

## ADCETRIS<sup>MC</sup>

### *Lymphome de Hodgkin*

**Avis transmis au ministre en octobre 2020**

**Marque de commerce :** Adcetris

**Dénomination commune :** Brentuximab védotine

**Fabricant :** SeattleGen

**Forme :** Poudre pour perfusion intraveineuse

**Teneur :** 50 mg

#### **Inscription – Avec conditions**

---

#### **RECOMMANDATION**

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'ajouter une indication reconnue à Adcetris<sup>MC</sup> sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de première intention du lymphome de Hodgkin classique (LHc), si les conditions suivantes sont respectées.

#### **Conditions**

- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique.

#### **Indication reconnue**

- ◆ en association avec la doxorubicine, la vinblastine et la dacarbazine, pour le traitement de première intention d'un lymphome de Hodgkin classique de stade IV, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

Les autorisations sont données pour un maximum de 6 cycles de traitement.

## **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.*

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

## DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le brentuximab védotine (BV) est un conjugué chimérique anticorps-médicament dirigé contre le CD30, une protéine fréquemment exprimée à la surface des cellules du LHc. Il est composé de trois éléments : un anticorps spécifique au CD30 humain, un agent perturbant les microtubules et un segment de liaison clivable par protéase attachant de façon covalente les deux éléments précédents. Il agit en entraînant l'apoptose sélective des cellules tumorales. Ce médicament s'administre par voie intraveineuse, en perfusion de 30 minutes. Le BV est notamment indiqué « pour le traitement de patients atteints de lymphome de Hodgkin de stade IV, qui n'a jamais été traité auparavant, en association avec la doxorubicine, la vinblastine et la dacarbazine (AVD) ». Il est actuellement inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* à titre de médicament d'exception pour le traitement de certaines indications du LHc et du lymphome anaplasique à grandes cellules systémique. Il s'agit de la première évaluation d'Adcetris<sup>MC</sup> par l'INESSS pour cette indication.

## VALEUR THÉRAPEUTIQUE

### Contexte de la maladie

La Société canadienne du cancer estime que 250 nouveaux cas de lymphome de Hodgkin (LH) seront diagnostiqués au Québec en 2020 (1 000 au Canada) et que 30 décès seront enregistrés (100 au Canada) (Brenner 2020). Selon le rapport des statistiques canadiennes sur le cancer, publié en 2018, qui fait état de l'incidence du cancer selon le stade, dans environ 46 % des cas, le LH a déjà atteint un stade avancé (stade III ou IV) lorsqu'il est décelé. Ces patients sont exposés à un risque significatif d'échec thérapeutique, comparativement à ceux dont le LH est à un stade précoce, et leur espérance de vie est plus courte que celle de ces derniers. En effet, le taux de survie nette à 5 ans, tous stades confondus, est de 86 % alors, que pour les patients dont la maladie est au stade IV, il n'est que de 65 % (Société canadienne du cancer 2018 et 2020).

Le LH est un cancer prenant naissance dans un lymphocyte B, qui prolifère dans un ou plusieurs organes lymphoïdes, et qui envahit aussi parfois des sites extraganglionnaires (Kuppers 2012). Les LH sont classés en deux sous-types : les LH classiques (LHc; 95 % des cas de LH) et les LH nodulaires à prédominance lymphocytaire (LHNPL; 5 %). Le LHc exprime le récepteur CD30 et comprend quatre sous-types histologiques : les formes scléronodulaires (60 à 70 % de tous les cas), à cellularité mixte (25 % de tous les cas), riches en lymphocytes (4 % de tous les cas) et à déplétion lymphocytaire (1 % des cas) (Société canadienne du cancer). La stadification du LH est réalisée à l'aide du système de classification d'Ann Arbor selon la version de Lugano. La classification reflète à la fois le nombre de sites atteints et la présence de la maladie au-dessus ou au-dessous du diaphragme (Cheson 2014).

Les traitements de première intention du LHc sont à visée curative pour tous les patients, sans égard au stade de leur maladie. L'orientation du traitement est basée sur des systèmes de classification pronostique qui font la distinction entre les stades limités (stade I ou II) et avancés (stades III ou IV). Le stade I est caractérisé par l'atteinte d'une seule aire ganglionnaire, alors que le stade II se caractérise par l'atteinte de deux ou plusieurs aires ganglionnaires du même côté du diaphragme. Lorsque la maladie est de stade III, des atteintes ganglionnaires sont présentes des deux côtés du diaphragme et parfois, la rate est aussi envahie. Finalement, les patients atteints d'une maladie de stade IV ont des atteintes diffuses extralymphatiques avec ou sans atteinte ganglionnaire associée. Le traitement standard de première intention des LHc de stade limité est une thérapie à modalités combinées, qui

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

consiste en une polychimiothérapie avec ou sans radiothérapie. Le traitement des LHc de stade avancé se limite généralement à une polychimiothérapie. Ainsi, au stade avancé, le protocole de polychimiothérapie le plus souvent utilisé au Québec est l'ABVD (doxorubicine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine) sur 6 à 8 cycles. Un autre protocole rarement utilisé, mais pouvant être administré aux patients jeunes (âge inférieur ou égal à 60 ans) et à haut risque, est le BEACOPP intensifié (cyclophosphamide, doxorubicine, étoposide, procarbazine, prednisone, vincristine, bléomycine), qui est associé à un risque augmenté de toxicité aiguë et à long terme (INESSS et GEOQ 2016). En dépit du fait que tous ces traitements procurent des taux de guérison acceptables, le risque de développer des cancers secondaires et des complications cardiovasculaires et pulmonaires tardives demeure préoccupant, particulièrement lorsque l'on tient compte du fait qu'une proportion significative de patients traités à des stades avancés ont une maladie guérissable et vivront de nombreuses années après celle-ci. Malheureusement, approximativement 30 % des patients à ce stade seront réfractaires ou auront une rechute suivant un traitement d'ABVD et environ 11 % suivant six cycles de BEACOPP intensifié (Gordon 2013, Carde 2016). Pour les patients dont la maladie est réfractaire ou récidivante à la suite d'un traitement de première intention, la chimiothérapie à haute dose suivie d'une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques (GACS) est le traitement recommandé pour les patients qui y sont admissibles. Ce traitement est précédé de chimiothérapie de sauvetage afin d'obtenir une réduction de la charge tumorale et, ainsi, de favoriser le succès de la GACS (INESSS et GEOQ). Actuellement, le BV est inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements*, en monothérapie, pour le traitement des personnes atteintes d'un LHc après l'échec d'une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques et pour le traitement de consolidation après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, chez les personnes dont la maladie est à risque élevé de récurrence ou de progression.

### **Besoin de santé**

Le LH est un cancer qui touche principalement les jeunes adultes de 18 à 35 ans et, dans une proportion moindre, les patients de 55 ans ou plus. Les traitements, à visée curative, sont choisis selon le stade de la maladie, certains facteurs pronostics et les symptômes du patient. Le protocole de polychimiothérapie ABVD, même si utilisé fréquemment pour le traitement du LHc, est difficile à tolérer, et ce, particulièrement chez les personnes âgées. Le protocole ABVD contient entre autres de la bléomycine, une chimiothérapie qui peut causer des toxicités pulmonaires et celles-ci peuvent être un facteur limitant l'administration ou l'intensité des traitements. Bien que rares, ces toxicités pulmonaires sont souvent imprévisibles et parfois même mortelles, et ce, même chez de jeunes patients sans comorbidité. Les moyens de contrôler ou renverser une toxicité pulmonaire sont limités. Depuis plusieurs décennies, aucun nouveau traitement n'a réussi à améliorer le taux de guérison de cette maladie et d'éviter l'utilisation de la bléomycine. La réalisation d'une tomographie par émission de positrons (TEP) intermédiaire après deux cycles de traitement selon l'étude RATHL (Johnson 2016), permet parfois de retirer la bléomycine du traitement pour certains patients qui obtiennent une bonne réponse et qui sont atteints d'un LH à faible risque. Cette nouvelle pratique permet de limiter les doses et les toxicités de la bléomycine.

Optimiser l'efficacité des traitements de première intention est souhaitable afin d'améliorer la réponse et de réduire les risques de récurrence, car non seulement le pronostic en est affecté, mais les traitements disponibles peuvent provoquer des toxicités importantes. De plus, ces gains d'efficacité ne peuvent être faits aux dépens d'une toxicité accrue puisque ces patients ont une maladie guérissable et peuvent vivre de nombreuses années après.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

## Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude ECHELON-1 (Connors 2018) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Une analyse de sous-groupes (Hutchings 2018), des données actualisées à quatre ans (Bartlett 2019) et des résultats non publiés sur la qualité de vie ont également été considérés.

L'étude ECHELON-1 est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire, à devis ouvert et contrôlé par un traitement actif. Il a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du BV administré en association avec la doxorubicine, la vinblastine et la dacarbazine (BV+AVD) à celles du protocole ABVD chez des patients atteints d'un LHC. Cette étude a été réalisée sur 1 334 sujets n'ayant jamais été traités. Tous les patients devaient présenter un stade avancé (stade III ou IV selon la classification Ann Arbor) et un statut fonctionnel selon l'ECOG de 0 à 2. Parmi les critères d'exclusion, notons la présence d'une neuropathie périphérique et le recours antérieur au BV. Une stratification a été réalisée selon le score pronostique *International Prognostic Score* (IPS) (0-1/2-3/4-7) et la région géographique (Amérique/Asie/Europe).

Le traitement à l'étude (BV+AVD) consistait en l'administration, par perfusion intraveineuse, de BV à 1,2 mg/kg (maximum 120 mg), de doxorubicine à 50 mg/m<sup>2</sup>, de vinblastine à 6 mg/m<sup>2</sup> et de dacarbazine à 375 mg/m<sup>2</sup>. L'ABVD consistait en l'administration, par perfusion intraveineuse, de doxorubicine à 50 mg/m<sup>2</sup>, de bléomycine à 10 unités/m<sup>2</sup>, de vinblastine à 6 mg/m<sup>2</sup> et de dacarbazine à 375 mg/m<sup>2</sup>. Les traitements étaient administrés tous les jours 1 et 15 d'un cycle de 28 jours, sur un maximum de six cycles. Le traitement pouvait être arrêté sur décision de l'investigateur dans l'intérêt du patient, en cas de progression de la maladie, de réponse thérapeutique non satisfaisante (par exemple score de Deauville = 5 lors de la TEP du deuxième cycle) ou de toxicité inacceptable. À la progression, à la récurrence ou en présence d'une maladie résiduelle à la fin du traitement de première intention, les patients recevaient d'autres traitements au choix de l'investigateur.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie sans progression modifiée (SSPm) évaluée par un comité indépendant selon les critères *Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma* (Cheson 2007). La SSPm constitue une analyse modifiée de la survie sans progression (SSP), parce qu'en plus de la progression de la maladie et du décès, la réponse insatisfaisante, définie par un score de Deauville de 3, 4 ou 5, et l'administration d'une thérapie subséquente après avoir complété le traitement de première intention, étaient comptabilisées comme des événements. L'analyse finale de la SSPm était planifiée après 260 événements. La survie globale, le paramètre secondaire clé, a été testée selon une approche séquentielle. Les principaux résultats obtenus sur la population en intention de traiter, après un suivi médian de 24,6 mois (SSPm), sont présentés dans le tableau suivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

### Principaux résultats d'efficacité de l'étude ECHELON-1 (Connors 2018)

Paramètre d'efficacité <sup>a,b</sup>	BV+AVD n = 664	ABVD n = 670	RRI (IC95 %) et valeur p
<b>POPULATION GLOBALE</b>			
Survie sans progression modifiée à 2 ans	82,1 %	77,2 %	0,77 (0,60 à 0,98) p = 0,035
Survie globale à 2 ans	96,6 %	94,2 %	0,73 (0,45 à 1,18) p = 0,199
<b>SOUS-GROUPES SELON LE STADE DE LA MALADIE</b>			
Survie sans progression modifiée à 2 ans (stade IV) <sup>c</sup>	82,0 %	75,3 %	0,71 (0,53 à 0,96) p = 0,023 <sup>d</sup>
Survie sans progression modifiée à 2 ans (stade III) <sup>e</sup>	82,1 %	81,0 %	0,92 (0,60 à 1,42) p = 0,712 <sup>d</sup>

ABVD : Doxorubicine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine; BV+AVD : Brentuximab védotine, doxorubicine, vinblastine, dacarbazine; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; RRI : Rapport des risques instantanés.

- a Le paramètre principal ainsi que le paramètre secondaire clé ont été évalués selon l'ordre séquentiel suivant : la survie sans progression modifiée selon le comité indépendant après un suivi médian de 24,6 mois et la survie globale après un suivi médian de 28 mois.
- b Les résultats sont exprimés en pourcentage de patients.
- c Évaluée sur 425 sujets (BV+AVD) et 421 sujets (ABVD).
- d Analyse exploratoire
- e Évaluée sur 237 sujets (BV+AVD) et 246 sujets (ABVD).

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est d'un bon niveau de preuve, car il s'agit d'un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et contrôlé par un traitement actif. Elle est jugée de bonne qualité méthodologique malgré son devis ouvert. Une étude à double insu aurait été réalisable, quoique possiblement moins appropriée pour détecter rapidement les toxicités des agents de chimiothérapie. Elle inclut un nombre élevé de sujets. Les facteurs de stratifications sont pertinents.
- Peu de patients ont été perdus de vue au suivi et peu de déviations majeures au protocole ont été relevées. Les sujets sont bien répartis entre les groupes, à l'exception d'un déséquilibre en ce qui concerne le pourcentage de patients âgés de moins de 45 ans (68 % dans le groupe BV+AVD contre 63 %). Cependant, cette disparité ne devrait pas avoir influencé les résultats d'efficacité de façon significative.
- Les risques de biais de performance et d'attrition sont possibles. Les analyses d'efficacité et d'innocuité ont été révisées par un comité indépendant, ce qui limite les biais de détection.
- Le plan statistique est adéquat et le paramètre secondaire a été analysé selon une approche séquentielle, afin de contrôler l'inflation du risque alpha.
- Le paramètre d'évaluation principal est jugé approprié, car il permet de bien caractériser les bénéfices potentiels du nouveau médicament en limitant la contamination par les traitements subséquents. De plus, inclure à la définition standard de progression une réponse au traitement insatisfaisante après 6 cycles est adéquat puisque cela est le reflet de la pratique clinique. L'obtention d'une réponse complète au traitement initial, sans devoir recourir à des traitements de sauvetage, correspond à un objectif pour le LH.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- Le protocole ABVD est un comparateur approprié puisqu'il est largement utilisé dans la pratique actuelle.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont adéquats.
- Les caractéristiques initiales des patients sont suffisamment détaillées. Les sujets sont majoritairement caucasiens (84 %), 58 % sont des hommes et 39 % proviennent du continent américain. Ils sont d'un âge médian de 36 ans et seulement 14 % étaient âgés de 60 ans ou plus. Environ 96 % des patients avaient un bon indice fonctionnel (ECOG de 0 ou 1), 36 % avaient une maladie de stade III et 64 % de stade IV. Des symptômes B (sueurs nocturnes, fièvre, perte de poids) étaient présents au diagnostic chez 59 % d'entre eux et 26 % avait un score pronostique défavorable (IPS de 4 à 7). La population de l'étude ressemble assez bien à la population à traiter au Québec, cependant, un nombre un peu plus important de patients de 60 ans ou plus serait traité.

Les résultats démontrent que l'association BV+AVD améliore de façon statistiquement significative la SSPm, en comparaison du protocole ABVD. Bien que l'ampleur du gain en termes de mois ne puisse être déterminée, la diminution de 23 % du risque de progression, de décès ou de réponse insatisfaisante est jugée cliniquement significative. À deux ans, la SSPm est estimée à 82,1 % dans le groupe BV+AVD, comparativement à 77,2 % dans le groupe ABVD. Ce bénéfice est également observé dans presque tous les sous-groupes prédéfinis. Les patients chez qui le bénéfice semble plus modeste sont ceux de 60 ans ou plus, ceux en provenance d'Asie, ceux avec un score IPS de 0 ou 1 et ceux sans atteinte extraganglionnaire. Un avantage plus marqué est noté chez les patients dont la maladie est de stade IV comparativement à ceux de stade III. Notons toutefois que ces analyses sont exploratoires, car le stade ne faisait pas partie des facteurs de stratification de l'étude. De plus, un test d'interaction, réalisé *post hoc*, révèle qu'il ne semble pas y avoir d'hétérogénéité dans la réponse au traitement entre les différents stades de la maladie ( $p = \blacksquare$ ).

En ce qui concerne la survie globale, les données sont immatures (5 % de la population en intention de traiter, 67 décès rapportés sur 112 nécessaires pour procéder à cette analyse). La médiane n'est atteinte dans aucun des groupes. Ainsi, la supériorité du régime BV+AVD n'est pas démontrée pour ce paramètre. Le pourcentage de patients en vie est élevé dans les deux groupes. Par conséquent, des données à plus long terme sont nécessaires pour bien évaluer l'ampleur du bénéfice sur la survie, notamment en termes de mois. Les traitements subséquemment administrés, le recours à l'autogreffe et le fait que les patients du groupe ABVD puissent recevoir le BV après l'analyse principale de la SSPm pourraient cependant entacher les résultats. Une analyse *post hoc* de la survie globale a été réalisée dans le sous-groupe des patients atteints d'une maladie de stade IV (Hutchings). Lors de cette analyse, un total de 40 décès a été rapporté dans les deux groupes; ainsi, le pourcentage de patients en vie est élevé dans chaque groupe (97 % contre 94 %). Il est difficile de tirer des conclusions pour ce sous-groupe en ce qui concerne ce paramètre et rappelons qu'il s'agit aussi d'une analyse exploratoire. Les résultats du groupe comparateur sont ceux attendus en pratique pour tous les paramètres évalués, ce qui consolide les conclusions de l'étude.

Des données actualisées à quatre ans ont été considérées (Bartlett). Elles ne portent pas sur le paramètre d'évaluation principal (SSPm), mais plutôt sur la survie sans progression (SSP), un paramètre exploratoire. Le taux de SSP estimé à quatre ans est de 81,7 % pour les patients traités par l'association

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

BV+AVD et de 75,1 % pour les sujets du groupe comparateur (RRI 0,69 [IC95 % 0,54 à 0,88] p = 0,003), ce qui consolide les conclusions de l'étude. Les analyses de sous-groupes prédéfinis semblent aussi indiquer, pour la plupart, un bénéfice en faveur de l'association BV+AVD. Cependant, contrairement aux résultats sur la SSPm à deux ans, les patients atteints d'une maladie de stade IV (RRI 0,745 [IC95 % 0,555 à 1,001]) semblent présenter un bénéfice plus modeste que les sujets atteints d'un stade III (RRI 0,595 [IC95 % 0,386 à 0,917]). Ces analyses, qui n'étaient pas disponibles au moment de l'évaluation de Santé Canada, doivent être considérées avec précaution puisqu'en plus d'être de nature exploratoire, elles peuvent être affectées par un manque de puissance.

### Innocuité

Des effets indésirables de tous grades sont survenus chez 99 % des patients traités par l'association BV+AVD, comparativement à 98 % pour le comparateur. Les principaux, dont la fréquence est plus élevée pour l'association BV+AVD en comparaison du traitement ABVD, sont notamment la neutropénie (58 % contre 45 %), la diarrhée (27 % contre 18 %), les neuropathies périphériques (26 % contre 13 %), la perte de poids (22 % contre 6 %) et la neutropénie fébrile (19 % contre 8 %). Dans le groupe ABVD, cependant, les nausées (56 % contre 53 %), la toux (19 % contre 15 %), la dyspnée (19 % contre 12 %) et la toxicité pulmonaire (7 % contre 2 %) ont été plus importantes en comparaison de l'association BV+AVD.

Les toxicités de grade 3 ou plus ont été davantage rapportées dans le groupe BV+AVD (83 % contre 66 %). Les plus fréquents dans les deux groupes sont la neutropénie (54 % contre 39 %), la neutropénie fébrile (19 % contre 8 %) et la diminution des neutrophiles (13 % contre 10 %). Un faible nombre de cas de toxicité pulmonaire de grade 3 ou plus a été rapporté dans ECHELON-1 soit, moins de 1 % dans le groupe BV+AVD contre 3 % dans le groupe ABVD. La fréquence des neuropathies périphériques, documentées selon la terminologie *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA), était de 67 % dans le groupe BV+AVD contre 43 % dans le groupe ABVD. Ces neuropathies ont entraîné l'arrêt du traitement par 44 patients du groupe BV+AVD (10 %) et par 11 patients du groupe ABVD (4 %). Environ 67 % des patients du groupe BV+AVD contre 75 % du groupe ABVD présentaient une résolution complète ou une amélioration de leurs neuropathies à la dernière visite de suivi, mais, selon les résultats actualisés à quatre ans, ces chiffres s'améliorent pour atteindre 83 et 84 %, respectivement. L'ajout de facteur stimulant les colonies de granulocytes (G-CSF) en prophylaxie primaire dans le groupe BV+AVD a diminué de façon importante les neutropénies fébriles, qui sont passées de 21 à 11 %. Ainsi, dans la monographie canadienne du BV, il est recommandé d'ajouter, dès le cycle 1, une prophylaxie primaire par le G-CSF pour les patients atteints de LH de stade IV qui reçoivent un traitement de BV+AVD.

Globalement, le profil d'innocuité du traitement BV+AVD est moins favorable que celui de son comparateur, hormis les toxicités pulmonaires. Il est aussi à noter que, pour un même traitement, les patients atteints d'une maladie de stade III avaient parfois des effets indésirables plus marqués que ceux de stade IV (Hutchings). Ainsi, l'indication reconnue par Santé Canada exclut les patients de stade III, car le rapport entre les bienfaits et les risques a été jugé défavorable pour ces patients par rapport au traitement ABVD lors de l'évaluation (Santé Canada 2020).

### Qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée à l'aide des questionnaires *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 items* (EORTC QLQ-C30), *EuroQoL group 5-*

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

*dimension self-Report Questionnaire (EQ-5D) et Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity (FACT-GOG-NTX).* Cependant, puisque l'étude a été réalisée à devis ouvert, l'appréciation de ces données doit être faite avec précaution. Leur analyse est descriptive. Les résultats ne sont pas publiés. De façon générale, selon les questionnaires EORTC QLQC-30, FACIT-Dyspnea 10 et EQ-5D-3L, une légère détérioration transitoire et non cliniquement significative des scores a été notée de façon plus importante dans le groupe BV+AVD pendant la période de traitement. Cependant, lors du suivi à long terme, tous les scores sont revenus à des valeurs très proches des scores initiaux pour la majorité des échelles dans les deux groupes. Une différence cliniquement significative en faveur du traitement ABVD a été notée sur l'échelle FACT/GOG-NTX pendant les cycles 4, 5 et 6 de traitement, ce qui reflète la proportion plus élevée de patients atteints de neurotoxicité dans le groupe BV+AVD, comme décrit précédemment.

#### Retraitement par le BV

Le BV est inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements*, en monothérapie, pour le traitement des personnes atteintes d'un LHc après l'échec d'une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques et pour le traitement de consolidation après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, chez les personnes dont la maladie présente un risque élevé de récurrence ou de progression. Selon les critères actuels, l'utilisation ultérieure du BV en cas de récurrence ou progression n'est pas autorisée s'il a déjà été administré pour le traitement du LH.

Selon les données présentées, des taux de réponse intéressants ont été obtenus chez des patients retraités au BV (Fukuhara 2019, Bartlett 2014). Cependant, le niveau de preuve de ces études est jugé faible. La publication d'un regroupement d'associations en oncologie a également été appréciée en ce qui a trait à l'utilisation du BV en consolidation après une autogreffe chez des patients qui en ont reçu préalablement (Kanate 2019). Faute de données probantes, l'utilisation du BV pour le retraitement du LHc après une progression ou en consolidation après la greffe pour des patients qui en ont reçu préalablement (ex. : BV+AVD) n'est pas encouragée pour le moment.

#### **Perspective du patient**

L'INESSS a reçu une lettre de l'organisme national de bienfaisance Lymphome Canada au cours de l'évaluation du BV. Les éléments mentionnés proviennent de sondages en ligne réalisés par celui-ci et remplis par les patients atteints de LH et leurs aidants.

Le LH a des conséquences importantes dans de nombreuses sphères de la vie des patients atteints. Sur le plan physique, ces derniers peuvent présenter de la fatigue, des adénopathies, des sueurs nocturnes et de la toux, pour n'en nommer que quelques-unes. De plus, l'anxiété, les problèmes de concentration, la perte du désir sexuel, l'insomnie figurent parmi les principaux impacts psychologiques de cette maladie. Leur entourage est également affecté par cette maladie. Tous les patients ayant participé aux sondages avaient reçu au moins un traitement. Quelques sujets interrogés ont reçu l'association BV+AVD comme traitement de première intention et tous ont réussi à compléter les six cycles de traitement prévus. La plupart des patients ont indiqué que ce régime avait maîtrisé la majorité des symptômes de la maladie, comme la tuméfaction des ganglions, la sueur nocturne et l'essoufflement. Les effets indésirables les plus souvent signalés par ces patients sont la neuropathie périphérique (100 %), la neutropénie (83 %), la fatigue (83 %) et les nausées/vomissements (67 %). De façon générale, ces effets ont eu un impact important sur leur qualité de vie. Cependant, la plupart d'entre eux ont aussi

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).



souligné qu'ils étaient prêts à tolérer d'importants effets indésirables en échange de la possibilité de bénéficier d'une plus longue rémission ou de guérir. Tous les répondants ont indiqué que, dans l'ensemble, leur expérience de l'association BV+AVD avait été positive. Les patients veulent avoir accès à des traitements efficaces et ayant peu d'effets indésirables ou moins que les traitements actuels.

### **Perspective du clinicien**

Aucune lettre de clinicien n'a été reçue au cours de l'évaluation. Les éléments mentionnés proviennent de l'opinion de ceux que l'INESSS a consultés.

Les cliniciens soulignent que le LHC est une maladie agressive, mais potentiellement curable. Depuis plusieurs décennies, aucun nouveau traitement de première intention n'a réussi à améliorer le taux de guérison de cette maladie et éviter l'utilisation de la bléomycine. Ainsi, l'arrivée d'une option de traitement efficace en première intention, sans bléomycine, représente une avancée importante dans le traitement de cette maladie. Ils tiennent également à souligner qu'il s'agit de la première étude, d'un bon niveau de preuve, à démontrer des gains de survie sans progression modifiée par rapport au traitement ABVD. Ainsi, ils jugent que le bénéfice clinique observé avec l'association BV+AVD est présent, bien que modeste, pour la population ciblée dans l'étude ECHELON-1. Selon eux, les patients de stade III, comme ceux de stade IV, pourraient aussi bénéficier de ce traitement puisque le stade de la maladie n'était pas un critère de stratification de l'étude et que les analyses de sous-groupe sont exploratoires. Les données de SSP présentées après un suivi médian de 48,4 mois, laissent les cliniciens un peu perplexes, car ils ne corroborent pas l'effet initialement observé selon les différents stades de la maladie. Finalement, ils estiment qu'on ne peut tirer de conclusion franche sur les sous-groupes de patients de ECHELON-1 à ce stade-ci.

Le régime BV+AVD est associé à un moins bon profil d'innocuité que le régime ABVD. Cependant, les neuropathies et les neutropénies engendrées par le BV sont des effets indésirables réversibles et plus faciles à gérer que la toxicité pulmonaire liée à la bléomycine, qui peut laisser des séquelles respiratoires permanentes ou, même, être fatale.

En pratique actuelle, avec le traitement ABVD, l'utilisation des facteurs de croissance tels que le G-CSF en prophylaxie primaire des neutropénies fébriles est généralement réservée aux patients âgés ou présentant des facteurs de risque. Dans l'étude ECHELON-1, chez les sujets du groupe BV+AVD, les taux de neutropénie fébrile ont atteint 21 % sans cette prophylaxie. Ainsi, les cliniciens sont enclins à suivre la recommandation dans la monographie de produit du BV, d'ajouter le G-CSF en prophylaxie primaire lors d'un traitement d'association BV+AVD. Ainsi, l'emploi de facteur stimulant les colonies de granulocytes va certainement croître advenant l'ajout d'une indication reconnue à la *Liste des médicaments – Établissements*.

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

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du brentuximab védotine (BV), en association avec le protocole doxorubicine /vinblastine /dacarbazine (BV+AVD), est démontrée pour le traitement de première intention du lymphome de Hodgkin classique de stade IV.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

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

- Les données évaluées proviennent d'une étude d'un bon niveau de preuve et d'une bonne qualité méthodologique incluant un nombre élevé de sujets.
- L'association BV+AVD permet d'améliorer de façon cliniquement significative la survie sans progression modifiée de l'ensemble des patients, comparativement au protocole doxorubicine/bléomycine/ vinblastine/dacarbazine (ABVD). La différence est toutefois jugée d'ampleur modeste.
- Dans le sous-groupe de patients concernés par l'indication demandée, soit ceux atteints d'une maladie de stade IV, les résultats sur la survie sans progression modifiée sont similaires à ceux de la population totale.
- Aucun avantage de survie globale n'est démontré à ce jour, en raison de l'immaturation des données. Il est peu probable qu'un gain se dégage, même à plus long terme, en raison de la disponibilité de traitements subséquents, dont la greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques, qui peuvent modifier considérablement le cours de la maladie.
- L'association BV+AVD est associée à une toxicité plus importante que celle du protocole ABVD, notamment en ce qui concerne les neutropénies fébriles et les neuropathies, des effets indésirables qui peuvent être pris en charge facilement. Cependant, ce traitement permet d'éviter d'exposer les patients à la bléomycine, qui peut causer de la toxicité pulmonaire, un effet indésirable imprévisible et potentiellement fatal.
- Le rapport entre les bienfaits et les risques, jugé défavorable par Santé Canada pour les patients atteints d'une maladie de stade III, a mené à leur exclusion de l'indication octroyée. En effet, ces derniers avaient parfois des effets indésirables plus marqués que les patients atteints d'une maladie de stade IV.
- L'association BV+AVD ne semble pas avoir d'effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients.
- L'association BV+AVD représente une option supplémentaire de traitement qui permet de combler un besoin de santé en première intention du lymphome de Hodgkin classique de stade IV.

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

Le prix soumis d'une fiole contenant 50 mg de BV est de 4 017 \$. Son coût de traitement, à la posologie de 1,2 mg/kg aux jours 1 et 15 d'un cycle de 28 jours, est de 16 068 \$. Ce médicament peut être administré pendant un maximum de six cycles, en association avec l'AVD, ce qui porte le coût de traitement à 100 323 \$. Il est supérieur à celui du protocole ABVD (4 587 \$), lequel est administré sur la même durée. Durant tout le traitement, ces thérapies sont données en association avec l'AVD. Ces coûts sont calculés pour une personne d'un poids de 76 kg et d'une surface corporelle de 1,85 m<sup>2</sup>. Les pertes en médicaments sont considérées selon la durée de stabilité de ceux-ci. Notons que la monographie du BV recommande de l'administrer en concomitance avec une prophylaxie des neutropénies (G-CSF).

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) du protocole BV+AVD, comparativement au protocole ABVD, pour le traitement de première intention d'un LHc de stade IV. Cette analyse :

- repose sur un modèle de transition par état de santé (semi-Markov), représenté par les principaux états et sous-états de santé suivants :

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

- traitement de première intention;
  - progression suivant le traitement de première intention :
    - rechute (progression après au moins neuf mois), admissible à la greffe (sans BV en consolidation);
    - maladie réfractaire (progression dans les neuf mois), admissible à la greffe (avec ou sans BV en consolidation);
    - rechute ou maladie réfractaire, non admissible à la greffe (chimiothérapie seule);
  - progression suivant la greffe (traitement de sauvetage, avec ou sans BV, puis immunothérapie, puis allogreffe);
  - décès.
- porte sur un horizon temporel de 65 ans, représentant un horizon à vie pour la totalité des patients;
  - s’appuie sur les données d’efficacité et d’innocuité (neutropénies, neuropathies, anémies et toxicités pulmonaires) du sous-groupe de patients atteints d’un stade IV de l’étude ECHELON-1 (Connors). Le paramètre principal de l’étude, la SSPm, est extrapolé à l’aide d’une équation paramétrique et est décomposé pour différencier les décès des progressions. Ces dernières sont distinguées selon qu’il s’agit d’une maladie réfractaire ou d’une rechute. Pour les patients ayant progressé après la première intention et recevant une greffe autologue, les courbes de SSP sont estimées à partir des données de survie sans échec d’une étude rétrospective (Gerrie 2014). L’effet du BV comme traitement de consolidation est estimé à partir de l’étude AETHERA (Moskowitz 2015). Pour les patients non guéris après la greffe autologue, le pronostic à long terme est estimé à partir d’une comparaison indirecte (Bonthapally 2015) et est distingué selon l’administration ou non du BV comme traitement de sauvetage. Enfin, pour les patients qui ne seraient pas admissibles à la greffe après un échec au traitement de première intention, le pronostic à long terme est estimé à partir des données d’une étude rétrospective (Brockelmann 2017);
  - retient des valeurs d’utilité estimées dans l’étude ECHELON-1 à l’aide du questionnaire EQ-5D à trois niveaux (EQ-5D-3L) pour les patients traités en première intention et qui n’ont pas progressé; une valeur distincte est appliquée selon que le patient est en traitement ou non. Cela prend donc en considération que la qualité de vie des patients serait temporairement affectée à la baisse en raison d’effets indésirables se manifestant uniquement durant l’administration des traitements. Pour les autres états de santé du modèle, une valeur d’utilité unique est retenue sur la base d’écrits scientifiques;
  - est réalisée selon la perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts des médicaments de la première intention et des traitements subséquents (greffe, traitement de consolidation, thérapie de sauvetage ou à visée palliative), du G-CSF et de la prise en charge des effets indésirables et du suivi médical. De plus, les pertes de productivité des patients et proches aidants sont intégrées.

Selon l’approche déterministe du fabricant, le RCUI du protocole BV+AVD s’établit à ■ \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné), comparativement à la polychimiothérapie ABVD. Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, celui-ci pourrait varier de ■ à ■ \$/QALY gagné. Selon une approche probabiliste, son RCUI est estimé en moyenne à ■ \$/QALY gagné. La probabilité qu’il soit inférieur ou égal à 100 000 \$/QALY gagné est de ■ %.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l’INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Selon l'INESSS, le modèle conceptualise bien l'évolution de la maladie. Il intègre une approche par séquence de traitements, ce qui signifie que chaque intention de traitement correspond à un état de santé distinct, modélisé indépendamment des autres. Une telle approche s'avère nécessaire dans un contexte où les données de survie globale de l'étude l'ECHELON-1 sont immatures et donc, ne tiennent pas entièrement compte de l'effet des traitements subséquents sur la survie. Cependant, elle a ses limites. Cela s'explique notamment par la rareté des données concernant les nombreuses intentions de traitement possibles du LHC et par le fait que les caractéristiques des patients varient au sein des études retenues, ce qui limite la validité de leur usage combiné. Également, compte tenu du manque d'information sur le pronostic à long terme des patients traités par chaque agent, les résultats doivent être interprétés avec précaution. Malgré ces limites, en tenant compte des données disponibles, l'INESSS juge la qualité méthodologique de cette analyse acceptable. Toutefois, il a relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du RCUI et a apporté notamment les modifications suivantes :

- SSPm : Le fabricant utilise les données du sous-groupe de stade IV évaluées par les investigateurs. L'INESSS retient plutôt les résultats selon le comité indépendant pour son scénario de base. La distribution sélectionnée, s'arrimant le mieux avec les données de l'étude clinique, surestime tout de même marginalement les résultats de l'étude. En analyse de sensibilité, une distribution paramétrique différente est appliquée aux données du sous-groupe de stade IV afin d'approximer les résultats de la population étudiée en intention de traitement (ITT). Une seconde analyse est réalisée, s'appuyant plutôt sur les données du sous-groupe traité en Amérique du Nord.
- Taux de greffe après la progression : Le fabricant suppose que 64 % des patients ayant progressé seront greffés. Cette estimation correspond à la moyenne des taux rapportés au sein de deux études rétrospectives (Yasenchak 2014 [40 %], Shah 2014 [88 %]). L'étude de Shah, portant notamment sur une plus longue période, est jugée plus robuste par l'INESSS. Ses résultats sont donc retenus pour son scénario de base; cependant, le taux modélisé est présumé similaire pour chaque comparateur, ce qui constitue une limite. Les données de l'autre étude sont quant à elles utilisées en analyse de sensibilité.
- Accès au BV comme traitement subséquent : Le fabricant suppose que, parmi l'ensemble des patients greffés, le recours au BV comme traitement de consolidation serait de l'ordre de 68 %. Or, les critères de remboursement du BV prévoient qu'un patient ne peut le recevoir à nouveau; l'INESSS a donc retiré son usage pour les patients ayant reçu le protocole BV+AVD au préalable. Pour les patients ayant reçu l'ABVD, son usage a été rehaussé à 85 %, en conformité avec les parts de marché estimées à deux ans lors d'une précédente évaluation ([INESSS 2018](#)). Concernant l'usage du BV comme traitement de sauvetage après la greffe, il a été présumé nul pour les patients l'ayant reçu préalablement, soit en première intention ou en consolidation.
- Effet du BV en consolidation : Le fabricant applique une réduction du risque de progression de 43 % pour les patients recevant le BV en consolidation, estimé à partir des résultats de l'étude AETHERA. Afin de pouvoir mieux arrimer les résultats du modèle avec l'absence de démonstration d'un bénéfice de survie globale, l'INESSS a augmenté l'effet du BV utilisé en consolidation. Cette réduction additive du risque de progression, combinée à son admissibilité réservée uniquement aux patients ayant préalablement reçu l'ABVD, augmente de façon notable l'estimation de la survie globale pour les patients traités par l'ABVD, ce qui vient réduire l'avantage qui était accordé au BV+AVD par le fabricant.
- Coût des traitements : Plusieurs modifications ont été apportées aux coûts. Parmi celles-ci, notons l'utilisation d'une source différente pour dériver le prix du protocole ABVD, l'utilisation du prix du biosimilaire du filgrastim pour estimer le coût du G-CSF et, selon l'avis d'experts, la diminution de

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

la durée d'usage du G-CSF utilisé avec la bléomycine. En ce qui concerne les chimiothérapies subséquentes à la première intention, celles-ci sont divisées selon qu'elles sont utilisées comme protocole de conditionnement à la greffe ou comme traitement de sauvetage pour les patients non admissibles à la greffe. Le fabricant estime que leur coût est similaire, lequel serait de plus de 8 000 \$ par mois, en s'appuyant sur l'étude de Cheung 2016. Or, selon l'INESSS, les coûts estimés dans cette étude se rapportent plutôt à une période d'observation médiane de 53 mois et c'est pourquoi il a ajusté les résultats pour estimer le coût mensuel moyen. De plus, pour les patients recevant un protocole de conditionnement à la greffe, un coût d'hospitalisation a été ajouté. Après avoir apporté les modifications conséquentes, le coût mensuel serait plutôt de l'ordre de 330 \$ pour le conditionnement à la greffe et de 180 \$ pour les patients non admissibles à la greffe.

Des limites importantes à l'analyse ont de plus été relevées. Celles-ci sont discutées ci-dessous.

- Estimation de la survie globale : La structure du modèle ne permet pas de moduler directement l'estimation de la survie globale pour chacune des options comparées. L'estimation de ce paramètre découle de l'addition de plusieurs arguments et hypothèses émis à chacune des intentions de traitements. Comme relevé précédemment, l'INESSS ne reconnaît pas que le BV offrirait un bénéfice de survie. Cependant, un tel gain est systématiquement généré par la modélisation, ce qui fait que les estimations du RCUI sont sous-estimées.
- Autres limites : D'autres éléments structureaux font que certaines hypothèses ne peuvent être vérifiées. Parmi celles-ci, notons que la chimiothérapie de sauvetage à la première intention suivie d'une chimiothérapie de conditionnement à la greffe n'est pas représentée comme un état de santé distinct. La prise en considération du taux de réponse à ces dernières aurait potentiellement permis d'utiliser des taux de greffes différents après la progression. Par ailleurs, selon les critères de remboursement, certains patients dont la maladie récidive pourraient recevoir le BV en consolidation, ce qui pourrait avoir une incidence sur leur pronostic et sur les coûts des traitements subséquents.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

**Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant le brentuximab védotine à la bléomycine, tous deux en association avec la doxorubicine, la vinblastine et la dacarbazine (AVD), pour le traitement de première intention du lymphome de Hodgkin classique de stade IV**

Perspective sociétale	$\Delta$ AVG	$\Delta$ QALY	$\Delta$ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
<b>FABRICANT</b>				
SCÉNARIO DU FABRICANT				
<b>INESSS</b>				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES <sup>a</sup>				
1. SSPm				
1a. Comité indépendant (Log-logistic)	1,23	0,94	45 454	48 203
1b. Comité indépendant (Lognormal)	0,90	0,65	59 218	90 470
1c. Am. du N., comité indépendant (Lognormal)	1,87	1,48	31 409	21 218
2. Taux de greffe après la progression				
2a. Selon l'étude de Yasenchak (2014)	1,18	0,89	42 121	47 201
2b. Selon l'étude de Shah (2014)	1,45	1,12	51 268	45 641
3. Accès au BV comme traitement subséquent	1,05	0,77	57 273	73 933
4. Effet du BV en consolidation	1,29	0,99	48 573	49 022
5. Coût des traitements	1,35	1,03	88 948	86 674
6. Horizon temporel (20 ans)	0,76	0,56	48 293	85 865
SCÉNARIO DE BASE				
1a+2b+3+4+5	< 0,36	< 0,18	103 641	> 570 442 <sup>b,c</sup>
SCÉNARIO OPTIMISTE				
1c+2a+3+5+6	< 1,40	< 1,10	93 987	> 85 221 <sup>d</sup>
SCÉNARIO PESSIMISTE				
1b+2b+3+4+5	< 0,14	~0,00	106 851	Option plus coûteuse, aux bénéfiques similaires <sup>c</sup>
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	La probabilité est de : 0 % que le ratio soit $\leq$ 50 000 \$/QALY gagné et de < 6 % qu'il soit $\leq$ 100 000 \$/QALY gagné.			

$\Delta$ AVG : Différence d'années de vie gagnées;  $\Delta$ Coût : Différence de coût;  $\Delta$ QALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; Am. du N. : Amérique du Nord; MSSS : Système public de soins de santé et de services sociaux; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental; SSPm : Survie sans progression modifiée.

a D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de base du fabricant.

b La perspective de l'analyse a un impact faible sur les résultats: le RCUI, selon une perspective sociétale, est de > 571 122 \$/QALY gagné.

c Notons qu'un bénéfice de survie est généré dans ce scénario alors que l'hypothèse de base souhaitée, à la lumière des résultats de l'ECHELON-1, était de conclure à une survie moyenne similaire entre les traitements.

d Ce scénario tient compte d'une probabilité de guérison des patients traités uniquement par chimiothérapie à la suite d'un échec au traitement de première intention, lorsque ceux-ci ne sont pas admissibles à la greffe. Également, il émet l'hypothèse selon laquelle l'incidence augmentée de la toxicité pulmonaire ne s'accompagnerait pas d'une augmentation du taux de mortalité.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le RCUI moyen selon une approche probabiliste serait d'au moins 570 442 \$/QALY gagné. Il est peu probable (< 6 %) qu'il soit inférieur ou égal à 100 000 \$/QALY gagné. Ce ratio serait plus élevé en supposant un gain en SSPm plus faible, davantage conforme à celui observé au sein de la population évaluée en ITT dans l'étude ECHELON-1. Alternativement, en supposant un gain de la SSPm conforme au sous-groupe nord-américain et en

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

acceptant l'hypothèse d'un bénéfice de survie globale en faveur de BV+AVD, il pourrait s'établir au minimum à 85 221 \$/QALY gagné; toutefois, la plausibilité de cet éventuel gain est jugée faible.

Précisons que l'INESSS n'a pas pu évaluer l'efficacité du BV+AVD par rapport à celle du protocole ABVD, lorsque celui-ci est adapté selon la TEP intermédiaire après deux cycles. En effet, le retrait de la bléomycine en cas de TEP négative après deux cycles réduit l'incidence de la toxicité pulmonaire. L'avantage du BV+AVD à cet égard en serait vraisemblablement réduit ou annulé. Toutefois, puisque le régime adapté selon la TEP n'a pas été démontré non inférieur au régime usuel sur la SSP, l'avantage du BV concernant la SSPm pourrait être augmenté par rapport à celui du régime adapté.

**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 le remboursement d'une nouvelle indication reconnue au BV pour le traitement de première intention du LHc de stade IV. 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, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

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

Paramètre	Fabricant	INESSS
<b>POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT</b>		
Incidence annuelle de cas LHC	2,7 pour 100 000	2,7 pour 100 000
Incidence annuelle de cas pédiatriques (pour exclusion)	6,5 par 1 000 000	6,5 par 1 000 000
Nombre de cas incidents de LHC par année (sur 3 ans)	214, 216 et 217	214, 216 et 217
Proportion de patients atteints d'un LHC de stade IV	■ %	22,7 %
Proportion de patients qui pourraient tolérer un traitement de première intention	■ %	90 %
Nombre de nouveaux patients admissibles au traitement (sur 3 ans)	■, ■ et ■	44, 44 et 44
<b>MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS</b>		
Parts de marché des comparateurs ABVD	■ %	100 %
Parts de marché du médicament (sur 3 ans)	■, ■ et ■ %	40, 55 et 65 %
Provenance de ses parts de marché	ABVD	ABVD
<b>FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS</b>		
Patients ayant progressé (après exclusion des décès) BV+AVD ABVD	s. o. s. o.	18 % 24 %
Proportion de patients greffés à la progression	s. o.	88 %
Proportion des patients recevant BV en consolidation	s. o.	85 %
Coût moyen de traitement par patient <sup>a,b</sup> BV+AVD ABVD	■ \$ ■ \$	127 108 \$ 16 999 \$

A : Doxorubicine; B : Bléomycine; BV : Brentuximab védotine; D : Dacarbazine; G-CSF : Facteur stimulant les colonies de granulocytes; LHC : Lymphome de Hodgkin classique; s. o. : Sans objet; V : Vinblastine.

- a L'estimation des coûts par le fabricant s'appuie sur une durée médiane de ■ cycles, un poids moyen de 73,5 kg et une taille de 171,4 cm, tandis que l'INESSS s'appuie sur ses conventions en vigueur. Les coûts tiennent également compte de l'usage attendu du G-CSF, du coût des services professionnels du pharmacien ainsi que de la marge du grossiste.
- b Le fabricant (■ %) et l'INESSS (57 %) retiennent des hypothèses différentes quant au taux d'usage attendu du G-CSF en concomitance avec l'ABVD.

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de ■ patients, un impact budgétaire net sur trois ans de ■ \$ est estimé sur le budget des établissements de santé après l'ajout d'une indication reconnue au BV pour le traitement de première intention du LHC de stade IV.

Selon l'INESSS, les hypothèses relatives à l'estimation du nombre de patients à traiter sont bien détaillées. De plus, la méthode d'estimation des coûts de traitement est également bien décrite et implémentée dans le modèle. Dans l'ensemble, la qualité méthodologique du modèle d'analyse d'impact budgétaire du fabricant est jugée adéquate. L'INESSS a tout de même apporté un ensemble de modifications à l'analyse et ce sont celles qui ont le plus d'effet sur les résultats qui sont présentées ci-dessous :

- Parts de marché : Le fabricant estime qu'au terme des trois premières années, le BV serait administré en première intention à ■ % des patients atteints de LHC. Après consultation d'experts, l'INESSS a plutôt émis comme hypothèse que le BV ferait l'objet d'une utilisation plus importante en raison des préoccupations présentes en clinique à l'égard de la toxicité pulmonaire associée à la bléomycine et d'un plus grand taux de guérison avec BV à la première intention de

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).



traitement. Les parts de marché estimées, trois ans après l'ajout de cette indication, seraient plutôt de l'ordre de 65 %. Cette modification augmente considérablement le nombre de personnes à traiter ainsi que les coûts additionnels imputés au budget des établissements.

- Déplacement des traitements subséquents : L'analyse du fabricant ne prend pas en considération que le BV ne pourrait plus constituer un traitement subséquent s'il est utilisé en première intention, compte tenu des critères de remboursement en vigueur. L'INESSS prévoit qu'il ne pourrait être utilisé en consolidation d'une greffe, en s'appuyant sur les hypothèses conformes à celles de l'analyse pharmacoéconomique. Ce retrait a pour effet de diminuer l'impact budgétaire net.
- Coût des traitements : Conformément à l'analyse pharmacoéconomique, l'INESSS tient compte des prix des contrats négociés avec le groupement d'achat des établissements de santé de la région de Montréal. Le prix du biosimilaire du filgrastim a également été retenu pour estimer le coût du G-CSF. Globalement, ces changements ont pour effet de hausser les coûts.
  - Recours au G-CSF : Le fabricant estime que ■ % des patients traités par la bléomycine recevront du G-CSF, à raison de ■ jours par cycle, ce qui correspond à l'usage en prophylaxie dans l'étude ECHELON-1. L'INESSS, pour sa part, retient plutôt un taux de 57 %, ce dernier correspondant au taux d'usage du G-CSF en prophylaxie ou en traitement des neutropénies. Également, il considère que le G-CSF administré en concomitance avec la bléomycine serait utilisé pendant un nombre inférieur de jours, en se fondant sur l'avis d'experts. Dans l'ensemble, ces modifications ont un effet à la baisse sur l'impact budgétaire.

**Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue à Adcetris<sup>MC</sup> sur la Liste des médicaments – Établissements pour le traitement de première intention du lymphome de Hodgkin classique de stade IV (INESSS)**

	An 1	An 2	An 3	Total
<b>IMPACT BRUT</b>				
Établissements	1 217 316 \$	1 685 604 \$	2 006 016 \$	4 908 936 \$
Nombre de personnes <sup>a</sup>	17	24	29	70
<b>IMPACT NET</b>				
Établissements	1 222 425 \$	1 692 679 \$	2 014 436 \$	4 929 540 \$
RAMQ <sup>b</sup>	278 672 \$	385 873 \$	459 223 \$	1 123 768 \$
Total	1 501 097 \$	2 078 552 \$	2 473 659 \$	6 053 308 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts totaux les plus faibles <sup>c</sup>			4 083 941 \$
	Sur 3 ans, coûts totaux les plus élevés <sup>d</sup>			8 022 676 \$

a Les estimations représentent le nombre annuel de nouveaux cas de lymphome de Hodgkin classique traités.

b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une diminution des parts de marché de 25 % (30, 38 et 49 %).

d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une hausse des parts de marché de 25 % (50, 63 et 81 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 6,1 M\$ pourraient s'ajouter au budget du système de santé dans les trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue au BV. Ces coûts tiennent compte de la non-admissibilité au retraitement avec le BV lors d'une greffe qui pourrait avoir lieu à la suite d'une rechute. De ce montant, 4,9 M\$ seraient imputés aux établissements de santé. Le montant résiduel de 1,1 M\$ serait imputé au budget de la RAMQ en raison de l'augmentation de l'utilisation du G-CSF. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 70 patients commenceraient un traitement au cours de ces années.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

### 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 d'ajouter une indication reconnue au brentuximab védotine (BV), en association avec doxorubicine/vinblastine/dacarbazine (AVD), sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de première intention du lymphome de Hodgkin classique de stade IV.

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

#### Motifs de la position unanime

- Comparativement à l'association doxorubicine/bléomycine/vinblastine/dacarbazine (ABVD), l'association BV+AVD permet d'améliorer de façon cliniquement significative la survie sans progression modifiée des patients atteints d'un lymphome de Hodgkin classique de stade IV.
- L'association BV+AVD n'est pas dépourvue d'effets indésirables, mais le remplacement de la bléomycine par le BV permet l'élimination de la toxicité pulmonaire liée à la bléomycine, ce qui constitue un avantage majeur.
- L'association représente une option thérapeutique supplémentaire en première intention d'un lymphome de Hodgkin classique de stade IV.
- Selon l'analyse jugée la plus plausible, le ratio coût-utilité incrémental serait d'au moins 570 442 \$/QALY gagné, ce qui en fait une option non efficiente. Ce ratio serait vraisemblablement sous-estimé étant donné qu'il repose sur un léger gain de survie, lequel n'a pas été reconnu par l'INESSS.
- L'ajout de cette indication reconnue au BV engendrerait des coûts supplémentaires de 4,9 M\$ pour les établissements de santé et de 1,1 M\$ pour la RAMQ au cours des trois premières années.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du BV, en association avec AVD, pour le traitement du lymphome de Hodgkin classique de stade IV constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son usage était encadré par une indication de paiement et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

#### INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Les analyses économiques du présent avis reposent sur le prix soumis par le fabricant pour le BV et ne tiennent pas compte d'ententes d'inscription confidentielles à son égard. Chaque réduction de 1 % du prix du BV diminue le RCUI selon le scénario de base de 5 188 \$/QALY gagné. L'impact budgétaire net sur trois ans diminue quant à lui de 68 011 \$.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bartlett NL, Chen R, Fanale, et coll.** Retreatment with brentuximab vedotin in patients with CD30-positive hematologic malignancies. *J Hematol Oncol* 2014;7(24).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Bartlett NL, Straus DJ, Dlugosz-Danecka M, et coll.** Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III/IV classical Hodgkin lymphoma (cHL): 4-year update of the ECHELON-1 study. Présentation au congrès annuel de l'American Society of Hematology (ASH), 2019; 7 au 10 décembre; Orlando, Floride, USA.
- **Bonthapally V, Yang H, Ayyagari R, et coll.** Brentuximab vedotin compared with other therapies in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma post autologous stem cell transplant: median overall survival meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2015;31(7):1377-1389.
- **Bröckelmann, PJ, Zagadailov, EA, Corman, SL, et coll.** Brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma who are Ineligible for autologous stem cell transplant: A Germany and United Kingdom retrospective study. *Eur J Haematol.* 2017;99:553–8.
- **Brenner DR, Weir HK, Demers AA, et coll.** Projected estimates of cancer in Canada in 2020. *CMAJ* 2020;192(9):E199-205.
- **Carde P, Karrasch M, Fortpied C, et coll.** Eight cycles of ABVD versus four cycles of BEACOPPescalated plus four cycles of BEACOPPbaseline in stage III to IV, International Prognostic Score  $\geq$  3, high-risk Hodgkin lymphoma: first results of the phase III EORTC 20012 Intergroup Trial. *J Clin Oncol* 2016;34(17):2028-36.
- **Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et coll.** Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32(27):3059-68.
- **Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et coll.** Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:343-6.
- **Cheung MC, Prica A, Graczyk J et coll.** Granulocyte colony-stimulating factor in secondary prophylaxis for advanced-stage Hodgkin lymphoma treated with ABVD chemotherapy: a cost-effectiveness analysis. *Leuk Lymphoma.* 2016;57(8):1865-1875. **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer.** Statistiques canadiennes sur le cancer - Rapport spécial de 2018 sur l'incidence du cancer selon le stade. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer; 2018. 54p. [En ligne. Page consultée le 20 juillet 2020] [cancer.ca/Canadian-Cancer-Statistics-2018-FR](https://www.cancer.ca/Canadian-Cancer-Statistics-2018-FR)
- **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer.** Statistiques de survie sur le lymphome hodgkinien. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer; 2020. [En ligne. Page consultée le 5 septembre 2020] <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/hodgkin-lymphoma/hodgkin-lymphoma/?region=qc>
- **Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, et coll.** Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2018;378(4):331-44.
- **Fukuhara N, Yamamoto G, Tsujimura H, et coll.** Retreatment with brentuximab vedotin in patients with relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma or systemic anaplastic large-cell lymphoma: a multicenter retrospective study. *Leukemia & lymphoma* 2019;61(1):176-80.
- **Gerrie AS, Power MM, Shepherd JD.** Chemoresistance can be overcome with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol.* 2014;25(11):2218-23.
- **Gordon LI, Hong F, Fisher RI, et coll.** Randomized phase III trial of ABVD versus Stanford V with or without radiation therapy in locally extensive and advanced-stage Hodgkin lymphoma: an intergroup study coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). *J Clin Oncol* 2013;31(6):684-91.
- **Hutchings M, Radford J, Gallamini A, et coll.** Brentuximab vedotin plus chemotherapy in high-risk, advanced-stage classical Hodgkin lymphoma patients: results of pre-specified sub-group analyses from the ECHELON-1 study. Présentation au congrès annuel de l'European Hematology Association (EHA), 2018; 14 au 17 juin; Stockholm, Suède.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Adcetris<sup>MC</sup> – Lymphome de Hodgkin. Québec, Qc : INESSS;2018. Disponible à : [https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Fevrier\\_2018/Adcetris\\_2018\\_02.pdf](https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2018/Adcetris_2018_02.pdf)

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) et Groupe d'étude en oncologie du Québec (GEOQ).** Algorithmes d'investigation, de traitement et de suivi lymphome de Hodgkin. Rédigé par Gino Boily, Jim Boulanger et Vanessa Dufour. Québec, Qc: INESSS et GEOQ; 2016, 311 p.
- **Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et coll.** Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2016;374:2419-29.
- **Kanate AS, Kumar A, Dreger P, et coll.** Maintenance therapies for Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas after autologous transplantation: A consensus project of ASBMT, CIBMTR and LWP-EBMT. *JAMA Oncol* 2019;5(5): 715-22.
- **Küppers R, Engert A, Hansmann ML.** Hodgkin lymphoma. *J Clin Invest* 2012;122(10):3439-47.
- **Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, et coll.** Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2015;385(9980):1853-62.
- **Santé Canada.** Sommaire de décision réglementaire Adcetris. Émis en mai 2019. [En ligne. Page consultée le 3 septembre 2020] <https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/sommaire-decision-reglementaire-detail.php?lang=fr&linkID=RDS00544>.
- **SeattleGen.** Monographie de produit de Adcetris<sup>MC</sup>. Milton, Ontario; 22 novembre 2019.
- **Shah GL, Yahalom J, Matasar MJ, et coll.** Risk factors predicting outcomes for primary refractory Hodgkin lymphoma patients treated with salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 2016;175(3):440-447.
- **Yasenchak CA, Tseng WY, Yap M, et coll.** Economic impact of disease progression following front-line therapy in classical Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2015;56(11):3143-3149.

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

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).