

KEYTRUDA^{MC}

Lymphome de Hodgkin

Avis transmis au ministre en octobre 2021

Marque de commerce : Keytruda

Dénomination commune : Pembrolizumab

Fabricant : Merck

Forme : Solution pour perfusion intraveineuse

Teneur : 25 mg/ml (4 ml)

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 Keytruda^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du lymphome de Hodgkin classique (LHc) récidivant ou réfractaire, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue

- ◆ en monothérapie, pour le traitement des personnes atteintes d'un lymphome de Hodgkin classique récidivant ou réfractaire :
 - dont l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques a échoué ou qui ne sont pas candidates à une polychimiothérapie de sauvetage ni à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques;
 - et
 - dont le statut de performance est $\geq 80\%$ selon l'échelle de Lansky pour les enfants de moins de 16 ans ou $\geq 80\%$ selon l'échelle de Karnofsky pour les personnes de 16 ans ou plus.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie confirmée par imagerie.

La durée maximale totale du traitement est de 24 mois.

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).

Il est à noter que le pembrolizumab n'est pas autorisé à la suite de l'échec d'un anticorps ciblant le PD-1 ou le PD-L1, si ce dernier a été administré pour le traitement du lymphome de Hodgkin.

Évaluation

L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les cinq aspects prévus par la Loi sur l'INESSS. Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences de l'inscription du médicament sur la liste sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé. Si la valeur thérapeutique n'est pas reconnue, l'INESSS n'évalue pas les autres aspects. Pour les médicaments oncologiques, le Comité de l'évolution de la pratique en oncologie (CEPO) participe à l'évaluation et à la délibération concernant la valeur thérapeutique. Ce comité est composé d'hématologues et d'oncologues médicaux, de chirurgiens, de radio-oncologues et de pharmaciens spécialisés en oncologie. L'appréciation de la valeur globale tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques telles que la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et autres experts, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le pembrolizumab, immunothérapie, est un anticorps monoclonal, humanisé et sélectif conçu pour bloquer l'interaction entre le récepteur de mort cellulaire programmée 1 (PD-1) et ses ligands (PD-L1 et 2) produits par les cellules tumorales. La liaison des ligands au récepteur PD-1 limite l'activité et la surveillance immunologique des lymphocytes T cytotoxiques spécifiques à la tumeur dans le microenvironnement tumoral. En bloquant cette liaison, le pembrolizumab réactive l'immunité antitumorale. Le médicament s'administre par voie intraveineuse tous les 21 jours.

Le pembrolizumab est notamment indiqué « pour le traitement, en monothérapie, des adultes et des enfants atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) présentant une rechute ou dont la maladie est réfractaire, après l'échec d'une autogreffe de cellules souches, ou qui ne sont pas candidats à une polychimiothérapie de sauvetage et à l'autogreffe de cellules souches ». Il s'agit d'un avis de conformité conditionnel, notamment dans l'attente de résultats à plus long terme des études KEYNOTE-204 et KEYNOTE-051, et des résultats de l'étude KEYNOTE-667.

Le pembrolizumab est inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements*, à titre de médicament d'exception, en monothérapie pour le traitement du LHc chez les personnes dont la maladie a progressé après une greffe autologue de cellules souches (GACS) et un traitement par le brentuximab védotine (BV).

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).

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la première évaluation de Keytruda^{MC} par l'INESSS pour une portion de l'indication de Santé Canada, soit pour le traitement des patients qui ont progressé après la GACS et qui n'ont pas reçu de BV ainsi que pour ceux qui n'ont pas reçu de GACS. Cette évaluation a commencé avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada. Il s'agit de l'élargissement d'une indication actuellement détenue par le pembrolizumab.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La Société canadienne du cancer estime que 250 nouveaux cas de lymphome de Hodgkin (LH) ont été diagnostiqués au Québec en 2020 (1 000 au Canada) et que 30 décès ont été enregistrés (100 au Canada) (Brenner 2020). Cela inclut des enfants et des adultes. Le LH est un cancer prenant naissance dans les lymphocytes 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 LHc (95 % des cas de LH) et les LH nodulaires à prédominance lymphocytaire (5 %). Le LHc comprend quatre sous-types histologiques : les formes scléronodulaires (60 à 70 %), à cellularité mixte (25 %), riches en lymphocytes (4 %) et à déplétion lymphocytaire (1 %) (Société canadienne du cancer 2020).

Le traitement de première intention du LHc est à visée curative pour tous les patients, sans égard au stade de leur maladie. Il consiste en une polychimiothérapie avec ou sans radiothérapie. Le protocole de polychimiothérapie le plus souvent utilisé au Québec est l'ABVD (doxorubicine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine). Le BV en association avec la combinaison AVD (doxorubicine, vinblastine et dacarbazine) est une option supplémentaire qui a récemment été inscrite sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour les patients de stade IV ([INESSS 2020a](#)). Malheureusement, approximativement 5 à 10 % des patients à ce stade seront réfractaires et 10 à 30 % auront une rechute après un traitement de première intention (Ansell 2018). 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 GACS est le traitement recommandé pour les patients qui y sont admissibles. Ce traitement est précédé d'une polychimiothérapie de sauvetage afin d'obtenir une réduction de la charge tumorale et, ainsi, de favoriser le succès de la GACS (INESSS et GEOQ 2016). En plus du traitement de première intention en association avec AVD, 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 GACS ou en traitement de consolidation d'une GACS, à certaines conditions. Le nivolumab est inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour les patients ayant progressé après la GACS, qu'ils aient reçu ou non le BV au préalable, alors que le pembrolizumab est inscrit pour les patients ayant progressé après la GACS et qui ont été exposés au BV. Puisque l'indication figurant sur la liste précise que le BV ne peut pas être administré à la suite d'une progression avec un anti-PD-1, les cliniciens se voient contraints de respecter une séquence de traitement précise.

Pour les patients non candidats à la GACS, il n'y a aucun standard de traitement. L'INESSS n'a pas reconnu cette indication au BV pour ce sous-groupe ([INESSS 2019](#)). Bien que certains d'entre eux reçoivent ce médicament, après l'approbation d'un comité de convenance local, l'accessibilité demeure très variable selon les centres. Les autres traitements possibles lorsque les patients ne peuvent pas recevoir de polychimiothérapie de sauvetage sont des monochimiothérapies, tels la gemcitabine ou les

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).

alcaloïdes de la vinca, traitements offerts dans le cadre d'un protocole de recherche ou accessibles par le biais de programmes de compassion.

Le LHc serait la même maladie chez les enfants et les adultes qui partagent une biologie et une histoire naturelle similaires. La maladie touche plus fréquemment des adolescents âgés de 12 ans ou plus. Les stratégies de traitement sont similaires à celles de l'adulte, bien que les régimes de polychimiothérapies puissent différer; l'efficacité attendue de ces traitements est généralement extrapolée des études réalisées chez l'adulte. En général, les enfants répondent très bien à un premier traitement de polychimiothérapie. La très grande majorité sera guérie après ce premier traitement et ces patients tolèrent mieux les traitements de chimiothérapie que les adultes.

Besoin de santé

Le principal objectif chez les patients atteints d'un LHc récidivant ou réfractaire est l'obtention d'une réponse durable et le maintien d'une bonne qualité de vie.

On distingue principalement deux sous-populations adultes dans l'indication demandée par le fabricant, soit les patients qui ont progressé à la suite d'une GACS et ceux qui ne peuvent la recevoir. Le besoin de santé à combler est particulièrement important chez les sujets non candidats à la GACS. En effet, il n'y a aucun standard de traitement pour ces derniers et les indications reconnues figurant à la *Liste des médicaments – Établissements* pour le BV et les agents ciblant le PD-1 exigent d'avoir reçu une GACS. De plus, cette sous-population généralement plus âgée peut présenter des comorbidités ou un statut de performance réduit empêchant le recours à une polychimiothérapie de sauvetage. Ainsi, un traitement comportant peu de contre-indications, présentant un profil d'innocuité favorable et entraînant une réponse durable est recherché.

En pédiatrie, le besoin non comblé est d'avoir accès à de nouvelles options au mécanisme d'action différent, lorsque toutes les chimiothérapies ont été épuisées.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude KEYNOTE-204 (Kuruvillea 2020 et 2021), complétée par des données de qualité de vie (Zinzani 2020), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. L'étude KEYNOTE-051 (Geoerger 2020 et EMA 2021) a également été considérée pour la population pédiatrique.

Étude KEYNOTE-204 (adultes)

Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et sans insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du pembrolizumab à celles du BV. Il a été réalisé sur 304 adultes ayant un LHc récidivant ou réfractaire et qui sont inadmissibles à une GACS ou une allogreffe de cellules souches, ou qui ont progressé à la suite de l'autogreffe. Pour être admis, les patients devaient avoir un indice de performance selon l'ECOG de 0 ou 1. Ceux ayant reçu du BV au préalable et ayant eu une réponse avec ce médicament pouvaient être inclus. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon l'historique d'une GACS (oui ou non) et l'état de la maladie après le traitement de première intention (primaire réfractaire, récurrence < 12 mois ou récurrence ≥ 12 mois). Les patients ont été répartis en deux groupes pour recevoir, par voie intraveineuse tous les 21 jours, le pembrolizumab à la dose de 200 mg ou le BV à la dose de 1,8 mg/kg (maximum 180 mg).

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).

Le traitement était administré jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable, et ce, jusqu'à un maximum de 35 cycles. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, leur administration pouvait être interrompue. La dose de BV pouvait également être réduite. Il n'y avait pas de restriction du choix de traitement à la progression.

Les co-paramètres d'évaluation principaux sont la survie sans progression évaluée par un comité indépendant, et la survie globale. L'étude est considérée comme positive si le pembrolizumab est démontré supérieur pour l'un ou l'autre de ces deux paramètres. Le paramètre secondaire clé est la réponse tumorale objective (RTO) évaluée par un comité indépendant. Afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1, un ajustement a été réalisé pour les analyses multiples des co-paramètres principaux et du paramètre secondaire clé. Les principaux résultats de la deuxième analyse intermédiaire, obtenus sur la population en intention de traiter après un suivi médian de 25,7 mois, 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 KEYNOTE-204 à la deuxième analyse intermédiaire (Kuruvilla 2020 et 2021, Santé Canada 2021)

Paramètre d'efficacité ^a	Pembrolizumab (n = 151)	Brentuximab védotine (n = 153)	RRI ou différence (IC95 %) et valeur p
Survie médiane sans progression selon le comité indépendant ^b	13,2 mois	8,3 mois	0,65 (0,48 à 0,88) p = 0,0027 ^c
Réponse tumorale objective ^d selon le comité indépendant	65,6 %	54,2 %	11,3 % (0,2 à 22,1 %) p = 0,023 ^e
Réponse complète	25 %	24 %	
Réponse partielle	41 %	30 %	
Durée estimée de la réponse selon le comité indépendant ^f	20,7 mois	13,8 mois	nd
 ^g	■ %	■ %	■ (■ à ■) p = ■ ^h
Greffe de cellules souches hématopoïétiques ⁱ			
Greffe autologue	20,3 %	22,4 %	nd
Greffe allogénique	9,5 %	8,6 %	nd

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; nd : Non disponible; RRI : Rapport des risques instantanés.

a La deuxième analyse intermédiaire a été réalisée après un suivi médian de 25,7 mois.

b Cette évaluation inclut les imageries réalisées après la greffe, le cas échéant.

c Le RRI obtenu est statistiquement significatif selon le seuil prédéfini de 0,0043 (unilatéral).

d Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères de l'*International Working group (IWG)* (Cheson 2007).

e La différence de réponse obtenue entre le pembrolizumab et le brentuximab védotine est non statistiquement significative selon le seuil prédéfini de 0,0060 (unilatéral).

f Ce résultat porte sur 100 sujets (pembrolizumab) et 83 sujets (brentuximab védotine) ayant eu une réponse complète ou partielle.

g 

h Le résultat obtenu est présenté sous forme de RRI.

i Ce résultat porte sur les sujets ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude, soit 148 (pembrolizumab) et 152 (brentuximab védotine). ■ sujets ont reçu à la fois une autogreffe et une allogreffe.

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique.
- L'essai n'est pas réalisé à l'insu des sujets ni des investigateurs, ce qui pourrait influencer les paramètres subjectifs tels que l'innocuité, la qualité de vie et certaines évaluations cliniques. Toutefois, compte tenu du caractère objectif du paramètre de survie globale, de la présence d'un comité indépendant à l'aveugle pour évaluer la survie sans progression et du profil d'innocuité caractéristique des deux médicaments comparés, le devis ouvert est jugé acceptable.
- Les risques de biais de sélection, de détection et d'attrition sont considérés comme faibles.
- La répartition aléatoire a été stratifiée selon des éléments cliniquement pertinents. Les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes. Mentionnons cependant une différence concernant la proportion de patients présentant une maladie volumineuse (23 % dans le groupe pembrolizumab et 16 % dans le groupe BV). Cette différence désavantage le pembrolizumab.

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).

- Les co-paramètres d'évaluation principaux sont jugés adéquats dans le contexte du LHC récidivant ou réfractaire.
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation considérés comme cliniquement importants.

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

- Les caractéristiques de base des patients sont assez détaillées. Toutefois, aucune information concernant la répartition selon le stade de la maladie n'est disponible, alors que cela constitue un facteur pronostic. Parmi les autres caractéristiques de la population étudiée, il est noté que l'âge médian est de 35 ans, 57 % sont des hommes et 61 % ont un statut de performance selon l'ECOG de 0. La majorité des sujets a reçu au moins deux traitements (82 %), 39 % ont reçu de la radiothérapie et 37 % ont eu une GACS.
- La population étudiée est somme toute représentative de celle à traiter au Québec à ce stade de la maladie, à l'exception de la proportion de patients ayant été greffés, qui est considérée comme plus faible qu'en pratique. Puisque les raisons d'inadmissibilité à la greffe ne sont pas documentées pour l'ensemble des patients, il est difficile de se prononcer sur la différence attendue. Sept pour cent des sujets inclus dans l'étude avaient une maladie primaire réfractaire. Ces patients recevraient préférentiellement une polychimiothérapie de sauvetage au Québec s'ils y étaient admissibles, plutôt que le pembrolizumab ou le BV.
- Le comparateur est adéquat dans la population ayant progressé après la greffe, car cette indication est inscrite sur la *Liste des médicaments – Établissements* et c'est le traitement de choix des cliniciens à ce stade. Pour les patients inadmissibles à la greffe, le comparateur est considéré comme acceptable. Le BV est le traitement le plus utilisé actuellement à ce stade de la maladie, selon les experts consultés, puisque ceux à traiter auront majoritairement progressé après la GACS. L'INESSS déplore que les données disponibles concernant l'efficacité et l'innocuité du BV dans la population inadmissible à la greffe soient de faible qualité méthodologique (Bröckelman 2017, Walewski 2018). Toutefois, les experts considèrent que la biologie de la maladie demeure la même à ce stade, peu importe l'admissibilité ou non à la greffe. Par ailleurs, il est à noter que le BV, à l'instar du pembrolizumab, pouvait être administré jusqu'à un maximum de 35 cycles dans l'étude KEYNOTE-204, alors que son usage est limité à un maximum de 16 cycles à cette intention de traitement dans la monographie. Toutefois, 88 % des sujets du groupe BV ont reçu 16 cycles ou moins, ce qui est rassurant en ce qui a trait à la validité externe.

Efficacité

Après un suivi médian de 25,7 mois, les résultats de survie sans progression évaluée par un comité indépendant démontrent un gain médian statistiquement significatif de 4,9 mois en faveur du pembrolizumab. Ce résultat est jugé cliniquement significatif, d'autant plus que cette période en traitement s'accompagne généralement d'un état de bonne qualité de vie. En ce qui a trait à la survie globale, le plan statistique prévoit qu'une première analyse de ce paramètre sera réalisée seulement lorsque 91 décès seront survenus.

Par ailleurs, une différence absolue de 11,3 % pour la RTO est observée en faveur du pembrolizumab. Cette différence n'est toutefois pas statistiquement significative, car la valeur p dépasse le seuil établi *a priori*. La durée de celle-ci semble plus longue avec le pembrolizumab, comme le montre une analyse exploratoire. Davantage de patients du groupe pembrolizumab ont suivi deux années de traitement sans

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).

que la maladie progresse par rapport au groupe BV (16,6 % et 2,0 % respectivement au moment de l'analyse des données). La proportion de sujets ayant reçu une greffe après le traitement (autogreffe ou greffe allogénique), paramètre exploratoire de l'étude, est similaire entre les deux groupes.

Innocuité

Le type d'effets indésirables rapporté est différent entre les deux groupes. Ceux qui sont les plus fréquents dans le groupe pembrolizumab sont l'hypothyroïdie (16 % contre 1 %), la fièvre (13 % contre 6 %) et le prurit (11 % contre 5 %). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans le groupe BV sont les neuropathies périphériques (18 % contre 2 %), les nausées (13 % contre 4 %) et la neutropénie (10 % contre 3 %). Pour les effets indésirables liés au traitement, il y en a eu moins de grade 3 à 5 avec le pembrolizumab (19,6 % contre 25,0 %), mais plus d'effets indésirables sérieux (16,2 % contre 10,5 %) et d'arrêt de traitement en raison d'effets indésirables sérieux (8,8 % contre 3,9 %). Parmi ceux qui ont reçu une allogreffe après le traitement à l'étude, une réaction du greffon versus l'hôte a été observée chez une proportion élevée de sujets des deux groupes, soit ■ % (■) du groupe pembrolizumab et ■ % (■) du groupe BV; notons qu'il ■ % (■) de maladie veino-occlusive hépatique. En raison du petit nombre de sujets impliqués, il est difficile de se prononcer sur la différence entre les deux groupes. Une mise en garde concernant le risque de réaction du greffon versus l'hôte et de maladie veino-occlusive hépatique figure dans la monographie de produit du pembrolizumab et dans les lignes directrices du NCCN (NCCN 2021). Toutefois, les experts confirment que le recours à l'allogreffe pour le LH au Québec est marginal et que l'exposition préalable à l'immunothérapie, bien qu'elle doive être évaluée avec précaution, n'est pas une contre-indication formelle à l'allogreffe. Somme toute, la toxicité du pembrolizumab est plutôt faible. Les effets indésirables observés peuvent être pris en charge, notamment par un suivi étroit ou une interruption de traitement. Ce médicament est déjà largement utilisé pour le traitement de différents cancers chez les adultes et les toxicités rapportées dans l'étude KEYNOTE-204 sont, pour la plupart, similaires à celles observées pour le traitement d'autres sites tumoraux.

Qualité de vie

Une analyse de la qualité de vie publiée a été effectuée dans le cadre de l'étude KEYNOTE-204 (Zinzani). Ce paramètre a été mesuré à l'aide des questionnaires *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire 30 items* (EORTC QLQ-C30) et *EuroQoL Group 5-Dimension 5 levels* (EQ-5D 5L) (utilités et échelle visuelle analogue), qui sont reconnus et validés. Au moment de l'analyse, plus de 77 % des sujets ont rempli les questionnaires à différents moments d'évaluation, ce qui est adéquat. Les résultats révèlent une tendance à une qualité de vie globale plus favorable avec le pembrolizumab. Toutefois, les intervalles de confiance de la différence entre les deux groupes croisent le seuil clinique minimal pour les questionnaires. Ainsi, le pembrolizumab ne semble pas avoir d'effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients, comparativement au BV. La portée de ces résultats est limitée en raison du devis ouvert de l'étude et de la nature exploratoire de ce paramètre.

Traitement subséquent

Dans l'étude, 35 % des sujets ont reçu le BV à la progression de la maladie dans le groupe pembrolizumab, ce qui constitue l'option la plus fréquente. Parmi ceux-ci, ■ % ont eu une RTO avec le BV, ce qui est jugé important. Ainsi, l'INESSS considère qu'il n'est plus justifié de restreindre l'utilisation du BV à la suite d'un traitement par un anti-PD1.

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).

KEYNOTE-051 (enfants)

L'indication reconnue par Santé Canada autorise l'usage du pembrolizumab dans la population pédiatrique. Par conséquent, l'INESSS a effectué l'évaluation des données pour cette population avec les résultats de l'étude KEYNOTE-051 (Geoerger et EMA).

Il s'agit d'un essai de phase I/II, multicentrique, sans groupe comparateur, qui a pour but d'évaluer l'activité antitumorale du pembrolizumab dans une clientèle pédiatrique atteinte de différents types de cancers récidivants ou réfractaires (tumeurs solides et lymphomes). Cette étude a été cessée prématurément pour la majorité des sites tumoraux en raison du faible signal d'efficacité. Cependant, le recrutement se poursuit pour certains types de cancers, notamment pour le LHc. La publication de Geoerger rapporte les résultats obtenus sur 15 sujets atteints de LHc et traités par le pembrolizumab; une mise à jour des résultats, publiée dans le rapport de l'European Medicines Agency (EMA), porte sur 22 enfants. Ce médicament était administré à la dose de 2 mg/kg, pour un maximum de 200 mg, par voie intraveineuse tous les 21 jours, jusqu'à la progression, une toxicité inacceptable ou un maximum de 35 cycles. Le traitement pouvait être interrompu en présence d'effets indésirables significatifs liés au traitement.

Les paramètres d'évaluation principaux pour la phase II de l'étude sont la RTO et l'innocuité. Le pourcentage de RTO évaluée par les investigateurs selon les critères de l'*International Working Group* (IWG) (Cheson 2007) pour les 22 patients est de 54,5 %. Ce résultat est considéré comme prometteur. La survie médiane sans progression est de 8,3 mois (intervalle de confiance à 95 % [IC95 %] 4,0 à 19,2). La durée médiane de la réponse est de 17,3 mois (IC95 % 0,0 à 28,7). Quant à l'innocuité, les résultats ne sont rapportés que pour l'ensemble de la population incluse dans l'étude KEYNOTE-051. Bien que la toxicité du pembrolizumab semble acceptable et comparable à celle observée chez les adultes, une incertitude persiste à plus long terme. La qualité de vie n'a pas été évaluée dans l'étude KEYNOTE-051.

Bien que l'INESSS déplore la qualité de la preuve de l'étude réalisée dans la population pédiatrique, du fait qu'elle repose sur un devis de faible qualité et un très petit nombre de patients, il considère que le taux de réponse obtenu chez les enfants est similaire à celui observé chez les adultes. La supériorité du pembrolizumab, démontrée chez les adultes par comparaison avec le BV, peut être extrapolée aux enfants.

Perspective du patient

Au cours l'évaluation du pembrolizumab, l'INESSS a reçu une lettre de l'association Lymphome Canada. Celle-ci rapporte les résultats de deux sondages que cette association a menés en ligne en 2017 et en 2020. Les informations présentées concernent 128 patients atteints de LH, dont 9 ont reçu du pembrolizumab. Les patients sondés étaient d'âge variable et 55 % d'entre eux vivaient au Canada.

Les patients décrivent l'impact de la maladie sur différents aspects de leur vie, y compris les effets psychologiques et émotionnels, secondaires à la maladie et à ses traitements. Les répondants mentionnent en priorité l'anxiété et l'inquiétude, le stress lié au diagnostic, les troubles du sommeil et de concentration. La maladie affecte leur vie quotidienne, y compris leur capacité à travailler, leur image personnelle, leur famille, leurs amitiés, leurs relations intimes et leur capacité à fréquenter l'école, le cas échéant. Le quart des patients rapportent avoir eu de la difficulté à obtenir du soutien de leurs proches

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).

au moment où ils en avaient besoin. Les symptômes de la maladie et les effets indésirables des traitements ont également eu un impact sur les patients et leurs familles. Ceux qui sont en général les plus difficiles à tolérer pour les patients sont : la fatigue, la perte de cheveux, les nausées et les vomissements, les ulcères buccaux, les neuropathies périphériques, l'anémie et la neutropénie, le faible taux de plaquettes, la diarrhée et les troubles respiratoires. En plus des effets indésirables, les aspects des traitements qui affectent le plus la qualité de vie sont la fatigue et le nombre de visites à la clinique. La maladie a un impact financier négatif, notamment en raison de l'absentéisme au travail, des coûts du stationnement à la clinique et du coût des médicaments. Les principales attentes des patients et de leur famille à l'égard d'un nouveau traitement sont la prolongation de la vie et l'amélioration de sa qualité, la prolongation de la rémission et une diminution des effets secondaires.

Neuf patients ont reçu du pembrolizumab pour traiter leur maladie. Tous avaient reçu au moins deux types de chimiothérapie traditionnelle au préalable. La majorité des patients qui ont répondu à la question, soit cinq patients sur six, ont déclaré avoir pu gérer tous les symptômes de leur maladie, y compris la fatigue, l'hypertrophie des ganglions lymphatiques, les infections fréquentes, la perte de poids, les sueurs nocturnes, l'essoufflement et la douleur. Deux patients ont indiqué que le pembrolizumab n'avait pas résolu leur problème de fatigue. Huit patients sur neuf affirment avoir bien toléré le pembrolizumab et une personne a dû cesser ce médicament en raison d'une toxicité (dont la nature n'est pas précisée). Les effets indésirables rapportés avec ce médicament sont : la fatigue, la toux, l'essoufflement, les nausées, les démangeaisons, les neuropathies, les douleurs articulaires, la diarrhée et la fièvre. Tous les patients ont affirmé qu'ils accepteraient de reprendre ce médicament si cela était de nouveau nécessaire. Deux patients déclarent avoir pu reprendre le travail. Somme toute, sept patients sur neuf affirment que le pembrolizumab n'a eu aucun effet négatif sur leur qualité de vie.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu une lettre d'un clinicien. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent aussi de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Le LHc au stade récidivant ou réfractaire est rare. Les cliniciens considèrent que les bénéfices démontrés avec le pembrolizumab dans l'étude KEYNOTE-204 sont assez convaincants pour mener à un changement de pratique, tant chez les patients ayant progressé à la suite d'une GACS que chez ceux qui n'y sont pas candidats. Cette option de traitement procure un meilleur contrôle de la maladie, ainsi qu'une meilleure tolérance et une meilleure qualité de vie que le BV. Ce dernier médicament cause notamment des neuropathies périphériques qui peuvent représenter un obstacle à la poursuite du traitement, malgré une réponse satisfaisante, alors que les toxicités du pembrolizumab nécessitent moins fréquemment l'arrêt du traitement. Pour les patients n'ayant pas été exposés au préalable au BV, ils considèrent que ce médicament devrait être accessible en traitement subséquent après l'immunothérapie, car il demeure très puissant et il y a peu d'options disponibles à ce stade.

Un plateau semble se dégager de l'allure de la courbe de Kaplan-Meier (KM) du groupe pembrolizumab pour le paramètre de survie sans progression dans l'étude KEYNOTE-204. Cela laisse entrevoir un espoir de guérison pour certains patients. Un suivi à plus long terme de cette étude est toutefois nécessaire pour confirmer si ce plateau se maintient. De plus, en raison de la réponse prolongée que certains patients obtiennent avec le pembrolizumab, la nécessité de recourir à la greffe pourrait être remise en question. En effet, les risques associés à celle-ci, notamment de mortalité liée au traitement, ne sont pas

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).

négligeables. Une tendance en faveur du pembrolizumab semble se dégager concernant la survie globale, les courbes de KM étant parallèles. Bien qu'un suivi à plus long terme soit nécessaire pour mieux apprécier ce résultat, ils jugent qu'un gain de survie globale serait plausible.

Aucune comparaison directe ou indirecte n'est disponible entre le pembrolizumab et les monochimiothérapies, comparateurs inscrits sur les listes des médicaments pour les patients qui ne sont pas candidats à la greffe. Les cliniciens considèrent qu'il est plausible, en raison de leur expérience clinique de longue date avec ces médicaments à ce stade de la maladie, qu'elles procurent des pourcentages de RTO moins élevés et que ces réponses soient généralement de plus courte durée en comparaison du pembrolizumab. De plus, les toxicités des monochimiothérapies, notamment hématologiques, peuvent être limitantes. Par ailleurs, aucune comparaison directe ou indirecte n'étant disponible entre le pembrolizumab et le nivolumab, les cliniciens considèrent qu'il est plausible que ces deux médicaments soient d'efficacité et d'innocuité équivalentes en raison du mécanisme d'action identique et de leur expérience. Advenant qu'un patient réponde à l'indication reconnue pour les deux médicaments, le choix des cliniciens se ferait principalement en fonction de considérations pratiques, notamment de l'intervalle d'administration. La qualité des données disponibles pourrait être un autre facteur considéré, sans être prépondérant. Rappelons que l'efficacité et l'innocuité du nivolumab sont appuyées par une étude de phase II non comparative (Armand 2018).

En pédiatrie, le pembrolizumab serait utile lorsque toutes les options de chimiothérapie sont épuisées, en remplacement du BV. Les cliniciens jugent raisonnable que les résultats obtenus dans l'étude KEYNOTE-204 puissent être extrapolés aux enfants en raison de la biologie de la maladie qui est identique à celle des jeunes adultes. Une expertise devra toutefois être développée par les cliniciens pour la gestion des effets indésirables de ce médicament, car l'usage de l'immunothérapie est beaucoup moins répandu dans la population oncologique pédiatrique que chez l'adulte. Les cliniciens s'en inquiètent peu, puisque le LHc affecte surtout des adolescents postpubères.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

- Le besoin de santé à combler pour le LHc récidivant ou réfractaire est particulièrement important chez les adultes qui ne sont pas candidats à l'autogreffe, pour lesquels aucun standard de pratique n'existe et moins d'options sont disponibles. En pédiatrie, le besoin de santé non comblé est d'avoir accès à de nouvelles options au mécanisme d'action différent, lorsque toutes les chimiothérapies ont été épuisées.
- L'ensemble des résultats d'efficacité et d'innocuité chez les adultes repose sur une étude de bonne qualité méthodologique (étude KEYNOTE-204).
- Le comparateur de l'étude KEYNOTE-204, le BV, n'est pas inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour les patients non candidats à la greffe. Une incertitude demeure concernant l'efficacité et l'innocuité comparatives du pembrolizumab avec les traitements inscrits sur les listes des médicaments, soit les monochimiothérapies.
- Les résultats de cette étude montrent un gain de survie sans progression en médiane de 4,9 mois en faveur du pembrolizumab. Ce résultat est statistiquement et cliniquement significatif. Les résultats de survie globale sont immatures, ce qui représente une source d'incertitude.

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).
--

- Le pembrolizumab est globalement mieux toléré que le BV.
- Chez les enfants, les résultats d'efficacité et d'innocuité de l'étude KEYNOTE-051, sans comparateur et incluant un petit nombre de sujets, sont de faible qualité. Les résultats de l'étude KEYNOTE-204 sont en appui à ces derniers. La démonstration d'un meilleur bénéfice clinique du pembrolizumab en comparaison du BV chez les adultes pourrait être extrapolée à la population pédiatrique.
- Une incertitude demeure sur l'innocuité à long terme chez les enfants, notamment sur la croissance et la puberté, bien que le LHc réfractaire ou récidivant touche davantage des enfants postpubères.
- Le pembrolizumab répond globalement aux attentes que les patients ont mentionnées, soit l'accès à une option de traitement supplémentaire qui prolonge la survie sans progression, qui est bien toléré et qui ne nuit pas à la qualité de vie.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO qui se sont prévalus de leur droit de vote sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du pembrolizumab est reconnue pour le traitement des patients atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) récidivant ou réfractaire, après l'échec d'une greffe autologue de cellules souches (GACS), ou qui ne sont pas candidats à une polychimiothérapie de sauvetage et à la GACS.

Motifs de la position unanime

- Les membres sont d'avis que les données évaluées permettent de reconnaître que le pembrolizumab est efficace et sécuritaire chez les adultes.
- Une étude de bonne qualité démontre que le pembrolizumab prolonge la survie sans progression de plusieurs mois comparativement à un comparateur pertinent, le brentuximab védotine (BV) dans la population adulte.
- Des résultats à plus long terme sont nécessaires pour mieux apprécier l'effet différentiel du traitement concernant la survie globale.
- Le pembrolizumab est mieux toléré que le BV. Son profil d'innocuité favorable permet une meilleure persistance au traitement.
- Le pembrolizumab ne semble pas avoir d'effet délétère sur la qualité de vie.
- Quant à la population pédiatrique, bien que les données soient de plus faible qualité, elles ne semblent pas indiquer que l'innocuité chez les enfants soit différente de celle observée chez les adultes. De plus, les résultats d'efficacité obtenus chez les adultes sont rassurants quant à l'effet attendu chez les enfants, puisque la biologie de la maladie est la même.
- Le pembrolizumab répond à un besoin de santé en offrant une option supplémentaire de traitement efficace et bien toléré chez les enfants et les adultes.

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

Le prix soumis d'une fiole contenant 100 mg de pembrolizumab est de 4 400 \$. Le coût de chaque cycle de 21 jours de traitement, à la dose recommandée de 200 mg au jour 1, est de 8 800 \$. Ce coût par cycle est inférieur à celui du BV (12 051 \$), mais supérieur à celui du nivolumab (6 688 \$) et des monochimiothérapies (44 à 302 \$). Toutefois, en considérant les durées maximales de traitement, le coût du pembrolizumab (308 000 \$ pour 35 cycles) est plus élevé que celui du BV (192 816 \$ pour

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).

16 cycles). Ces coûts sont calculés pour une personne de 76 kg de poids ou 1,85 m² de surface corporelle et les pertes en médicament sont considérées, le cas échéant, selon la stabilité et le volume d'utilisation de chaque produit. Il est à noter que les cliniciens consultés par l'INESSS rapportent que plusieurs centres adaptent la dose du pembrolizumab en fonction du poids du patient, soit 2 mg/kg/dose jusqu'à une dose maximale de 200 mg. En retenant cette posologie, le coût par période de 21 jours devient identique à celui du nivolumab et la différence de coût est augmentée comparativement au BV. Dans l'ensemble, les mêmes constats s'appliquent à la population pédiatrique.

Du point de vue pharmacoeconomique, 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 pembrolizumab par rapport au BV et aux monochimiothérapies (la gemcitabine étant utilisée à titre d'approximation [proxy]), pour le traitement des personnes atteintes d'un LHC récidivant ou réfractaire. Elle porte sur la population totale de l'étude KEYNOTE-204 et sur des sous-populations, notamment les deux suivantes jugées d'intérêt : les patients qui ont progressé à la suite d'une GACS (comparativement au BV) et les patients qui ne sont pas candidats à une polychimiothérapie de sauvetage ni à une GACS, dits « non candidats à une GACS » (comparativement à une monochimiothérapie). Cette analyse :

- se base sur un modèle de survie cloisonnée à trois états de santé, soit la survie sans progression de la maladie, la survie après la progression de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 35 ans, représentant un horizon à vie pour la majorité des patients (■ %);
- s'appuie principalement, pour les adultes, sur les données de survie sans progression de la maladie, de durée de traitement et d'innocuité de l'étude KEYNOTE-204. Considérant que les données de survie globale de cette étude sont immatures et fragmentaires, le fabricant utilise les données d'une étude de phase II (Chen 2016) évaluant l'effet du BV chez des sujets ayant progressé après l'échec d'une GACS, afin d'estimer la survie du pembrolizumab et du BV. Pour les enfants, l'analyse s'appuie sur les mêmes résultats d'efficacité et d'innocuité que chez les adultes. Toutefois, elle intègre les données de durée de traitement et de poids corporel (58,5 kg) de l'étude KEYNOTE-051. Les données de survie sur lesquelles reposent ces analyses sont extrapolées sur la durée de l'horizon temporel au moyen de distributions paramétriques appliquées aux données observées;
- retient des valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie obtenues au questionnaire EQ-5D, tirées de l'étude KEYNOTE-204;
- est réalisée selon la perspective du système public de santé et de services sociaux, dans laquelle sont considérés les coûts d'acquisition et d'administration des médicaments, du suivi médical, des traitements subséquents, des transplantations des cellules souches ainsi que ceux associés aux soins de fin de vie. À ceux-ci, pour l'analyse selon la perspective sociétale, s'ajoutent les coûts indirects en perte de productivité des patients et des proches aidants.

Selon le fabricant, le pembrolizumab est estimé être un traitement ■■■■■■■■■■, c'est-à-dire qu'il apporte ■■■■■ de bénéfices (en termes d'années de vie gagnées pondérées par la qualité [QALY gagné]) et ■■■■■ de coûts, comparativement au BV pour la population totale. Selon les analyses de sensibilité effectuées, le résultat pourrait varier de ■■■■■■■■■■ à ■■■ \$/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité que le RCUI soit inférieur ou égal à 50 000 et 100 000 \$/QALY gagné est de ■■ et ■■ %, respectivement. De manière générale, les résultats sont comparables dans la population pédiatrique.

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).

Concernant les sous-groupes d'intérêt, les résultats du fabricant chez les adultes sont les suivants :

- Pour les patients qui ont progressé à la suite d'une GACS, le RCUI du pembrolizumab est de ■ \$/QALY gagné comparativement au BV.
- Pour les patients non candidats à une GACS, le RCUI du pembrolizumab est de ■ \$/QALY gagné comparativement à une monochimiothérapie.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Le modèle de survie partitionnée est approprié et permet de considérer la progression de la maladie ainsi que ses conséquences sur les patients. L'analyse principale se base avant tout sur l'étude pivot KEYNOTE-204, qui est jugée de bonne qualité. De plus, l'INESSS souligne positivement l'utilisation des données observées à court terme ainsi que la plausibilité des extrapolations des données de survie sans progression et de durée de traitement. Toutefois, comme mentionné antérieurement, le comparateur retenu pour l'analyse principale de l'ensemble de la population, c'est-à-dire le BV, n'est pas inscrit ni remboursé pour une fraction de la population visée par l'indication, soit les patients non candidats à une GACS. Bien que l'INESSS retienne la population totale en analyse principale, afin de s'aligner sur l'indication de Santé Canada et les données évaluées pour reconnaître la valeur thérapeutique, il s'est également intéressé à deux sous-groupes d'intérêt. Il s'agit de celui constitué des patients qui ont progressé à la suite d'une GACS et de celui des patients non candidats à la GACS. Il est estimé qu'environ 15 à 30 % des patients atteints ne seront pas admissibles à la GACS en raison d'un âge avancé, de leur état de santé, de la présence d'autres comorbidités, de l'absence de réponse ou d'une toxicité résiduelle à une chimiothérapie de sauvetage ou de difficulté à mobiliser les cellules souches. Dans ces analyses de sous-groupe, les données d'efficacité et de durée de traitement, provenant de KEYNOTE-204, sont donc spécifiques aux patients visés par le sous-groupe. De plus, les comparateurs sont différents, car les traitements sont estimés varier selon l'antécédent de GACS ou non. Par ailleurs, l'INESSS déplore l'absence de données, directes ou indirectes, permettant d'évaluer adéquatement l'efficacité du pembrolizumab par rapport à d'autres traitements pertinents, soit les monochimiothérapies et le nivolumab.

Population totale et sous-groupe de patients qui ont progressé à la suite d'une GACS

Des éléments susceptibles d'affecter l'estimation des résultats ont été relevés et l'INESSS a effectué des analyses avec les modifications suivantes :

- Coûts des traitements : Le coût d'acquisition du BV est ajusté à la baisse, en tenant compte du prix soumis lors des évaluations antérieures de ce médicament ([INESSS 2018](#) et [INESSS 2020a](#)). En outre, l'INESSS considère que son utilisation entraîne certaines pertes en médicaments, étant donné qu'il s'agit de fioles à usage unique qui s'administrent en fonction du poids et dont l'usage est peu fréquent, ce qui diminue les possibilités de partage de fioles. Dans l'ensemble, ces modifications diminuent le coût de traitement du BV. De plus, une analyse additionnelle est réalisée en considérant un coût de traitement basé sur le poids corporel pour le pembrolizumab, soit la posologie de 2 mg/kg/dose jusqu'à un maximum de 200 mg, au lieu de la dose fixe ayant reçu l'approbation de Santé Canada et évaluée dans l'étude KEYNOTE-204 ([INESSS 2020b](#)). En considérant un poids moyen de 76 kg, cela correspond à une diminution de 24 % du coût du pembrolizumab.
- Valeurs d'utilité : Celles retenues dans l'analyse du fabricant proviennent des questionnaires remplis par les patients de l'étude KEYNOTE-204. Elles diffèrent selon le traitement reçu et l'état de santé, puis ont été ajustées par le biais d'un algorithme pour tenir compte des préférences 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 population des États-Unis. Bien qu'un algorithme canadien existe (Bansback 2012), celui-ci n'a pas été proposé par le fabricant. De l'avis de l'INESSS, certaines valeurs mises de l'avant, jugées très élevées, excèdent les estimations publiées pour la population générale au Québec (Poder 2020). D'autres sources ont été considérées; toutefois, celles-ci n'ont pas été jugées plus fiables que celles avancées par le fabricant. À la demande de l'INESSS, le fabricant a soumis des valeurs ajustées pour la population du Royaume-Uni et présentées selon l'état de santé seulement, c'est-à-dire sans considération du traitement reçu. Celles-ci ont été jugées les plus adéquates et ont donc été retenues. Bien que la preuve d'amélioration de la qualité de vie avec le pembrolizumab par rapport au BV ne soit pas cliniquement significative, ce traitement semble associé à une meilleure qualité de vie globale et une meilleure innocuité que le BV, selon les experts consultés. Sur cette base, une analyse a été réalisée en retenant des valeurs différentes selon le traitement reçu pour l'état de santé antérieur à la progression de la maladie.

- Traitements subséquents : Le fabricant retient les données de l'étude KEYNOTE-204 pour établir la répartition des traitements subséquents, à laquelle il apporte toutefois des modifications quant aux proportions d'utilisation de chacun, afin qu'elles soient plus représentatives du contexte de pratique clinique québécois. Bien que les pourcentages retenus par le fabricant ne soient pas adéquatement soutenus et qu'une incertitude subsiste, ils sont utilisés dans le scénario de base de l'INESSS : après le pembrolizumab, la moitié des patients traités recevront le BV et l'autre moitié, des monochimiothérapies. Après le BV en première intention, la presque totalité des patients traités recevront le pembrolizumab ou le nivolumab. Cependant, en raison de l'incertitude autour de ces valeurs et vu la sensibilité des résultats à ces dernières, une analyse de sensibilité est effectuée en se basant sur l'hypothèse selon laquelle l'ensemble des patients ont accès au BV. Dans cette situation, les experts ayant jugé que le recours aux monochimiothérapies après le pembrolizumab pourrait être surestimé, celui-ci a été réduit. Le recours au BV a donc été revu à la hausse, pour les patients recevant initialement du pembrolizumab. Il est également à retenir que, peu importe les pourcentages des traitements subséquents utilisés, une incertitude additionnelle réside, puisque seuls les coûts sont modulés dans le modèle, l'efficacité n'étant pas altérée lorsque ces pourcentages sont modifiés.
- Ressources médicales : Le fabricant retient une référence canadienne pour estimer les coûts des ressources médicales nécessaires à la prise en charge de la maladie (Babashov 2012). En analysant cette référence, il a été constaté que ces coûts incluent notamment ceux de certains traitements de chimiothérapie, de radiothérapie et de greffe. Or, certains de ceux-ci sont déjà inclus dans l'analyse pharmacoéconomique. Ainsi, les coûts médicaux directs déjà considérés ont été exclus de ceux des ressources médicales. De plus, malgré de petites différences sur les pourcentages tirés de l'étude KEYNOTE-204 et en l'absence de preuve solide, aucune différence sur les taux de greffes n'a été estimée entre le pembrolizumab et le BV.

En plus des limites mentionnées en lien avec les sous-populations et le comparateur, une limite importante à l'analyse a été relevée. Considérant l'immaturation des données de survie globale dans l'étude KEYNOTE-204, le fabricant utilise celles du BV (Chen) et émet l'hypothèse selon laquelle elles sont identiques à celles du pembrolizumab. De fait, il n'y aurait aucune différence démontrée à ce jour sur le plan de la survie globale entre ces traitements. Bien que les experts n'excluent pas la plausibilité d'un gain de survie globale en faveur du pembrolizumab, il est difficile d'en conclure avec certitude en raison de l'immaturation des données et de l'effet confondant des traitements subséquents. De plus,

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).

advenant la reconnaissance d'un gain de survie globale, son ampleur est actuellement difficilement estimable avec les données disponibles. Cela n'a donc pas été évalué dans les analyses de l'INESSS.

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant le pembrolizumab au BV pour le traitement du LHc récidivant ou réfractaire, chez les patients qui ont progressé à la suite d'une GACS ou qui ne sont pas candidats à une polychimiothérapie de sauvetage ni à une GACS (population adulte)

Perspective MSSS	Δ AVG	Δ QALY	Δ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT				
POPULATION TOTALE	█	█	█	█
PATIENTS QUI ONT PROGRESSÉ À LA SUITE D'UNE GACS	█	█	█	█
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES POUR LA POPULATION TOTALE ^b				
1. Coûts des traitements				
1a. Coût du BV	0,00	0,84	-16 982	Dominant ^a
1b. Dose du pembrolizumab selon le poids ^c	0,00	0,84	-49 963	Dominant ^a
2. Valeurs d'utilité : ajustement algorithmique du Royaume-Uni				
2a. Valeur selon le traitement pour l'état avant la progression	0,00	0,41	-24 231	Dominant ^a
2b. Valeur par état de santé	0,00	0,13	-24 231	Dominant ^a
3. Traitements subséquents	0,00	0,84	-11 084	Dominant ^a
4. Ressources médicales	0,00	0,84	-11 827	Dominant ^a
5. Horizon temporel				
5a. 50 ans (sur la vie entière des patients)	0,00	0,94	-28 975	Dominant ^a
5b. 20 ans (similaire à l'évaluation du BV [INESSS 2014])	0,00	0,64	-16 357	Dominant ^a
POPULATION TOTALE				
SCÉNARIO DE BASE				
1a+2b+4	0,00	0,13	-4 579	Dominant ^{a,d}
1a+1b ^c +2b+4	0,00	0,13	-30 926	Dominant ^a
BORNE INFÉRIEURE				
1a+2a+4	0,00	0,41	-4 579	Dominant ^a
BORNE SUPÉRIEURE				
1a+2b+3+4+5b	0,00	0,09	12 014	130 146
SOUS-GROUPE : PATIENTS QUI ONT PROGRESSÉ À LA SUITE D'UNE GACS				
SCÉNARIO DE BASE				
1a+2b+4	0,00	0,08	29 870	352 092 ^d
1a+1b ^c +2b+4	0,00	0,08	-4 916	Dominant ^a

Δ AVG : Différence d'années de vie gagnées; Δ Coût : Différence de coût; Δ QALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; BV : Brentuximab védotine; GACS : Greffe autologue de cellules souches; LHc : Lymphome de Hodgkin classique; MSSS : Système public de soins de santé et de services sociaux; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

- a Stratégie qui apporte plus de bénéfices (QALY) et moins de coûts que son comparateur.
- b D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de base du fabricant.
- c La dose du pembrolizumab selon le poids, estimée pour un adulte ayant un poids corporel moyen de 76 kg, équivaut à une diminution de 24 % du coût d'acquisition du pembrolizumab comparativement à l'utilisation d'une dose fixe.
- d La perspective de l'analyse a un impact faible sur les résultats : selon la perspective sociétale, le pembrolizumab reste dominant pour la population totale et le ratio est inchangé pour le sous-groupe de patients qui ont progressé à la suite d'une GACS.

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).

Population totale

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le résultat le plus vraisemblable de l'analyse réalisée chez les adultes est que le pembrolizumab est un traitement dominant, c'est-à-dire qu'il apporte des bénéfices plus élevés (estimés à 0,13 QALY de plus) et des coûts plus faibles (estimés à 4 579 \$ de moins), comparativement au BV. Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, il varie de dominant à 130 146 \$/QALY gagné. En résumé, de faibles bénéfices cliniques incrémentaux sont attendus avec le pembrolizumab et la différence entre les coûts des deux traitements, sur un horizon temporel de 35 ans, est très modeste. Cette différence en faveur du pembrolizumab (4 579 \$) peut facilement basculer en sa défaveur, par exemple en faisant varier les pourcentages des traitements subséquents. Il convient de noter que cette précarité du résultat est amoindrie lorsque la posologie retenue pour le pembrolizumab est celle établie en fonction du poids, alors que le différentiel de coûts est de plus grande ampleur.

Cette analyse effectuée pour la population adulte est transposable à la population pédiatrique, en partant de l'hypothèse selon laquelle l'efficacité et l'innocuité sont comparables chez les deux catégories d'âge. Considérant un poids corporel moyen plus faible (58,5 kg), qui se base sur l'étude clinique KEYNOTE-051, le résultat du scénario de base est dominant. Pour les analyses de sensibilité effectuées (bornes inférieure et supérieure), les résultats font également état d'une dominance du pembrolizumab comparativement au BV.

Sous-groupe de patients qui ont progressé à la suite d'une GACS

Comparativement au BV

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS pour ce sous-groupe, le RCU le plus vraisemblable du pembrolizumab comparativement au BV est de 352 092 \$/QALY gagné. Il convient de rappeler que, bien que les hypothèses principales soient généralement similaires à celles de l'analyse pour la population totale, cette analyse se base sur les données d'efficacité (survie sans progression) et de durée en traitement spécifiques à ce sous-groupe provenant de KEYNOTE-204. Selon ces données de survie sans progression, l'effet différentiel semble moins prononcé que pour la population totale. Cependant, cela se base sur un faible nombre de patients (37 % de la cohorte totale) et la puissance statistique pourrait donc être insuffisante. Pour ces patients, le BV reste le standard de soins remboursé et accessible, ce qui n'est pas le cas pour tous les patients non candidats à une GACS. Cette analyse additionnelle démontre à quel point le différentiel sur les bénéfices est faible (0,08 QALY gagné) et que des petites variations de coûts (ou d'économies) peuvent influencer fortement l'efficacité. Cela corrobore la fragilité du résultat principal de dominance du pembrolizumab.

Comparativement au nivolumab

Le nivolumab pourrait également être considéré comme un comparateur adéquat, puisqu'il possède l'indication reconnue chez les patients ayant reçu une GACS. Toutefois, celui-ci est peu utilisé présentement en pratique clinique comme premier traitement suivant la progression après la greffe. Cela s'explique principalement par le fait que l'indication reconnue du BV mentionne qu'il n'est pas possible de l'utiliser après le nivolumab, ce qui contraint à une séquence précise. Aucune donnée directe ou indirecte comparant le pembrolizumab et le nivolumab n'a été soumise ni répertoriée. Selon l'avis des experts consultés par l'INESSS, le mécanisme d'action et l'expérience de ces molécules pourraient laisser présager qu'ils ont des effets comparables. De plus, lorsque le pembrolizumab est utilisé à la dose fixe officiellement recommandée, son coût par cycle est plus élevé. Il devient toutefois similaire à celui

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).

du nivolumab lorsque la posologie est plutôt établie en fonction du poids. Une autre différence relevée concerne la durée de traitement, qui est limitée dans le temps avec le pembrolizumab (35 cycles), mais pas avec le nivolumab.

Sous-groupe de patients non candidats à une polychimiothérapie de sauvetage et à une GACS

Comme mentionné ci-dessus, la structure du modèle pharmacoéconomique ainsi que le devis retenus par le fabricant sont acceptables dans l'ensemble. Toutefois, certaines hypothèses émises pour l'analyse des patients non candidats à une GACS (comparativement à une monochimiothérapie) sont à l'origine d'une trop grande incertitude rendant hasardeuse l'interprétation des résultats générés. Plus spécifiquement, le fabricant considère une survie sans progression pour la monochimiothérapie similaire à celle du BV. Selon les experts consultés, bien qu'il n'y ait pas de données corroborant cette hypothèse, ils la jugent conservatrice, car selon leur expérience, le BV serait probablement meilleur que la monochimiothérapie. En outre, le fabricant retient une survie globale théorique de ■ mois pour la monochimiothérapie à cette intention de traitement. Les experts jugent cette estimation élevée et estiment qu'une valeur minimale de 12 mois et maximale se situant entre 24 à 30 mois serait plus raisonnable. De ce fait, l'efficacité ne peut être évaluée adéquatement, en raison principalement de l'absence de données robustes (directes ou indirectes) comparant le pembrolizumab avec une monochimiothérapie. Néanmoins, l'INESSS s'est servi du modèle pharmacoéconomique pour traduire, sous forme d'analyses exploratoires, l'incertitude entourant les paramètres qui ont le plus d'influence sur le RCUI. Parmi les modifications, on compte les suivantes :

- Proportion de patients greffés : Le fabricant estime qu'environ 35 % des patients inadmissibles à une GACS seraient greffés après avoir reçu une monochimiothérapie. Cependant, selon les critères de l'indication reconnue et de celle de Santé Canada, ces patients ne sont pas admissibles à une polychimiothérapie de sauvetage ni à une greffe, donc, l'usage d'une monochimiothérapie ne les rendrait pas pour autant admissibles à une greffe. Par conséquent, l'INESSS a procédé à une analyse considérant qu'aucun patient de cette population ne la recevrait. Par ailleurs, bien que certains patients aient reçu une GACS suivant un traitement de pembrolizumab dans l'étude KEYNOTE-204, selon l'avis des experts consultés, il est rare en pratique que ceux jugés initialement non candidats à une polychimiothérapie de sauvetage (généralement à cause de leur âge ou de comorbidités) deviennent admissibles par la suite. De plus, il ne s'agit pas de la visée de traitement du pembrolizumab. Ainsi, la même hypothèse que celle concernant les monochimiothérapies est retenue, à savoir qu'aucun patient ne recevrait de greffe après l'utilisation du pembrolizumab.
- Valeurs d'utilité : Faute de données, le fabricant émet l'hypothèse selon laquelle les valeurs d'utilité observées dans le groupe BV de l'étude clinique sont identiques à celles qui seraient observées chez des patients recevant une monochimiothérapie. Or, la même approche que celle de l'analyse précédente est retenue par l'INESSS, à savoir des valeurs d'utilité par état de santé. De plus, une publication scientifique a été répertoriée (Swinburn 2015), dans laquelle l'utilité après la progression de la maladie (valeur de 0,38, cohorte du Royaume-Uni) est plus faible que celles retenues par le fabricant. Cela pourrait sembler plausible pour cette population qui a seulement comme option de traitement des monochimiothérapies, car ces patients ont un pronostic défavorable et la maladie est habituellement considérée comme incurable. Cette dernière valeur fut notamment utilisée dans l'analyse du BV contre la chimiothérapie ([INESSS 2014](#)).

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).

- Ressources médicales : La même modification que celle effectuée dans l'analyse précédente est appliquée.

Comme mentionné précédemment, l'ampleur de l'effet entre le pembrolizumab et une monochimiothérapie est hautement incertaine, en raison de l'absence de données comparatives. Pour traduire cette incertitude, l'INESSS a retenu deux scénarios exploratoires qui portent sur un horizon temporel de 35 ans, avec les résultats suivants :

- Scénario optimiste : En considérant un gain de survie global moyen de 7,7 ans pour le pembrolizumab par rapport à la monochimiothérapie (pour laquelle une survie globale de 12 mois est supposée) et en retenant une valeur d'utilité après la progression de la maladie similaire à celle retenue pour l'analyse basée sur KEYNOTE-204 (0,77), le RCU est de 45 849 \$/QALY gagné pour les adultes et de 42 452 \$/QALY gagné pour les enfants.
- Scénario pessimiste : En considérant un gain de survie global moyen de 6 ans pour le pembrolizumab par rapport à la monochimiothérapie (pour laquelle la survie globale de 27 mois est supposée) et en retenant une valeur d'utilité après la progression de la maladie de 0,38 (Swinburn), le RCU est de 81 986 \$/QALY gagné pour les adultes et de 76 808 \$/QALY gagné pour les enfants.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement d'une nouvelle indication reconnue au pembrolizumab pour le traitement des personnes ayant un LHc récidivant ou réfractaire qui ont progressé à la suite d'une GACS ou qui ne sont pas candidates à une GACS. 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.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre annuel moyen de nouveaux patients atteints du LH au Québec	250	250
Proportion de patients avec le sous-type classique qui sont traités en 1 ^{re} intention	■ %	95 %
Proportion de patients traités en 1 ^{re} intention et ayant une rechute ou qui sont réfractaires	■ %	18,1 %
Patients qui ont progressé à la suite d'une GACS		
Proportion de patients récidivant après un traitement de 1 ^{re} intention et qui reçoivent une GACS	■ %	78 %
Proportion de patients à haut risque de progression	■ %	42 %
Proportion de patients réfractaires, ou récidivant après une GACS	■ %	50 %
Proportion de patients recevant le BV pour la consolidation	■ %	90 %
Nombre de patients admissibles au traitement, à la suite d'une GACS (sur 3 ans)	■, ■ et ■	9, 9 et 9

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).

Patients non candidats à une GACS		
Proportion de patients récidivant après un traitement de 1 ^{re} intention et non admissibles à une GACS	■ %	22 %
Proportion des patients admissibles à un traitement	■ %	90 %
Nombre de patients non candidats à une GACS admissibles au traitement (sur 3 ans)	■, ■ et ■	8, 8 et 8

Population totale		
Nombre total de patients admissibles au traitement (sur 3 ans)	■, ■ et ■	17, 17 et 17
Proportion de patients pédiatriques parmi les patients admissibles	■ %	12 %

MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché actuelles des comparateurs		
Patients qui ont progressé à la suite d'une GACS		
BV, nivolumab et étude clinique	■, ■ et ■ %	85, 5 et 10 %
Patients non candidats à une GACS		
BV, monochimiothérapie et étude clinique	■, ■ et ■ %	40, 50 et 10 %
Parts de marché du pembrolizumab (sur 3 ans)		
Patients qui ont progressé à la suite d'une GACS	■, ■ et ■ %	44, 86 et 86 %
Patients non candidats à une GACS	■, ■ et ■ %	44, 86 et 86 %
Provenance de ses parts de marché		Proportionnellement au marché des comparateurs
Intégration des patients dans l'analyse	Graduelle au cours de l'année	Graduelle au cours de l'année
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Intensité relative de la dose	■ %	98,2 %
Pertes en médicaments	Exclues	Incluses pour le BV
Durée moyenne de traitement (patients qui ont progressé à la suite d'une GACS et patients non candidats à une GACS)		
Pembrolizumab	■ et ■ mois	14,8 et 10,9 mois
BV	■ et ■ mois	6 et 5,9 mois
Nivolumab	■ mois et s. o.	14,8 mois et s. o.
Monochimiothérapie	■ et ■ mois	6 et 5,9 mois
Coût d'acquisition par cycle ajusté pour 3 semaines ^b		
Pembrolizumab	■ \$	8 800 \$
BV	■ \$	12 051 \$
Nivolumab	■ \$	6 688 \$
Monochimiothérapie ^a	■ \$	95 \$

GACS : Greffe autologue de cellules souches; BV : Brentuximab védotine; LH : Lymphome de Hodgkin, s. o. : Sans objet.

a La gemcitabine est utilisée à titre d'approximation (*proxy*) des monochimiothérapies (vinorelbine et vinblastine). De ce fait, son coût est considéré pour l'analyse.

b Le cas échéant, les coûts sont calculés pour un adulte de 76 kg de poids ou de 1,85 m² de surface corporelle et pour un enfant de 58,5 kg ou de 1,60 m².

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.

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, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. En effet, l'approche épidémiologique et les principales références sont bien documentées. Bien que dans l'ensemble, les hypothèses aient été jugées plausibles, certaines ont été modifiées. Les modifications ayant le plus d'effet sur les résultats sont les suivantes :

- Parts de marché actuelles des comparateurs (patients non candidats à une GACS) : Le fabricant estime que les monochimiothérapies détiendraient une très faible proportion du marché (estimée à ■ % dans son analyse). Toutefois, selon les experts, elles seraient toujours utilisées chez une proportion significative de patients et auraient environ 50 % du marché actuel, alors que le BV en détiendrait 40 % et les études cliniques 10 %. En effet, le BV n'est pas inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour cette indication, ce qui rend son accessibilité difficile et limite ainsi son utilisation comparativement aux monochimiothérapies. Cette modification a pour effet d'augmenter l'impact budgétaire net.
- Provenance des parts de marché du pembrolizumab (patients non candidats à une GACS) : Malgré l'absence de données comparatives, les cliniciens consultés par l'INESSS considèrent plausible que les monochimiothérapies procurent des pourcentages de RTO moins élevés que le pembrolizumab. De plus, toujours basé sur l'expérience clinique, ces réponses sont généralement de plus courte durée et s'accompagnent d'un profil de toxicité hématologique qui est défavorable. Par conséquent, les parts de marché du pembrolizumab proviendraient majoritairement des monochimiothérapies. Cette modification a pour effet d'augmenter l'impact budgétaire net.
- Facteurs influençant le coût des traitements : Le coût d'acquisition du BV a été modifié à la baisse, en tenant compte du prix soumis lors des évaluations antérieures de ce médicament. Aussi, conformément à l'analyse pharmacoéconomique, le prix de la gemcitabine, qui est retenu pour approximer le coût des monochimiothérapies, provient des contrats du Centre d'acquisitions gouvernementales pour les établissements de la région de Montréal. De plus, à l'inverse du pembrolizumab et du nivolumab, dont les volumes d'utilisation sont relativement élevés dans les cliniques d'oncologie, des pertes en médicaments sont considérées pour le BV.

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue à Keytruda^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du LHC récidivant ou réfractaire chez les patients qui ont progressé à la suite d'une GACS ou qui ne sont pas candidats à une polychimiothérapie de sauvetage et à une GACS (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	331 911 \$	1 416 254 \$	2 018 987 \$	3 767 152 \$
Nombre de personnes	7	19	25	35 ^a
IMPACT NET				
Établissements	74 711 \$	564 590 \$	1 004 771 \$	1 644 072 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^b			895 805 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^c			1 904 471 \$

GACS : Greffe autologue de cellules souches; LHC : Lymphome de Hodgkin classique.

- a Le nombre total de personnes est fondé sur l'hypothèse selon laquelle certains patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.
- b Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une posologie de 2 mg/kg pour le pembrolizumab.
- c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une prise des parts de marché plus élevée du pembrolizumab pour la première année (65, 86 et 86 %).

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).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts d'environ 1,6 M\$ pourraient s'ajouter sur le budget des établissements de santé dans les trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue au pembrolizumab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 35 patients seraient traités au cours de ces années.

Il convient de préciser qu'en tenant compte de l'ajout récent sur la *Liste des médicaments – Établissements* de l'indication en première intention du BV pour les patients ayant un LHC de stade IV ([INESSS 2020a](#)), le nombre de patients candidats au pembrolizumab pour l'indication actuellement étudiée serait plus faible. En effet, en recevant le BV en première intention, ces patients seraient déjà admissibles à recevoir le pembrolizumab s'ils progressaient après la GACS, même si la présente indication reconnue n'était pas inscrite sur la liste. Toutefois, étant donné qu'il s'agit d'un nombre très faible de patients concernés et que cela prendra quelques années avant que ces patients soient réellement traités en troisième intention, l'ajout de cette indication au BV a un impact marginal sur la présente analyse.

PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES – ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi :

Valeur thérapeutique

- Le besoin de santé à combler pour le LHC récidivant ou réfractaire est particulièrement important chez les adultes qui ne sont pas candidats à la GACS. En pédiatrie, le besoin est d'avoir accès à de nouvelles options, lorsque toutes les chimiothérapies ont été épuisées.
- L'ensemble des résultats d'efficacité et d'innocuité chez les adultes repose sur une étude de bonne qualité méthodologique (étude KEYNOTE-204). Les résultats montrent un gain de survie sans progression statistiquement et cliniquement significatif en faveur du pembrolizumab par rapport au BV. De plus, il est globalement mieux toléré.
- Chez les enfants, les résultats d'efficacité et d'innocuité de l'étude KEYNOTE-051 sont de faible qualité. Les résultats de l'étude KEYNOTE-204 sont en appui à ces derniers. La démonstration d'un meilleur bénéfice du pembrolizumab en comparaison du BV chez les adultes pourrait être extrapolée à la population pédiatrique. Une incertitude demeure sur l'innocuité à long terme chez cette population.

Justesse du prix et rapport entre le coût et l'efficacité

- Le coût d'acquisition du pembrolizumab par cycle de 21 jours à la dose fixe de 200 mg au jour 1 est de 8 800 \$. Il est supérieur à celui du nivolumab et des monochimiothérapies, mais inférieur à celui du BV.
- Une analyse coût-utilité comparant le pembrolizumab au BV chez la population totale de l'étude KEYNOTE-204 a été retenue pour évaluer l'efficacité du traitement. Pour le scénario de base, le pembrolizumab est dominant comparativement au BV et, en analyses de sensibilité, le ratio coût-utilité incrémental pourrait varier de dominant à 130 146 \$/QALY gagné. L'analyse pour la population pédiatrique donne quant à elle des résultats qui sont toujours dominants.
- Le BV n'est pas inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour les personnes non admissible à une GACS, estimée à environ 15 à 30 %, malgré son utilisation chez certaines d'entre

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).

elles. Les résultats sur la population totale ne peuvent donc être utilisés seuls pour juger de l'efficacité du pembrolizumab. Des analyses pour deux sous-groupes ont donc été réalisées.

- Chez les patients ayant progressé à la suite d'une GACS, les résultats reposent sur des données provenant d'un faible nombre de patients et la puissance statistique semble donc insuffisante. En utilisant les données spécifiques à ce sous-groupe, le RCU est de plus de 300 000 \$/QALY gagné. Cela s'explique par des coûts et des bénéfices différentiels proches de zéro entre les deux traitements. Par conséquent, le ratio est fortement influencé par de petites variations.
- Chez ce même sous-groupe, le nivolumab pourrait également être considéré comme un comparateur adéquat. Selon l'avis des experts, l'effet de ce médicament pourrait être comparable à celui du pembrolizumab. Le coût du pembrolizumab est plus élevé lorsque la dose fixe officiellement recommandée est utilisée; toutefois, en utilisant la dose selon le poids corporel, leur coût est estimé similaire.
- Chez les patients non candidats à une GACS, une analyse exploratoire a été réalisée comparativement à la monochimiothérapie. Pour celle-ci, l'INESSS n'est pas en mesure d'évaluer adéquatement l'efficacité du pembrolizumab, en raison d'une trop grande incertitude découlant de l'absence de données de survie comparatives.
- En résumé, bien que le scénario de base pour la population totale soit dominant, considérant que toutes les analyses sont empreintes d'incertitudes ayant pour impact potentiel de faire varier de manière importante les résultats, il ne peut être écarté que le RCU du pembrolizumab par rapport au BV soit au-delà de 300 000 \$/QALY gagné à la dose officiellement recommandée.

Fardeau budgétaire

- Des coûts de 1,6 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements dans les trois premières années suivant l'ajout de cette indication au pembrolizumab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 35 patients le recevraient au cours de cette période. Par ailleurs, les analyses de sensibilité réalisées font état d'estimations qui pourraient varier de 900 000 \$ sur 3 ans, si la dose selon le poids est considérée pour le pembrolizumab, à 1,9 M\$ si la capture du marché survient plus agressivement la première année.

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 à Keytruda^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement des patients atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) récidivant ou réfractaire, après l'échec d'une greffe autologue de cellules souches (GACS), ou qui ne sont pas candidats à une polychimiothérapie de sauvetage et à une GACS.

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

Motifs de la position unanime

- Les données évaluées permettent de reconnaître que le pembrolizumab est efficace et sécuritaire chez les adultes.

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).

- Une étude de bonne qualité démontre que le pembrolizumab prolonge la survie sans progression de plusieurs mois comparativement à un comparateur pertinent, le brentuximab védotine (BV) dans la population adulte.
- Des résultats à plus long terme sont nécessaires pour mieux apprécier l'effet différentiel du traitement sur la survie globale.
- Le pembrolizumab est mieux toléré que le BV. Son profil d'innocuité favorable permet une meilleure persistance au traitement.
- Le pembrolizumab ne semble pas avoir d'effet délétère sur la qualité de vie.
- Quant à la population pédiatrique, bien que les données soient de plus faible qualité, elles ne semblent pas indiquer que l'innocuité chez les enfants soit différente de celle observée chez les adultes. De plus, les résultats d'efficacité obtenus chez les adultes sont rassurants quant à l'effet attendu chez les enfants, puisque la biologie de la maladie est la même.
- Le pembrolizumab répond à un besoin de santé en offrant une option supplémentaire de traitement efficace et bien toléré.
- Pour la population totale, le pembrolizumab est jugé une stratégie dominante comparativement au BV. Toutefois, le manque de robustesse des analyses effectuées et la sensibilité des résultats à l'égard de certaines hypothèses, sous-populations et autres comparaisons suggèrent de demeurer très prudent quant à ce constat. En raison des incertitudes résiduelles ayant un potentiel important de faire varier les résultats de l'analyse pharmacoéconomique, l'INESSS ne peut conclure avec confiance que le pembrolizumab est une stratégie efficiente. Par ailleurs, il convient de rappeler que le BV avait été considéré comme étant une stratégie non efficiente ([INESSS 2014](#)).
- Son usage pour la présente indication engendrerait des coûts de l'ordre de 1,6 M\$ sur le budget des établissements au cours des 3 premières années, et ce, pour le traitement de 35 patients.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du pembrolizumab pour le traitement du LHC récidivant ou réfractaire constituerait une décision responsable, juste et équitable si son utilisation était encadrée par une indication reconnue et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Le pembrolizumab a fait l'objet d'entente d'inscription confidentielle pour d'autres indications reconnues. Tout rabais ou ristourne qui s'appliquerait à ce produit, dans le cadre de l'indication faisant l'objet de cet avis, améliorerait son efficacité et réduirait son impact budgétaire. De fait, à partir des présentes analyses, chaque baisse de 1 % de son prix diminue l'impact budgétaire net sur trois ans de 36 132 \$.
- Cependant, un rabais ou une ristourne confidentielle sur les traitements comparateurs, notamment le BV et le nivolumab, influencerait défavorablement l'efficacité du pembrolizumab et le résultat d'impact budgétaire net.

Adcetris^{MC} (brentuximab védotine)

- Dans un souci de concordance, si l'indication évaluée pour le pembrolizumab est ajoutée sur la *Liste des médicaments – Établissements*, il est recommandé de modifier également celle du brentuximab védotine. L'indication proposée est la suivante :

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 monothérapie, pour le traitement des personnes atteintes d'un lymphome de Hodgkin classique après l'échec d'une greffe autologue 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 pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie confirmée par imagerie.

Les autorisations sont données pour un maximum de 16 cycles de traitement.

Il est à noter que le brentuximab védotine n'est pas autorisé s'il a déjà été administré pour le traitement du lymphome de Hodgkin. ~~De plus, il n'est pas autorisé à la suite de l'échec d'un anticorps ciblant le PD-1, si ce dernier a été administré pour le traitement du lymphome de Hodgkin.~~

Cette modification ne devrait pas avoir d'impact significatif sur les conclusions économiques et pharmacoéconomiques, car elle est déjà considérée dans les présentes analyses.

Advenant une décision favorable au regard de la présente recommandation, dans un souci de simplification, il est recommandé de retirer l'indication suivante pour Keytruda^{MC} (pembrolizumab), puisqu'elle est incluse dans celle qui est proposée.

- ~~◆ 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;~~
 - ~~● 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 pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie confirmée par imagerie.~~

~~La durée maximale totale du traitement est de 24 mois.~~

~~Il est à noter que le pembrolizumab n'est pas autorisé à la suite de l'échec avec un anticorps ciblant le PD-1 ou le PD-L1, 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, 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 RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Ansell SM.** Hodgkin lymphoma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2018;93(5):704-15.
- **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;36(14):1428-39.
- **Babashov V.** Preliminary economic evaluation of brentuximab vedotin in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: an "early look" model based on phase II results. 2012. Electronic Thesis and Dissertation Repository. 676. Disponible à : <https://ir.lib.uwo.ca/etd/676>
- **Bansback N, Tsuchiya A, Brazier J, et coll.** Canadian valuation of EQ-5D health states: preliminary value set and considerations for future valuation studies. *PLoS One* 2012;7(2): e31115.
- **Brenner DR, Weir HK, Demers AA, et coll.** Projected estimates of cancer in Canada in 2020. *CMAJ* 2020;192(9):E199-205.
- **Bröckelman PJ, Zagadailow 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.
- **Chen R, Gopal AK, Smith SE, et coll.** Five-years survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2016;128(12):1562-6.
- **Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et coll.** International Harmonization Project on Lymphoma. (2007) Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25(5):579–86.
- **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 9 août 2021] <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/hodgkin-lymphoma/hodgkin-lymphoma/?region=qc>
- **European Medicines Agency (EMA).** 28 janvier 2021. Assessment report, Keytruda, International non-proprietary name: pembrolizumab. Disponible à : https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0090-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- **Geoerger B, Kang HJ, Yalon-Oren M, et coll.** Pembrolizumab in paediatric patients with advanced melanoma or a PD-L1-positive, advanced, relapsed, or refractory solid tumour or lymphoma (KEYNOTE-051) : interim analysis of an open-label, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:121-33.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS 2014).** Adcetris^{MC} - Lymphome de Hodgkin. Québec. Qc :INESSS;2014. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2014/Adcetris_LH_2014_06_CAV.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS 2018).** Adcetris^{MC} - 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
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS 2019).** Adcetris^{MC} - Lymphome de Hodgkin. Québec. Qc :INESSS;2019. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mai_2019/Adcetris_2019_05.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS 2020a).** Adcetris^{MC} - Lymphome de Hodgkin. Québec. Qc :INESSS;2020. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Novembre_2020/Adcetris_LH_2020_10.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 2020b)**. Choix de la posologie du nivolumab et du pembrolizumab. Québec, Qc;2020. [En ligne. Page consultée le 16 septembre 2021] <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/choix-de-la-posologie-du-nivolumab-et-du-pembrolizumab.html>
- **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.
- **Küppers R, Engert et Hansmann ML**. Hodgkin lymphoma. J Clin Invest 2012;122(10):3439-47.
- **Kuruville J, Ramchandren R, Santoro A, et coll.** KEYNOTE-204 : randomized, open-label, phase 3 study of pembrolizumab versus brentuximab vedotin in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. Présentation orale à ASCO 2020.
- **Kuruville J, Ramchandren R, Santoro A, et coll.** Pembrolizumab versus brentuximab vedotin in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (KEYNOTE-204): an interim analysis of a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol 2021;22:512-24.
- **Merck Canada Inc.** Monographie de produit KEYTRUDA^{MC}. Kirkland; 15 juillet 2021.
- **National Comprehensive Cancer Network**. NCCN Clinical practice guidelines in oncology – Hodgkin Lymphoma 2021; Version 4.2021.
- **Poder TG, Carrier N et Kouakou CRC**. Quebec health-related quality-of-life population norms using the EQ-5D-5L: decomposition by sociodemographic data and health problems. Value Health 2020;23(2):251-9.
- **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. Leuk Lymphoma 2015;26(6):1839-45.
- **Walewski J, Hellmann A, Siritanaratkul N, et coll.** Prospective study of brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma patients who are not suitable for stem cell transplant or multi-agent chemotherapy. Br J Haematol 2018. doi: 10.1111/bjh.15539.
- **Zinzani PL, Ramchandren R, Santoro A, et coll.** Health-Related quality of life from Keynote-204 : a phase 3, randomized, open-label study of pembrolizumab vs brentuximab vedotin in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. Congrès ESMO 2020.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

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).