procédure est également curative. Cependant, la maladie récidive chez environ la moitié des patients. Dans ce cas, le traitement généralement utilisé est le brentuximab védotine. Il n'existe pas de thérapie standard après un échec de celui-ci. Les options possibles sont diverses chimiothérapies pouvant être administrées en monothérapie (gemcitabine, vinorelbine, vinblastine) ou l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

### **Analyse des données**

Parmi les publications analysées, l'étude CheckMate 205 (Armand 2018), complétée par les abrégés de publication d'Engert (décembre et juin 2017) et de Fanale (2017), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, deux comparaisons indirectes non publiées ont été soumises pour appuyer l'analyse pharmacoéconomique.

L'étude CheckMate 205 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 nivolumab chez 243 adultes atteints d'un LH réfractaire ou récidivant. Ceux-ci ont été répartis en trois cohortes. La cohorte A comprend 63 patients qui ont progressé à la suite d'une AGCS; cette cohorte représente la troisième intention de traitement. La cohorte B comprend 80 patients qui ont progressé à la suite d'une AGCS puis du brentuximab védotine; cette cohorte représente la quatrième intention de traitement. La cohorte C comprend 100 patients qui ont progressé à la suite d'une AGCS et du brentuximab védotine administré préalablement ou suivant la greffe. La cohorte C est exclue de l'évaluation puisque 42 patients ont reçu le brentuximab védotine avant la greffe, ce qui ne correspond pas à l'indication reconnue dans la *Liste des médicaments – Établissements*.

Les sujets devaient présenter un bon état de santé global (ECOG de 0 ou 1). Le nivolumab était administré à la posologie de 3 mg/kg tous les 14 jours, jusqu'à progression ou intolérance importante. En présence d'effets indésirables significatifs liés au nivolumab, son administration pouvait être interrompue temporairement, mais les doses ne pouvaient être réduites. Le traitement pouvait être poursuivi au-delà de la progression si l'ECOG était maintenu et que l'investigateur jugeait que le patient pouvait en retirer des bénéfices. L'objectif d'évaluation principal est la réponse tumorale objective évaluée par un comité indépendant. Les principaux résultats obtenus sur la population en intention de traiter modifiée 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 l'étude CheckMate 205 (manuscrit non publié, Engert juin 2017, Fanale juin 2017)**

Paramètre d'efficacité, IC95 %	Nivolumab	
	Cohorte A (3 <sup>e</sup> intention) Suivi médian 19 mois (n = 63)	Cohorte B (4 <sup>e</sup> intention) Suivi médian 23 mois (n = 80)
Réponse tumorale objective selon le comité indépendant <sup>a</sup>	65 % (52 % à 77 %)	68 % (56 % à 78 %)
Réponse complète <sup>a</sup>	29 % ( % à %)	13 % ( % à %)
Réponse partielle <sup>a</sup>	37 % ( % à %)	55 % ( % à %)
Durée médiane de la réponse <sup>b</sup>	20,3 mois (12,8 à 20,3 mois)	15,9 mois (7,8 à 20,3 mois)
Survie médiane sans progression <sup>c</sup>	18,3 mois (11,1 à 22,4 mois)	14,7 mois (10,5 à 19,6 mois)
Survie médiane globale <sup>c</sup>	Non atteinte	Non atteinte
Survie à 1 an <sup>a,c</sup>	93 % (83 % à 98 %)	95 % (87 % à 98 %)

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

a Exprimé en pourcentage de patients.

b Évaluée seulement chez les patients ayant obtenu une réponse complète ou partielle (cohorte A : n = 41, cohorte B : n = 54).

c Analyse exploratoire.

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

- Cette étude est de faible niveau de preuve (phase II, à devis ouvert, non comparative) et chacune des cohortes inclut un faible nombre de sujets.
- Une étude comparative à répartition aléatoire aurait été réalisable pour évaluer le traitement de troisième intention, car le brentuximab védotine aurait pu faire office de comparateur. Étant donné l'absence de traitement standard en quatrième intention, le nivolumab aurait pu être comparé aux meilleurs soins de soutien ou à une chimiothérapie au choix de l'investigateur.
- Le paramètre d'évaluation principal, soit le pourcentage de réponse tumorale objective évaluée par un comité indépendant, est jugé pertinent à ce stade de la maladie.
- La durée de suivi est suffisante pour évaluer le paramètre d'évaluation principal. Une période plus longue aurait été souhaitable pour évaluer la survie sans progression et la survie globale puisque 40 % des patients recevaient encore le médicament à l'étude à la date de fermeture de la banque de données.
- Le plan d'analyse statistique est détaillé de façon exhaustive dans la publication.
- Un comité radiologique indépendant a évalué les réponses au traitement selon des critères standardisés, ce qui en limite la variabilité.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. L'âge médian des patients est de 33 ans dans la cohorte A et de 37 ans dans la cohorte B. L'ECOG 0 ou 1 était un critère d'inclusion; un bon statut de performance est plausible pour les patients atteints d'un LH récidivant ou réfractaire. La population étudiée est représentative de celle qui serait traitée au Québec à ce stade de la maladie.

Les résultats des cohortes A et B montrent que le nivolumab, administré après une AGCS suivie ou non d'un traitement avec le brentuximab védotine, entraîne une réponse tumorale objective chez un pourcentage élevé de patients multitraités. Ce résultat est jugé important. De plus, l'efficacité observée

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).

en quatrième intention est d'ampleur comparable à celle observée en troisième intention de traitement. La majorité des réponses sont partielles; ce niveau de réponse est jugé acceptable à ce stade de la maladie. La réponse tumorale semble durable, comme le démontrent le résultat sur la durée de la réponse et celui sur la survie sans progression. Des doutes persistent toutefois quant à l'ampleur de l'effet du traitement, en raison de l'absence de comparateur.

Les effets indésirables liés au traitement sont majoritairement de grade 1 ou 2. Les plus fréquents sont la fatigue (23 %), la diarrhée (15 %) et les réactions liées à la perfusion (14 %). Les effets indésirables de grade 3 ou 4 sont peu fréquents (5 % ou moins); l'augmentation de la lipase, la neutropénie et l'augmentation des enzymes hépatiques sont principalement observées. La *Food and Drug Administration* a émis un avertissement concernant le risque augmenté de la maladie du greffon contre l'hôte pour les patients devant recevoir une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Toutefois, il est peu probable que le nivolumab soit utilisé en pont vers l'allogreffe, vu le recours marginal à cette thérapie pour le LH au Québec. Le profil de toxicité du nivolumab observé dans l'étude CheckMate 205 est similaire à celui qui est observé en pratique et il est jugé favorable en comparaison avec les autres traitements inscrits aux listes des médicaments.

L'abrégé de publication d'Engert (décembre 2017) présente des données de qualité de vie de l'étude principale. Celle-ci a été évaluée à l'aide de deux questionnaires standardisés et validés, soit le *EuroQol Group 5-Dimensions* (EQ-5D) et le *Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire-Core module 30* (QLQ-C30) tous les quatre cycles. Les résultats très fragmentaires semblent indiquer globalement que la qualité de vie se maintient pendant le traitement et ceci de façon durable. Cela témoigne notamment du profil de toxicité favorable de ce médicament. Le devis ouvert de l'étude amène cependant un biais d'information.

#### Comparaison avec le brentuximab védotine (troisième intention de traitement)

En l'absence d'étude comparative entre le nivolumab et le brentuximab védotine, le fabricant a soumis une comparaison indirecte ajustée par appariement. L'analyse a pour objectif de comparer les données de la cohorte A de l'étude CheckMate 205 à celles d'une étude portant sur le brentuximab védotine (Chen 2016). Un appariement a été fait selon quatre paramètres, soit le sexe féminin, la proportion de patients avec un ECOG de 1 ou plus, la présence de symptômes B et le recours antérieur à la radiothérapie. Les éléments clés relevés durant l'analyse de cette comparaison sont les suivants :

- Aucun calcul de puissance n'a été réalisé sur les paramètres de survie sans progression et de survie globale, qui sont les deux objectifs évalués.
- Parmi les facteurs d'appariement, peu sont considérés comme disposant d'une valeur pronostique à ce stade de la maladie. D'autres auraient dû être considérés, tels le nombre de régimes de chimiothérapies différents reçus, le pourcentage de patients avec une maladie réfractaire primaire et le pourcentage de patients ayant reçu deux AGCS.
- Une fois les poids attribués, la taille de l'échantillon des sujets comparés est considérablement réduite, car certains patients n'ont pas pu être appariés, ce qui restreint la généralisation des résultats.

En raison des faiblesses relevées d'un point de vue clinique, cette comparaison indirecte ajustée n'est pas retenue pour évaluer l'efficacité du nivolumab comparativement au 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).

## Besoin de santé

Il existe un besoin de santé pour les patients atteints de LH réfractaire ou récidivant à une AGCS. En troisième intention de traitement, le brentuximab védotine est l'option privilégiée à l'heure actuelle. Cependant, ce médicament entraîne notamment de la neutropénie et des neuropathies périphériques sensorielles pouvant causer une suspension de traitement, ce qui fait que le nivolumab pourrait combler un besoin de santé. En quatrième intention, le besoin de santé est plus important puisqu'aucune option de traitement n'est homologuée actuellement et que les traitements disponibles (principalement des chimiothérapies en monothérapie) sont peu efficaces et très toxiques. Le nivolumab pourrait retarder le recours à des thérapies subséquentes. Il est à noter que les patients ciblés par ce traitement sont relativement jeunes et qu'ils sont dans un bon état de santé général.

### Délibération sur la valeur thérapeutique

#### Troisième intention de traitement

Les membres du CSEMI-CEPO qui se sont prévalus de leur droit de vote sont majoritairement d'avis que le nivolumab satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de troisième intention du LH réfractaire ou récidivant, soit après un échec à une AGCS.

#### Motifs de la position majoritaire

- Le nivolumab permet à une proportion élevée de patients d'obtenir une réponse tumorale objective durable, ce qui est jugé cliniquement important.
- La durée de la réponse et la survie médiane sans progression apparaissent très favorables.
- La toxicité du nivolumab est faible.
- Les données disponibles laissent présager un maintien de la qualité de vie.
- Le nivolumab constituerait une option additionnelle de traitement en plus du brentuximab védotine.

#### Motifs de la position minoritaire

- Des doutes persistent quant à l'ampleur de l'effet du nivolumab, en raison de l'absence de comparateur. Une comparaison directe avec le brentuximab védotine est réalisable et aurait permis de mieux apprécier les bénéfices cliniques.
- Un manque de données entraîne une incertitude sur le bénéfice à long terme, malgré des résultats préliminaires prometteurs.
- Les données évaluées sont insuffisantes pour déterminer les bienfaits du nivolumab par rapport au brentuximab védotine. Par conséquent, il est difficile d'affirmer que le nivolumab constituerait une nouvelle thérapie avantageuse à ajouter dans l'arsenal thérapeutique.
- L'INESSS ne peut recommander l'usage du brentuximab védotine après un échec au nivolumab, en l'absence de données disponibles.

#### Quatrième intention de traitement

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que le nivolumab satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de quatrième intention du LH réfractaire ou récidivant, soit après l'échec d'une AGCS et du 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'importance des résultats sur le taux de réponse tumorale objective et la durée de la réponse permettent de reconnaître les bienfaits cliniques du nivolumab.
- Des doutes persistent sur l'ampleur de l'effet du traitement, en raison de l'absence de comparateur. En quatrième intention, le nivolumab aurait pu être comparé aux meilleurs soins de soutien ou à une chimiothérapie au choix de l'investigateur.
- La toxicité du nivolumab est faible.
- Les données disponibles laissent présager un maintien de la qualité de vie.
- Le nivolumab constituerait une option de traitement qui pourrait combler un besoin de santé important chez des patients multitraités, car il est efficace et son profil d'innocuité est favorable, contrairement aux traitements actuels. De plus, il pourrait retarder le recours à des thérapies subséquentes.

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

Le prix soumis des fioles contenant 40 mg et 100 mg de nivolumab est de 782 \$ et 1 956 \$, respectivement. Le coût de traitement annuel, à la dose recommandée de 3 mg/kg au jour 1 de chaque cycle de 14 jours, est de 112 236 \$. Pour la première année de traitement en troisième intention, il est inférieur à celui du brentuximab védotine (192 816 \$), mais, puisque ce dernier est administré jusqu'à un maximum de 16 cycles de 3 semaines, il est supérieur pour les années subséquentes. En quatrième 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 \$. Tous ces coûts sont calculés pour une personne de 70 kg ou dont la surface corporelle est de 1,73 m<sup>2</sup>.

Du point de vue pharmacoéconomique, deux analyses non publiées ont été soumises par le fabricant. La première a pour objectif d'estimer les ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels du nivolumab comparativement au brentuximab védotine pour le traitement de troisième intention du LH, soit chez des patients ayant récidivé ou progressé après une AGCS. Toutefois, l'INESSS ne la considère pas, car elle repose sur la comparaison indirecte ajustée dont les conclusions n'ont pas été retenues pour les raisons énoncées précédemment.

La seconde analyse a pour objectif d'estimer les ratios différentiels du nivolumab comparativement aux meilleurs soins de soutien pour le traitement de quatrième intention du LH, chez des patients ayant récidivé ou progressé après une AGCS et un traitement composé de brentuximab védotine. Elle :

- s'appuie principalement sur les résultats issus d'une comparaison indirecte naïve non publiée. Elle intègre les données cliniques de l'étude CheckMate 205 pour le nivolumab et celles d'une étude observationnelle (Cheah 2016) ainsi que des données provenant de la British Columbia Cancer Agency (BCCA), afin de dériver les bénéfices cliniques des meilleurs soins de soutien;
- retient l'hypothèse selon laquelle l'efficacité des traitements administrés chez les sujets de l'étude observationnelle est comparable à celle des traitements actuellement couverts au Québec.

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).

L'interprétation des résultats de cette analyse pharmacoéconomique est également hasardeuse, pour les raisons suivantes :

- Source de données : Pour documenter l'efficacité des meilleurs soins de soutien, les données de l'étude de Cheah ne sont pas retenues puisque la majorité des sujets recevaient des traitements expérimentaux non précisés. De surcroît, celles du BCCA ne sont pas retenues en raison du manque d'information dont l'INESSS dispose à leur propos. Par conséquent, il ne peut être affirmé que l'efficacité observée dans ces études refléterait celle des traitements inscrits à la *Liste des médicaments – Établissements*.
- Proportion de personnes greffées : Dans l'étude de Cheah, environ 70 % des sujets ont reçu une AGCS, alors que dans la population de Checkmate 205, tous avaient subi une telle intervention. Or, les personnes admissibles à la greffe sont généralement dans un meilleur état de santé général que les patients non admissibles. Par conséquent, le différentiel de survie sans progression entre le nivolumab et les meilleurs soins de soutien, qui découle de la comparaison indirecte naïve, est très incertain.

Ainsi, en absence d'une analyse jugée adéquate pour évaluer l'efficacité du nivolumab, d'autres indicateurs ont été explorés. Selon les données incluses dans le modèle pharmacoéconomique, la durée de traitement serait en moyenne de ■ mois et de ■ mois, en troisième et en quatrième intentions, respectivement; cela représente un coût moyen par patient d'environ ■ \$ et ■ \$. Ce coût de traitement est jugé élevé par rapport aux traitements inscrits à la *Liste des médicaments – Établissements*. En effet, en troisième intention de traitement, le brentuximab védotine administré sur une moyenne de 10 cycles coûte 120 510 \$ par patient (INESSS 2018). En quatrième intention, le coût des traitements actuellement disponibles au Québec est faible, ainsi en est-il du nombre de cycles administrés de ces chimiothérapies. Bien que les bénéfices cliniques du nivolumab semblent prometteurs à plusieurs égards, il est difficile d'affirmer qu'ils compenseront son coût de traitement beaucoup plus élevé.

**En conclusion**, les résultats générés par l'analyse pharmacoéconomique soumise sont empreints d'une trop grande incertitude. Par conséquent, avec l'information disponible, l'INESSS n'est pas en mesure d'évaluer l'efficacité du nivolumab pour le traitement des patients atteints d'un LH réfractaire ou récidivant qui ont progressé après une AGCS ainsi que pour ceux qui ont progressé après une AGCS suivie d'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**

Deux analyses d'impact budgétaire ont été soumises par le fabricant. Elles visent le remboursement de deux nouvelles indications reconnues du nivolumab pour le traitement du LH réfractaire ou récidivant, soit chez les patients qui ont progressé après une AGCS ainsi que chez ceux qui ont progressé après une AGCS suivie par 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 pour le traitement des patients qui ont progressé après une autogreffe de cellules souches (3<sup>e</sup> intention)

PARAMÈTRE	FABRICANT	INESSS
<b>Population admissible au traitement</b>		
Incidence du lymphome de Hodgkin classique	2,3/100 000	2,3/100 000
Échec au traitement en première intention	█ %	25 %
Proportion de patients orientés vers la greffe	█ %	80 %
Échec de la greffe	█ %	50 %
Nombre de personnes à traiter (3 ans)	█, █ et █	19, 19 et 19
<b>Marché et traitements comparateurs</b>		
Parts de marché des comparateurs	BV : █ % MSS : █ %	BV : 90 % MSS : 10 %
Prise de parts de marché du nivolumab (3 ans)	█ %, █ % et █ %	20 %, 40 % et 60 %
<b>Coût de traitement</b>		
Durée moyenne de traitement avec le nivolumab <sup>a</sup>	█ mois	an 1 : 9,75 mois an 2 : 6,34 mois an 3 : 4,12 mois

BV : Brentuximab védotine; MSS : Meilleurs soins de soutien.

a La durée moyenne de traitement est représentée par la survie sans progression pour le fabricant, alors que pour l'INESSS, il s'agit du temps écoulé avant l'abandon du traitement.

### Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire pour le traitement des patients qui ont progressé après une autogreffe de cellules souches et le brentuximab védotine (4<sup>e</sup> intention)

PARAMÈTRE	FABRICANT	INESSS
<b>Population admissible au traitement</b>		
Incidence du lymphome de Hodgkin classique	2,3/100 000	2,3/100 000
Échec au traitement en première intention	█ %	25 %
Proportion de patients orientés vers la greffe	█ %	80 %
Échec de la greffe	█ %	50 %
Proportion de patients orientés vers le BV	█ %	90 %
Proportion de patients orientés vers un traitement de 4 <sup>e</sup> intention	█ %	91,2 %
Nombre de personnes à traiter (3 ans) <sup>a</sup>	█, █ et █	Si le nivolumab est inscrit en 3 <sup>e</sup> intention : 13, 10 et 6 Si le nivolumab n'est pas inscrit en 3 <sup>e</sup> intention : 16, 16 et 16
<b>Marché et traitements comparateurs</b>		
Parts de marché des comparateurs	MSS : █ %	MSS : 100 %
Prise de parts de marché du nivolumab (3 ans)	█ %, █ % et █ %	80 %, 90 % et 95 %
<b>Coût de traitement</b>		
Durée moyenne de traitement avec le nivolumab <sup>b</sup>	█ mois	an 1 : 10,04 mois an 2 : 6,02 mois an 3 : 3,84 mois

BV : Brentuximab védotine; MSS : Meilleurs soins de soutien.

a Dans son scénario, le fabricant n'a pas considéré que le nivolumab peut être inscrit en troisième intention de traitement.

b La durée moyenne de traitement est représentée par la survie sans progression pour le fabricant, alors que pour l'INESSS, il s'agit du temps écoulé avant l'abandon du traitement.

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).

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de ■ patients, un impact budgétaire net sur trois ans de ■ \$ est estimé sur le budget des établissements pour la troisième et la quatrième intention de traitement du LH.

Selon l'INESSS, 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 :

- Durée moyenne de traitement : Le temps écoulé avant l'abandon du traitement, déterminé annuellement à partir du modèle pharmacoéconomique, est plus représentatif que la survie sans progression. Cette modification a un effet à la hausse sur les coûts estimés.
- Proportion de patients traités avec le brentuximab védotine : À la progression de la maladie, selon les experts consultés, les patients ne seraient pas tous admissibles à un tel traitement. Ainsi, la proportion a été fixée à 90 %, ce qui diminue l'impact budgétaire net.

**Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue à Opdivo<sup>MC</sup> à la Liste des médicaments – Établissements pour le traitement du lymphome de Hodgkin réfractaire ou récidivant chez les patients qui ont progressé après une autogreffe de cellules souches (3<sup>e</sup> intention) (INESSS)**

	An 1	An 2	An 3	Total
<b>IMPACT BRUT</b>				
Établissements	216 696 \$	785 529 \$	1 515 393 \$	2 517 618 \$
Nombre de personnes	4	11	19	23 <sup>a</sup>
<b>IMPACT NET</b>				
Établissements	-222 337 \$	-158 486 \$	66 315 \$	-314 508 \$
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles <sup>b</sup>			-65 976 \$
	Pour 3 ans, économies les plus élevées <sup>c</sup>			-377 410 \$

a Notons qu'une personne n'est comptabilisée qu'une seule fois, même si elle est traitée pendant plus d'une année.

b Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une hausse des parts de marché de 20 % et en considérant que tous les patients commenceraient leur traitement avec le nivolumab au début de chaque année.

c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction des parts de marché de 20 %.

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 Opdivo<sup>MC</sup> à la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du lymphome de Hodgkin réfractaire ou récidivant chez les patients qui ont progressé après une autogreffe de cellules souches et le brentuximab védotine (4<sup>e</sup> intention) (INESSS)**

	An 1	An 2	An 3	Total
<b>IMPACT BRUT</b>				
Établissements	569 165 \$	1 432 271 \$	1 509 629 \$	3 511 065 \$ <sup>a</sup>
Nombre de personnes	10	17	17	25 <sup>a,b</sup>
<b>IMPACT NET</b>				
Établissements	565 091 \$	1 428 634 \$	1 507 020 \$	3 500 745 \$ <sup>a</sup>
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles <sup>c</sup>			3 093 058 \$
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés <sup>d</sup>			3 628 990 \$

- a Notons que ces résultats s'appuient sur l'hypothèse selon laquelle le nivolumab serait inscrit simultanément en troisième et en quatrième intentions. Si le nivolumab était uniquement inscrit en quatrième intention de traitement, l'impact budgétaire brut et net serait respectivement de 5 346 054 \$ et de 5 328 632 \$ sur trois ans, pour le traitement de 42 patients.
- b Notons qu'une personne n'est comptabilisée qu'une seule fois, même si elle est traitée pendant plus d'une année.
- c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction des parts de marché de 20 %.
- d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation des parts de marché de 20 %, jusqu'à un maximum de 100 %, et en considérant que tous les patients commenceraient leur traitement avec le nivolumab au début de chaque année.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts totaux de 3,2 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements pour les trois premières années suivant l'ajout de deux indications reconnues au nivolumab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse que 48 patients seraient traités au cours de ces années.

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

L'ajout des indications reconnues au nivolumab, dont le coût de traitement individuel est élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 1,1 M\$ pour le traitement de 26 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 des indications à ce médicament. Puisque les établissements ont l'obligation d'atteindre l'équilibre budgétaire, de tels ajouts à la *Liste des médicaments – Établissements* leur imposent 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 nivolumab – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 1 062 079 \$**

Comparaison		
<b>Coûts en médicaments</b>		
Traitement du lymphome de Hodgkin réfractaire ou récidivant chez les patients qui ont progressé après une AGCS avec ou sans un traitement subséquent avec le brentuximab védotine	41 141 \$ en coût additionnel moyen par patient	26 patients
<b>Coûts en soins de santé</b>		
Équivalent en nombre d'heures pour des soins infirmiers à domicile	69 \$/heure	15 392 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	61 418 \$/place	17 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	68 000 \$/lit	16 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	228 \$/jour	4 658 jours

AGCS : Autogreffe de cellules souches.

**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 présentant les résultats d'un sondage auprès de ses membres.

Les personnes atteintes d'un LH réfractaire ou récidivant sont confrontées à un pronostic sombre à court ou moyen terme. 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. La diminution des heures travaillées, voire l'arrêt de travail, tant pour le patient que pour ses proches aidants, entraîne des problèmes financiers, fardeau qu'augmentent les coûts engendrés par les médicaments et les visites à l'hôpital. Le LH a également des répercussions négatives 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. Au moment du choix d'une thérapie en collaboration avec leur médecin, les patients vont privilégier une thérapie de bonne efficacité en premier lieu et au faible profil de toxicité. Certains patients ayant reçu le nivolumab témoignent qu'ils ont pu reprendre le travail et une vie sociale normale.

**Perspective du clinicien**

Cette maladie est rare. L'âge médian des patients traités pour le LH réfractaire ou récidivant est d'environ 35 ans. De plus, le statut de performance est généralement préservé chez ces sujets, même à un stade avancé de la maladie. Si la maladie a un bon pronostic au diagnostic, la réalité est toute autre lorsqu'elle est réfractaire ou récidivante. Le brentuximab védotine est le médicament habituellement utilisé en troisième intention; le risque de neuropathies périphériques sensorielles et de neutropénie est

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).

une préoccupation pour certains cliniciens. Il n'existe pas de traitement standard pour le traitement de quatrième intention du LH. Le besoin de nouvelles thérapies est donc important.

Le nivolumab procure un bon taux de réponse, une durée de réponse prolongée et cause peu d'effets indésirables chez la majorité des patients. Le taux de réponse est le plus important observé parmi les sites tumoraux pour lesquels le nivolumab a été évalué. Il est peu probable que les patients soient hospitalisés en raison d'une complication avec ce médicament. La qualité de vie est améliorée à un point tel qu'elle est comparable à celle observée lors du diagnostic initial. Certains patients peuvent donc retourner sur le marché du travail.

### **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.

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 concernant les 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.

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).

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 nivolumab représente une option thérapeutique jugée valable, puisqu'elle amène un haut taux de réponse objective tumorale et une réponse durable. De plus, ce traitement pourrait maintenir la 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 des indications reconnues à Opdivo<sup>MC</sup> sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du LH réfractaire ou récidivant ayant progressé après une AGCS, avec ou sans un 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 qu'une incertitude persiste quant à l'ampleur de l'efficacité du traitement, l'importance des résultats observés sur le taux de réponse tumorale objective et la durée de la réponse permettent de reconnaître les bienfaits cliniques du nivolumab.
- Ce médicament est bien toléré, en comparaison avec les autres options disponibles.
- Le nivolumab constituerait une option additionnelle de traitement en troisième et quatrième intentions.

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).

- L'efficacité du nivolumab en troisième et quatrième intentions de traitement du LH n'est pas évaluable.
- Ce médicament est coûteux et son usage engendrerait des coûts sur le budget des établissements de l'ordre de 3,2 M\$ au cours des trois premières années.

#### INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Une étude de phase III, comparant le pembrolizumab au brentuximab védotine pour le traitement des patients atteints d'un LH réfractaire ou récidivant, est en cours (KEYNOTE-204).
- L'INESSS a récemment émis une recommandation pour le brentuximab védotine, soit pour le traitement de consolidation après l'échec d'une AGCS chez les patients atteints de LH. Advenant l'ajout de cette indication, l'impact budgétaire calculé pour le nivolumab serait surestimé, car le brentuximab védotine permettrait de retarder la progression de la maladie et, donc, l'utilisation du nivolumab.
- L'INESSS a récemment émis une recommandation pour le pembrolizumab, soit pour le traitement des patients atteints de LH après l'échec d'une AGCS et du brentuximab védotine. Ainsi, advenant l'ajout de cette indication, il deviendrait le meilleur comparateur pour le nivolumab. De plus, les parts de marché prévues par l'INESSS seraient vraisemblablement surestimées et partagées entre ces deux médicaments.
- L'analyse d'impact budgétaire net est calculée sur une durée de trois ans. Compte tenu du fait que le brentuximab védotine a un coût très important la première année, mais qu'il ne peut être prescrit que pour 16 cycles de 3 semaines, l'impact budgétaire de l'inscription du nivolumab en troisième intention génère des économies d'environ 315 000 \$. Un horizon temporel plus long montrerait que le nivolumab serait en réalité à l'origine de coûts pour les établissements.
- Chaque réduction de 1 % du prix du nivolumab diminue l'impact budgétaire net total sur trois ans de 60 287 \$.
- Advenant une entente d'inscription pour Opdivo<sup>MC</sup>, les indications reconnues proposées pour le traitement de troisième et de quatrième intentions du LH pourraient être les suivantes :

Indication reconnue (troisième intention) :

- ◆ en monothérapie, pour le traitement du lymphome de Hodgkin classique, chez les personnes :
  - dont la maladie a progressé après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques;
  - 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.

Il est à noter que le nivolumab n'est pas autorisé à la suite, de l'échec avec un anticorps ciblant le PD-1, si ce dernier a été administré pour le traitement du lymphome de Hodgkin.

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).

#### Indication reconnue (quatrième intention)

- ◆ en monothérapie, pour le traitement du lymphome de Hodgkin classique, chez les personnes :
  - dont la maladie a progressé après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques et un traitement avec le brentuximab védotine;  
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.

Il est à noter que le nivolumab n'est pas autorisé à la suite de l'échec avec un anticorps ciblant le PD-1, si ce dernier a été administré pour le traitement du lymphome de Hodgkin.

- Advenant l'ajout d'une indication reconnue au nivolumab à la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de troisième intention du LH, l'indication reconnue du brentuximab védotine pour cette même indication devrait être modifiée pour éviter son usage après échec du nivolumab, vu l'absence de données disponibles.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et coll.** PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma (CheckMate 039). *N Engl J Med* 2015;372(4):311-9.
- **Armand P, Engert A, Younes A, et coll.** Nivolumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma after failure of autologous hematopoietic cell transplantation: Extended follow-up of the multicohort single-arm phase II CheckMate 205 trial. *J Clin Oncol* 2018. [En ligne. Page consultée le 28 mars 2018] DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.0793>.
- **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, Gopal AK, Smith SE, et coll.** Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2016;128(12):1562-7.
- **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer.** Statistiques canadiennes sur le cancer 2017. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer; 2017.
- **Engert A, Fanale M, Santoro A, et coll.** Nivolumab for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma after autologous transplant: full results after extended follow-up of the multicohort multicenter phase 2 CheckMate 205 trial. [Abrégé S412]. Présentation orale au European Hematology Association learning center 2017; 24 juin 2017, [En ligne. Page consultée le 22 février 2018]: [https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2017/22nd/181699/andreas.engert.nivolumab.for.relapsed.refractory.classical.hodgkin.lymphoma.html?f=topic=1574\\*media=3](https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2017/22nd/181699/andreas.engert.nivolumab.for.relapsed.refractory.classical.hodgkin.lymphoma.html?f=topic=1574*media=3)
- **Engert A, Taylor F, Chen C, et coll.** Effect of nivolumab on patient-reported outcomes in patients with relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma after autologous transplantation: results from the multicohort phase 2 (CheckMate 205 study). [Abrégé 3441]. Présentation orale et affiche au congrès annuel American Society of Hematology 2017; 9-12 décembre 2017, Atlanta, GA, États-Unis.

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).



- **Fanale M, Engert A, Younes A, et coll.** Nivolumab for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma after autologous transplant: full results after extended follow-up of the phase 2 ChekMate205 trial. [Abrégé 125]. Présentation orale au International conference on malignant lymphoma, 14-17 juin 2017, Lugano, Suisse.
- **Swinburn P, Shingler S, Acaster S, et coll.** Health utilities in relation to treatment response and adverse events in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma. *Leukemia & Lymphoma* 2015;56(6):1839-45.

*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).