

QINLOCK^{MC}

Tumeur stromale gastro-intestinale

Avis transmis au ministre en juin 2022

Marque de commerce : Qinlock

Dénomination commune : Riprétinib

Fabricant : Medison

Forme : Comprimé

Teneur : 50 mg

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Qinlock^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (TSGI [GIST]), si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ en monothérapie, pour le traitement d'une tumeur stromale gastro-intestinale localement avancée non résecable ou métastatique, chez les personnes :
 - dont la maladie a progressé malgré l'administration d'un traitement par l'imatinib, le sunitinib et le régorafenib, à moins d'une intolérance sérieuse ou d'une contre-indication; et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

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.

Les autorisations pour le riprétinib sont données à raison d'une dose maximale de 150 mg par jour.

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).

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, d'experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'un gestionnaire du réseau, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les 5 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, sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé, de l'inscription du médicament sur la liste. 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 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 riprétinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) dit à « contrôle de commutateur » (*switch control*) conçu spécifiquement pour inhiber largement les signaux de la tyrosine kinase réceptrice du proto-oncogène KIT (KIT) et de la kinase du récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFRA). Il s'administre par voie orale et est indiqué pour « le traitement des patients adultes souffrant d'une tumeur stromatolithique gastro-intestinale (TSGI) avancée qui ont déjà pris imatinib, sunitinib et regorafenib » (Deciphera 2021).

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1^{re} évaluation de Qinlock^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Données épidémiologiques

Les TSGI sont les tumeurs mésoenchymateuses du tractus gastro-intestinal les plus fréquentes, bien qu'elles représentent seulement 1 à 3 % de toutes les tumeurs gastro-intestinales (Sugiyama 2022, Gheorghe 2021, Parab 2019, Zalcborg 2021). Le taux d'incidence des TSGI dans les pays occidentaux est d'environ 10 à 15 cas pour 1 million de personnes (Gheorghe, Zalcborg). Les TSGI affectent les femmes et les hommes dans des proportions similaires et l'âge médian des personnes au moment du diagnostic se situe entre 55 et 65 ans (Zalcborg, Parab).

Description succincte de la maladie

Les TSGI prennent naissance dans les cellules interstitielles de Cajal ou dans les cellules souches précurseurs de celles-ci (Ahmed 2020). Les TSGI peuvent se développer n'importe où dans le tractus gastro-intestinal. Les sites les plus fréquents sont l'estomac (55 à 60 %) et l'intestin grêle (30 %), mais elles sont aussi observées à des fréquences moindres dans le duodénum (4 à 5 %), le rectum (2 à 4 %), le

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).

côlon/appendice (1 à 2 %) et l'œsophage (< 1 %) (Zalcborg). Environ 5 % des TSGI sont associées à divers syndromes génétiques (Gheorghe). La présentation clinique des TSGI est variable et dépend de la localisation anatomique et de la taille de la tumeur (Gheorghe). Les symptômes ressentis ne sont pas spécifiques et comprennent la nausée, les vomissements, la satiété précoce, l'inconfort ou les douleurs abdominales, la perte de poids, les saignements gastro-intestinaux et la fatigue liée à l'anémie (Gheorghe, Zalcborg, Parab, Rammohan 2013). Environ 13 à 20 % des TSGI sont asymptomatiques et découvertes fortuitement (Gheorghe, Parab, Rammohan).

Les TSGI ont une évolution variable et leur potentiel malin est difficile à prédire (Casali 2022, Gheorghe, Rammohan). La survie des patients atteints d'un TSGI dépend de plusieurs facteurs, notamment la catégorie de risque, le stade, le type de traitement et l'occurrence d'une récurrence après le traitement (Gheorghe, Ahmed). Les taux de survie à 5 ans sont de 93 % lorsque la TSGI est localisée, de 80 % dans les cas localement avancés et de 55 % en présence de métastases (ASCO 2022).

Environ 95 % des TSGI expriment KIT (CD117) et DOG1, et 70 % expriment CD34 (Gheorghe, Nishida 2021, Ahmed 2020). Les TSGI présentent des altérations génétiques récurrentes qui peuvent être divisées en 3 classes moléculaires : celles qui présentent une mutation dans le gène *KIT* (75 %), celles associées à une mutation dans *PDGFRA* (10 %) et celles dont les gènes *KIT* et *PDGFRA* sont de type sauvage (10-15 %) (Gheorghe).

Traitements usuels

Les principales modalités de traitement des TSGI sont la chirurgie et les ITK (imatinib, sunitinib et régorafenib). De manière générale, les ITK utilisés pour le traitement des TSGI inhibent l'activité de multiples protéines kinases, dont KIT et PDGFR α (Demetri 2013, Demetri 2006, Demetri 2002). Toutefois, la sensibilité des TSGI aux différents ITK varie en fonction de leur profil de mutations (Sugiyama 2022; Nishida 2021, Parab).

La résection chirurgicale est le traitement standard lorsque la tumeur est localisée. Lorsque la tumeur est de grande taille, que la résection complète est difficile ou que celle-ci ne peut être réalisée sans entraîner des séquelles graves, un traitement néoadjuvant par l'imatinib est considéré afin de réduire la taille de la tumeur et de la rendre résécable. Si la tumeur réséquée a un profil de risque élevé de récurrence, ou en cas de rupture de la tumeur lors de l'opération, un traitement adjuvant par l'imatinib est recommandé.

Dans les cas où la tumeur est non résécable ou récidivante ou si la maladie est au stade métastatique, les ITK constituent le traitement principal. L'imatinib est utilisé en 1^{re} intention. Lorsque la maladie progresse malgré le traitement de base de 400 mg/jour d'imatinib, la dose peut être augmentée à 800 mg/jour (Verweij 2004). Si la maladie progresse malgré cela, ou en présence d'une intolérance sérieuse à l'imatinib, les traitements de 2^e et de 3^e intention sont le sunitinib et le régorafenib, respectivement. Après le recours aux 3 intentions de traitement par ces ITK, il n'existe aucun traitement standard.

Besoin de santé

Malgré les traitements disponibles, plusieurs patients voient leur maladie continuer de progresser. Actuellement, il n'y a aucune option thérapeutique pour le traitement des patients atteints d'une TSGI

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).

localement avancée non résécable ou métastatique après l'usage de l'imatinib, du sunitinib et du régorafenib. Des traitements additionnels, dotés d'un mécanisme d'action différent, qui retardent la progression de la maladie et qui améliorent la survie globale grâce à un profil d'innocuité acceptable, sont souhaités.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude INVICTUS (Blay 2020), complétée par des données sur la survie à long terme (Mehren 2021) et des données de qualité de vie (Heinrich 2020), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

Étude INVICTUS

Il s'agit d'un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et contrôlé à double insu. Il a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de riprétinib comparativement au placebo chez des adultes atteints d'une TSGI avancée dont la maladie a progressé après avoir reçu minimalement l'imatinib, le sunitinib et le régorafenib. Il a été réalisé sur 129 adultes ayant eu un diagnostic histologique de TSGI selon les critères modifiés de RECIST 1.1. Pour être admis, les patients devaient notamment présenter un statut de performance selon l'ECOG de 0 à 2 et avoir une maladie en progression malgré un traitement par l'imatinib, le sunitinib et le régorafenib, à moins d'une intolérance documentée à ces traitements. Notons que les personnes présentant des métastases au système nerveux central étaient exclues.

La répartition aléatoire a été effectuée selon un ratio 2:1 par stratification selon le nombre de thérapies antérieures (3 ou > 3) ainsi que l'indice de performance selon l'ECOG (0 ou ≥ 1). Les patients ont été répartis en 2 groupes pour recevoir le riprétinib à 150 mg ou le placebo, tous 2 par voie orale 1 fois par jour, en association avec les meilleurs soins de soutien. Le traitement était administré jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables importants liés aux traitements, leur administration pouvait être interrompue ou la dose pouvait être réduite selon certaines conditions préétablies. En cas de progression, l'insu pouvait être levé; les patients du groupe placebo pouvaient alors recevoir le riprétinib (*crossover*) en débutant par la posologie de 150 mg 1 fois par jour, et ceux du groupe riprétinib pouvaient cesser le traitement, continuer de le recevoir à la même posologie ou recevoir 1 double dose, soit 150 mg 2 fois par jour.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie sans progression (SSP) évaluée par un comité indépendant. Les paramètres d'évaluation secondaires incluent, entre autres, le taux de réponse objective (TRO) évaluée par un comité indépendant, la survie globale et la qualité de vie. Afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha), le TRO, la survie globale et la qualité de vie ont été testés selon une approche hiérarchisée. Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter après un suivi médian de 6,3 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 INVICTUS (Blay 2020)

Paramètre d'évaluation ^a	Riprétinib (IC95 %) [n = 85]	Placebo (IC95 %) [n = 44]	RRI (IC95 %) et valeur p
Survie médiane sans progression ^{b,c} (mois)	6,3 (4,6 à 6,9)	1,0 (0,9 à 1,7)	0,15 (0,09 à 0,25) p = < 0,0001
Réponse tumorale objective ^{c,d} (%)	9 (4 à 18)	0 (0 à 8)	p = 0,0504 ^e
Survie médiane globale (mois)	15,1 (12,3 à 15,1)	6,6 (4,1 à 11,6)	0,36 (0,21 à 0,62) ^f

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

a Résultats obtenus sur la population en intention de traiter après un suivi médian de 6,3 mois (échéance de la collecte de données le 31 mai 2019).

b Évaluation réalisée selon les critères *modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1* (mRECIST 1.1) [Demetri 2013].

c Évaluation selon le comité indépendant.

d Réponse tumorale objective : Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation mRECIST 1.1 (Demetri 2013).

e Le résultat obtenu est non statistiquement significatif selon le seuil prédéfini de signification de 0,05.

f L'analyse statistique est exploratoire en raison de la séquence hiérarchisée.

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

- Cette étude est jugée de bonne qualité méthodologique.
- La répartition aléatoire est adéquate et la stratification est basée sur des éléments cliniquement pertinents.
- Les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes. La seule exception notable est une différence dans la proportion de patients âgés de 75 ans ou plus, laquelle est plus élevée dans le groupe placebo avec 22,7 % comparativement à 9,4 % dans le groupe riprétinib. De l'avis des experts consultés, l'impact de cette différence est peu susceptible d'influencer les résultats.
- Le choix du paramètre principal, la SSP évaluée par un comité indépendant, est adéquat bien que l'évaluation de la survie globale eût été un paramètre davantage pertinent en dernière intention de traitement. L'évaluation de la SSP par un comité indépendant est d'ailleurs un paramètre fréquemment rencontré dans les études des traitements des patients atteints de TSGI.
- Les risques de biais de sélection, de détection et d'attrition sont considérés comme faibles.
- 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 suffisamment détaillées. Ceux-ci sont d'un âge médian de 59 ans dans le groupe riprétinib et 65 ans dans le groupe placebo, 43 % sont des femmes et 58 % ont un score ECOG de 1 ou 2. Au total, 79 % des patients ont une mutation connue au gène *KIT* ou *PDGFRA*.
- La population étudiée est somme toute représentative de celle traitée au Québec à ce stade de la maladie.
- En l'absence d'option thérapeutique en 4^e intention au Québec pour les patients atteints de TSGI, le choix du placebo comme comparateur est jugé adéquat.

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).

- 66 % des patients (n = 29/44) du groupe placebo ont transféré au riprétinib après la progression, ce qui pourrait limiter l'interprétation des résultats de survie globale.
- La possibilité d'augmenter la posologie, non approuvée par Santé Canada, à 150 mg 2 fois par jour à la suite de la progression pourrait également limiter l'interprétation des résultats de survie globale.

Après un suivi médian de 6,3 mois, les résultats démontrent que le riprétinib prolonge la survie médiane sans progression de 5,3 mois comparativement au placebo. Ce gain est jugé d'ampleur importante. D'ailleurs, les résultats des analyses de sous-groupes prédéfinies montrent que l'effet favorable du riprétinib sur la survie médiane sans progression est observé indépendamment des caractéristiques de base des patients, notamment le score ECOG et le nombre de thérapies systémiques reçues antérieurement.

En ce qui concerne le TRO, bien que les résultats soient en faveur du riprétinib, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les 2 groupes. Cependant, ce résultat semble être dû à un manque de puissance de l'étude pour détecter une différence sur ce paramètre. De l'avis des experts consultés, la signification clinique du TRO pour le suivi des patients à ce stade de la maladie est moins évocatrice que celle des paramètres de SSP et de survie globale.

En raison de l'analyse hiérarchique, puisqu'il n'y a pas de différence statistiquement significative pour le TRO, les résultats de survie globale sont exploratoires. Les résultats suggèrent que le riprétinib prolonge la survie médiane globale de 8,5 mois comparativement au placebo. En outre, la proportion importante de patients du groupe placebo qui ont ensuite reçu le riprétinib au moment de la progression de la maladie (*crossover*, 66 % [n = 29/44]) pourrait sous-estimer ce gain sur la survie globale. Les résultats obtenus après un suivi médian de 19 mois tendent également à montrer un avantage du riprétinib sur la survie à 12 mois (65,1 % contre 29,7 %) et à 24 mois (42,8 % contre 19,8 %) (Mehren 2021). En contrepartie, le fait que 66 % (n = 43/65) des patients du groupe riprétinib dont la maladie a progressé aient reçu une posologie à 150 mg 2 fois par jour à la suite d'une progression, pourrait surestimer la survie médiane globale de ce groupe. Malgré tout, il est plausible que le riprétinib prolonge la vie de façon significative, même si l'ampleur exacte de ce gain ne peut être déterminée en raison des nombreuses incertitudes.

La publication de Blay (2020) inclut également des analyses de qualité de vie. Cette dernière a été mesurée à l'aide d'outils reconnus et validés : l'*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Cancer 30-item* (EORTC-QLQ-30), l'*EuroQol visual analogue scale* (EQ-VAS) et l'*EuroQol 5-Dimension 5-Level* (EQ-5D-5L). Au moment de l'analyse, les données comparatives entre le début de l'étude et le début du 2^e cycle étaient disponibles pour 82 et 73 % des patients des groupes riprétinib et placebo, respectivement. Les résultats exploratoires suggèrent que, durant le 1^{er} cycle de traitement de 28 jours, la qualité de vie des patients du groupe placebo s'est détériorée, contrairement à ceux traités par le riprétinib. Par ailleurs, les résultats publiés dans l'affiche de Heinrich et présentés au congrès virtuel de l'ASCO de 2020 suggèrent que la qualité de vie des patients du groupe riprétinib est stable du début de l'étude jusqu'aux cycles 6 à 10. Dans l'ensemble, ces résultats suggèrent que le riprétinib offre une meilleure qualité de vie aux patients comparativement au placebo et que la qualité de vie des patients qui reçoivent le riprétinib semble se maintenir dans le temps. Toutefois, ces résultats sont exploratoires et empreints d'importantes incertitudes.

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

En ce qui a trait à l'innocuité, les effets indésirables de tous grades sont similaires entre les groupes, à l'exception, entre autres, de l'érythrodysesthésie palmo-plantaire, qui a été observée seulement chez les patients du groupe riprétinib. Les événements indésirables observés chez au moins 20 % des patients du groupe riprétinib sont l'alopecie, la fatigue, les nausées, les douleurs abdominales, la constipation, les myalgies, les diarrhées, une diminution de l'appétit, l'érythrodysesthésie palmo-plantaire et les vomissements. Les effets indésirables graves survenus chez plus de 2 % des patients ayant reçu le riprétinib sont les douleurs abdominales (4,7 %), l'anémie (3,5 %), les nausées (2,4 %) et les vomissements (2,4 %). Notons qu'un carcinome squameux de la peau ou un mélanome a été diagnostiqué chez des patients du groupe riprétinib (4,7 % et 2,4 %, respectivement), mais aucun chez les patients du groupe placebo. De plus, une insuffisance cardiaque est apparue chez 1,2 % des patients qui ont reçu le riprétinib.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation du riprétinib, l'INESSS a reçu une communication de l'association GIST Sarcoma Life Raft Group Canada, organisme dont la mission est d'assurer la survie des patients atteints de TSGI tout en optimisant leur qualité de vie. Cette lettre fait état des résultats d'un sondage nord-américain sur la perspective des patients au sujet de leur cancer et de leur expérience de traitement par le riprétinib. Au total, 11 personnes atteintes de TSGI avancée, dont 5 Canadiens et 6 Américains, ont répondu aux entrevues téléphoniques :

- 4 personnes ont reçu l'imatinib et le riprétinib;
- 3 personnes ont reçu l'imatinib, le sunitinib et le riprétinib;
- 4 personnes ont reçu l'imatinib, le sunitinib, le régorafenib et le riprétinib.

Les répondants ont témoigné que leurs cancers et leurs traitements ont un impact négatif sur leur qualité de vie. Les symptômes sévères les plus fréquemment rapportés avec les ITK tels l'imatinib, le sunitinib et le régorafenib sont la diarrhée, les crampes aux extrémités, les nausées, les œdèmes aux yeux, la fatigue, les ampoules aux pieds et le syndrome main-pied. Cela se répercute sur leur capacité ambulatoire, la réalisation de certaines tâches quotidiennes ou les sorties. En particulier, les patients ayant reçu le sunitinib en 2^e intention ont éprouvé des difficultés à tolérer le traitement en raison des effets indésirables et de leurs effets sur leurs activités quotidiennes. Plusieurs patients ont déploré la progression de leur cancer en dépit des traitements, en plus de devoir supporter les nombreux effets indésirables associés à ceux-ci. Les patients ont exprimé que des thérapies qui prolongeraient significativement leur vie, indépendamment de la nature des mutations tumorales, tout en minimisant les effets indésirables ressentis et en préservant leur qualité de vie, contribueraient à combler leur besoin de santé.

Quant à leur traitement par le riprétinib, les répondants ont rapporté des symptômes légers et facilement gérables : la perte de cheveux ou de poils, les crampes aux extrémités, les nausées, la fatigue et le syndrome main-pied. Six patients sur onze ont rapporté une meilleure qualité de vie avec le riprétinib comparativement aux autres traitements reçus préalablement. La plupart de ceux-ci ont indiqué avoir pu retrouver leur vie normale.

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).

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune communication de clinicien. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Les principaux éléments mentionnés par les cliniciens par rapport à la prise en charge des TSGI sont les suivants :

- Les cliniciens confirment qu'ils traitent peu de patients avec une TSGI, particulièrement en 4^e intention. À chaque intention de traitement, une portion des patients atteints de TSGI ne seront plus aptes à recevoir de traitement en raison d'un état général trop précaire ou d'un décès. Ainsi, très peu de patients seront admissibles à un traitement de 4^e intention.
- Après l'échec du régorafenib, l'espérance de vie des patients est courte. Selon les cliniciens, il serait surprenant que les patients survivent au-delà de 6 à 12 mois en l'absence de traitement de 4^e intention. D'ailleurs, dans l'étude INVICTUS, les patients du groupe placebo ont une survie médiane globale de 6,6 mois. Ce résultat est assurément surestimé, puisque 66 % des patients ont reçu le riprétinib à la progression de leur maladie après une période aussi courte que 1 à 2 mois pour la plupart d'entre eux.
- Actuellement, le génotypage et les mutations sont connus au moment de commencer un traitement pour la quasi-totalité des patients atteints d'un TSGI. Cette information sert notamment à établir un plan de traitement adjuvant ou néoadjuvant, le cas échéant, par l'imatinib.
- Il n'est pas attendu que les patients présentant une mutation de type sauvage ou D842V au gène *PDGFRA* soient traités différemment de ceux atteints de TSGI et présentant les autres mutations, considérant les traitements actuellement disponibles.
- Passé la 1^{re} intention de traitement du TSGI par l'imatinib, on vise une stabilisation de la maladie.
- Bien que le régorafenib soit un médicament difficile à tolérer, les cliniciens n'envisagent pas un passage au riprétinib avant la progression, à moins d'une intolérance sérieuse, car cela reviendrait à sacrifier une intention de traitement pour un cancer dont les traitements sont limités.
- Bien qu'il n'existe pas de données qui comparent directement les ITK entre eux, les cliniciens sont d'avis que l'imatinib serait associé à un profil de toxicité très acceptable comparativement au sunitinib et au régorafenib, qui sont réputés plus difficiles à tolérer. Selon les cliniciens, le profil de toxicité du riprétinib se comparerait avantageusement à ceux du sunitinib et du régorafenib.
- L'option d'augmenter la posologie à 150 mg 2 fois par jour à la suite d'une progression de la maladie en 4^e intention avec la posologie de 150 mg 1 fois par jour de riprétinib leur semble intéressante en l'absence d'option de traitement.

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 taux d'incidence des TSGI dans les pays occidentaux est d'environ 10 à 15 cas pour 1 million de personnes. Le nombre de patients à traiter est relativement faible, particulièrement en 4^e intention pour un cancer au stade localement avancé non résecable ou métastatique.
- À cette intention de traitement, il n'y a pas d'option thérapeutique. Il existe un important besoin non comblé de traitements qui prolongent la vie, dont le profil d'innocuité est acceptable et qui améliorent la qualité de vie des patients.

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 résultats d'efficacité et d'innocuité du riprétinib reposent sur une seule étude, INVICTUS, dont le devis est jugé de bonne qualité méthodologique.
- Les résultats d'efficacité de l'étude INVICTUS révèlent un gain de SSP statistiquement et cliniquement significatif de 5,3 mois en faveur du riprétinib comparativement au placebo.
- Les résultats d'efficacité de l'étude INVICTUS montrent une TRO et une survie médiane globale de 9 % et 15,1 mois comparativement à 0 % et 6,6 mois chez les patients des groupes riprétinib et placebo, respectivement. Puisque les résultats de TRO ne sont pas statistiquement significatifs, ceux de la SG ne le sont pas en raison de la séquence hiérarchisée. Selon les experts, ces résultats sont cliniquement significatifs malgré le fait que la majorité des patients du groupe riprétinib dont la maladie a progressé aient reçu une posologie à 150 mg 2 fois par jour à la suite d'une progression, surtout considérant l'incursion (*crossover*) importante des patients du groupe placebo dont la majorité (66 %) a reçu le riprétinib après la progression de la maladie.
- Le profil de toxicité du riprétinib est jugé adéquat pour le traitement d'un TSGI en 4^e intention de traitement. Par ailleurs, les cliniciens consultés considèrent que son profil semble favorable comparativement à celui du régorafenib.
- La qualité de vie des patients du groupe riprétinib paraît meilleure que celle des patients du groupe placebo. La qualité de vie des patients traités par le riprétinib semble également se maintenir jusqu'à environ 10 mois après l'instauration du traitement. Ces résultats sont empreints d'une grande incertitude.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du riprétinib est reconnue pour le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (TSGI) localement avancées non résécables ou métastatiques qui ont progressé malgré l'administration d'un traitement par l'imatinib, le sunitinib et le régorafenib.

Motifs de la position unanime

- Les membres considèrent que le riprétinib entraîne des bénéfices cliniquement significatifs, par rapport au placebo, sur la survie sans progression et la survie globale, bien que pour ce dernier, les résultats ne soient pas statistiquement significatifs en raison de la séquence hiérarchisée. Ils sont d'avis que le gain de survie est d'autant plus probable en raison du pourcentage élevé de patients du groupe placebo qui ont reçu le riprétinib à la progression de la maladie.
- Le profil d'innocuité du riprétinib est jugé acceptable.
- Les membres sont d'avis que le riprétinib répond aux principaux besoins de santé des patients atteints de TSGI en 4^e intention de traitement, considérant ses bénéfices cliniques et sa bonne tolérabilité.

JUSTESSE DU PRIX

Le prix de vente garanti (PVG) du riprétinib ainsi que son coût d'acquisition, pour le traitement des patients adultes atteints d'une TSGI localement avancé non résécable ou métastatique, dont la maladie a progressé malgré l'administration d'un traitement par l'imatinib, le sunitinib et le régorafenib, figurent 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).

Coût d'acquisition du riprétinib

Médicament	Posologie considérée ^a	Prix unitaire ^b	Coût d'acquisition du traitement par période de 30 jours ^c
Riprétinib, Co. QjnlOCK ^{MC}	150 mg par jour	216,32 \$/50 mg	19 469 \$

Co. : Comprimé.

a Selon la posologie recommandée dans la monographie de produit.

b Ce prix provient du prix de vente garanti soumis par le fabricant.

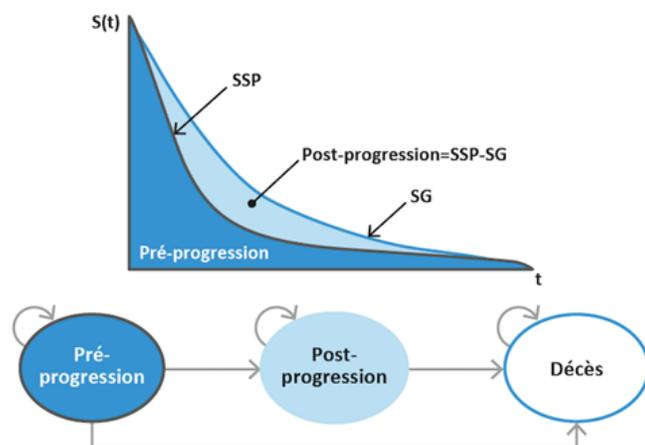
c Ce coût exclut celui des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste. Il est aussi calculé dans l'hypothèse d'une observance thérapeutique parfaite.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

L'analyse soumise par le fabricant a, entre autres, pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) du riprétinib comparativement aux meilleurs soins de soutien (MSS) pour le traitement de 4^e intention des patients adultes atteints d'une TSGL dont la maladie a progressé malgré l'administration d'un traitement par l'imatinib, le sunitinib et le régorafenib. Cette analyse :

- se base sur le modèle de survie partitionnée à 3 états de santé présenté dans la figure ci-dessous;

Représentation adaptée de la structure du modèle pharmacoéconomique



Abréviations : SG, survie globale; SSP, survie sans progression; S(t), survie selon le temps.

- porte sur un horizon temporel de 16 ans représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité des patients;
- s'appuie notamment sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude INVICTUS. Les résultats cliniques sont appliqués au traitement considéré et extrapolés sur l'horizon temporel;
- retient des valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie obtenues au questionnaire EQ-5D-5L et tirées de l'étude INVICTUS;
- est réalisée selon la perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts d'acquisition des médicaments, les coûts associés au suivi médical ainsi que ceux associés aux soins de fin de vie. À ceux-ci s'ajoutent les coûts indirects de perte de productivité.

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 le fabricant, le RCUI du riprétinib, selon une approche déterministe, est estimé à ■ \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné) comparativement aux MSS disponibles. Selon les analyses de sensibilité effectuées, celui-ci pourrait varier de ■ à ■ \$/QALY gagné. Selon une approche probabiliste, son RCUI est estimé en moyenne à ■ \$/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 ou 100 000 \$/QALY gagné est de ■ % ou ■ %, respectivement.

Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. La structure du modèle représente suffisamment bien l'évolution naturelle de la maladie à ce stade pour qu'il soit retenu. Bien que les principales hypothèses du modèle pharmacoeconomique soient acceptables, l'INESSS ne peut adhérer à l'ensemble d'entre elles, notamment en raison de l'incertitude associée à certains paramètres cliniques. Ainsi, plusieurs ajustements ont été apportés à l'analyse du fabricant. Parmi les modifications effectuées qui ont le plus d'influence sur le RCUI, on compte les suivantes :

- **Survie globale :** Le scénario de base du fabricant repose sur l'hypothèse d'un gain de survie extrapolé à partir des données de l'étude INVICTUS pour les patients ayant reçu le riprétinib par rapport aux patients traités par les MSS. Bien que les résultats en termes de survie globale soient exploratoires en raison de la séquence hiérarchisée des analyses statistiques et de l'absence de données à long terme pour ce stade de la maladie, ceux-ci tendent à montrer un avantage plausible de survie lié à l'utilisation du riprétinib (Mehren 2021). Ainsi, le fabricant estime la survie des patients ayant reçu le riprétinib à ■ ans, dont ■ années après l'arrêt du traitement, période au cours de laquelle la maladie est en progression. La survie globale des patients recevant les MSS est pour sa part estimée à ■ année. Toutefois, selon l'INESSS, il est attendu que la survie après la progression des patients ayant reçu le riprétinib et la survie globale de ceux ayant reçu les MSS soient d'un même ordre de grandeur. En effet, en l'absence de traitement ultérieur, rien ne justifie que la survie après l'arrêt du riprétinib en 4^e intention de traitement soit supérieure à celle après l'arrêt du régorafenib en 3^e intention de traitement. L'Institut a donc retenu une projection plus conservatrice qui réduit à 1,5 année la survie après l'arrêt du traitement par le riprétinib.
- **Coûts de traitement additionnels postprogression :** Dans l'étude INVICTUS, ■ % des patients du groupe riprétinib ont poursuivi leur exposition au traitement malgré une progression de la maladie (environ ■ % à la dose de 150 mg et ■ % à la dose de 150 mg 2 fois par jour). Sachant que les autorisations de remboursements délivrées par la RAMQ sont valides 4 mois et que la définition de la progression utilisée en pratique peut montrer des divergences par rapport à celle définie par le critère RECIST dans l'étude INVICTUS, il est possible que certains patients soient traités au-delà de la durée observée dans l'étude. L'INESSS a exploré, dans son scénario supérieur, une durée de traitement équivalente à la durée d'exposition au traitement observé dans l'étude INVICTUS et sa phase de prolongation. Toutefois, puisqu'il ne sera pas permis, en pratique, d'augmenter la dose, seule la dose quotidienne de 150 mg a été conservée dans cette analyse. Notons que le scénario inférieur ne comporte que la durée de traitement observée dans INVICTUS, sans égard à la phase de prolongation.
- **Suivi des patients après la progression :** Le fabricant considère que le suivi médical, et l'utilisation des ressources qui en découle, est similaire pour tous les patients atteints de TSGL, que leur maladie soit en progression ou non. Or, en pratique clinique, les patients en traitement reçoivent un suivi plus serré afin d'évaluer la réponse au médicament, la progression de la maladie ainsi que l'apparition d'effets indésirables. Inversement, les patients dont la maladie progresse, et qui ne sont plus traités, ne sont plus suivis à la même fréquence que précédemment. Ainsi l'INESSS a

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).

réduit les coûts associés à ces patients en fonction des ressources répertoriées par les experts consultés.

- Qualité de vie : Les valeurs d'utilité utilisées par le fabricant sont issues de l'étude INVICTUS (outil de mesure EQ-5D-5L). L'écart entre les valeurs attribuées aux patients dont la maladie progresse (état postprogression) ou ne progresse pas (état préprogression) est faible (■). De plus, les valeurs pour ces 2 états de santé (■ et ■, respectivement) sont très élevées en comparaison des valeurs rapportées dans la population générale (la valeur d'utilité moyenne des Canadiens âgés entre 60 et 64 ans serait de 0,84 [Guertin 2018]), et supérieures à celles rapportées dans la littérature scientifique (0,77 et 0,65, respectivement [Poole 2015]), notamment pour des patients atteints d'une TSGI avancée en dernière intention de traitement. L'INESSS a retenu des valeurs d'utilité qui valorisent davantage la préférence pour le contrôle de la maladie, par rapport à une maladie en progression, et qui s'avèrent plus cohérentes avec celles utilisées lors d'une précédente évaluation effectuée par l'Institut (régorafenib, 2014).

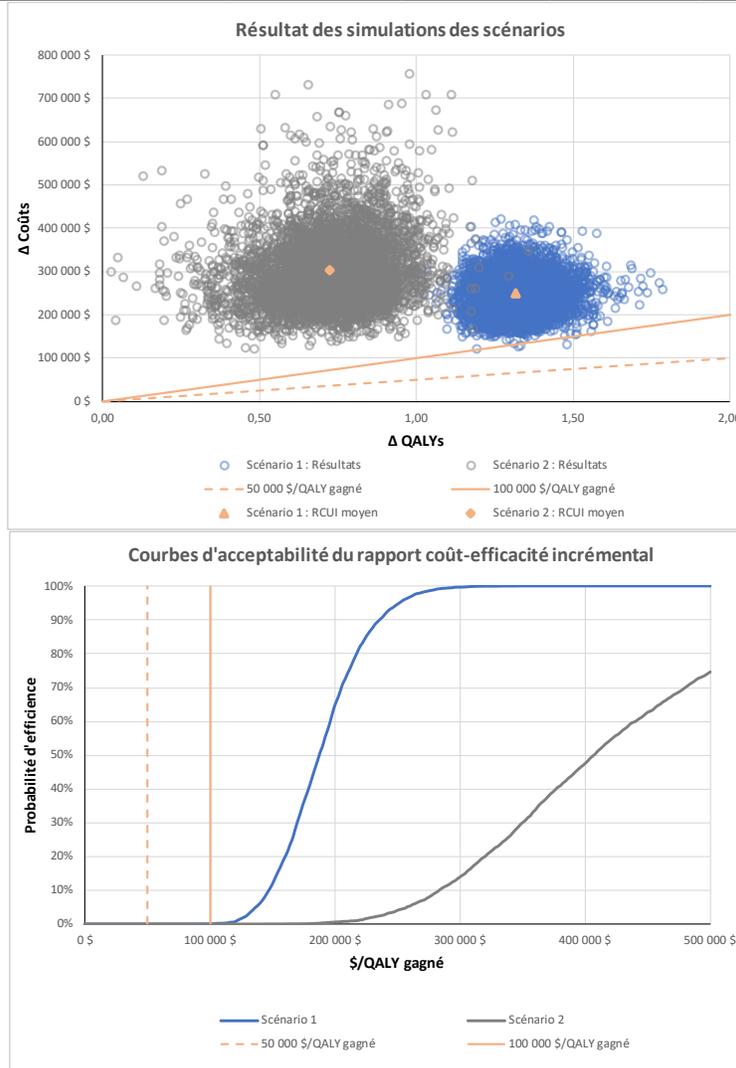
Une source importante d'incertitude a aussi été relevée concernant la méthode retenue par le fabricant pour corriger les résultats des effets de l'incursion des patients ayant reçu le placebo vers le groupe riprétinib. Selon l'INESSS, cette méthode sous-estime la survie réelle des patients recevant les MSS, car elle repose sur l'hypothèse selon laquelle il n'y a aucune différence clinique entre les patients qui amorcent le riprétinib après la progression de la maladie et ceux qui ne l'amorcent pas. Bien que cette méthode prenne en considération de nombreux facteurs tels que l'âge, le statut de performance selon l'ECOG, la qualité de vie et la durée jusqu'à la progression, un biais de sélection important peut demeurer, celui-ci ayant pour effet de sous-estimer la survie de ces patients et, par conséquent, le RCUI. À l'inverse, l'absence de correction pour l'incursion (*crossover*) de patients vers le riprétinib aurait l'effet de surestimer le RCUI. Pour cette raison, ainsi que les coûts de traitement additionnels pour l'état de postprogression, l'INESSS propose des bornes d'estimation avec des scénarios inférieur et supérieur.

- Scénario inférieur : La correction de l'incursion proposée par le fabricant à l'égard de la survie globale des patients dans le groupe MSS est retenue et la durée de traitement est limitée à celle observée dans l'étude INVICTUS,
- Scénario supérieur : La correction de l'incursion proposée par le fabricant à l'égard de la survie globale des patients dans le groupe MSS n'est pas retenue et les coûts de traitement additionnels postprogression sont pris en considération.

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

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant le riprétinib aux meilleurs soins de soutien pour le traitement d'une tumeur stromale gastro-intestinale localement avancée non résecable ou métastatique, dont la maladie a progressé malgré l'administration d'un traitement par l'imatinib, le sunitinib et le régorafenib

	Δ AVG	Δ QALY	Δ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE PROBABILISTE) ^a				
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE DÉTERMINISTE)				
INESSS				
SCÉNARIOS DE L'INESSS ^a				
SCÉNARIO INFÉRIEUR (APPROCHE PROBABILISTE) ^a	1,90	1,32	249 094	189 044
SCÉNARIO SUPÉRIEUR (APPROCHE PROBABILISTE) ^a	0,93	0,72	303 582	419 235



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; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

^a Elle repose sur 5 000 tirages aléatoires de valeurs tirées de lois de probabilité pour tous les paramètres de l'analyse.

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).

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, il ressort globalement de ces scénarios que le RCUI moyen du riprétinib comparativement aux MSS serait de 189 044 \$/QALY gagné pour le scénario inférieur et de 419 235 \$/QALY gagné pour le scénario supérieur.

Pour obtenir des RCUI de 50 000 et 100 000 \$/QALY gagné, il est nécessaire de présumer une réduction du PVG de 88 % et 56 %, respectivement, selon le scénario inférieur et de 96 % et 83 %, respectivement, selon le scénario supérieur.

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 a été soumise par le fabricant. Celle-ci vise l'inscription du riprétinib sur la *Liste des médicaments* pour le traitement des patients adultes atteints d'une TSGL localement avancé non résécable ou métastatique, dont la maladie a progressé malgré l'administration d'un traitement par l'imatinib, le sunitinib et le régorafenib. 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	Valeurs (valeurs alternatives)	
	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de patients admissibles au riprétinib		
Prévalents (sur 3 ans)	■, ■ et ■	2, 0, et 0
Incidents (sur 3 ans)	■	6, 6, et 6 (6, 7, et 8) ^a
MARCHÉ ET TRAITEMENT COMPARATEUR		
Parts de marché du riprétinib (sur 3 ans)	■, ■ et ■ %	50, 60 et 65 % (50, 50 et 50 % ou 60, 70 et 80 %)
Principale provenance de ces parts de marché	■	MSS
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Intégration des patients dans l'analyse	■	Progressivement
Coût de traitement moyen par patient (sur 3 ans)		
Riprétinib	■ \$	181 610 \$ ^b
MSS	■ \$ ou ■ \$	s. o.

MSS : Meilleurs soins de soutien; s. o. : Sans objet.

a L'estimation du nombre de patients admissibles au riprétinib repose sur le nombre de patients cessant le traitement par le régorafenib selon les données de facturation de la RAMQ.

b Ce coût est calculé à partir des résultats extrapolés de survie sans progression tirés de l'analyse pharmacoéconomique de l'INESSS. Ces résultats constituent une approximation de la durée de traitement. Une durée maximale de 3 ans est appliquée.

Selon le fabricant, des coûts additionnels de ■ \$ sont attendus sur le budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription du riprétinib, et ce, pour le traitement de ■ patients.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la structure du modèle du fabricant permet d'estimer adéquatement l'impact budgétaire attendu pour la population ciblée par l'indication. De plus, les hypothèses formulées

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).

à l'égard du nombre de patients admissibles au traitement sont bien référencées. Néanmoins, il ne peut adhérer à l'ensemble des hypothèses formulées. Par ailleurs, l'Institut a préféré recourir à l'utilisation des données médico-administratives auxquelles il a accès, et réaliser sa propre analyse. Celle-ci permet de déterminer avec davantage de justesse le nombre de patients admissibles au traitement par le riprétinib. Les principales modifications et ajustements apportés par l'INESSS à l'analyse sont les suivants :

- Patients admissibles : L'INESSS estime le nombre de patients admissibles au traitement par le riprétinib en se basant sur le nombre de patients cessant annuellement le traitement par le régorafenib selon les données de facturation de la RAMQ. Cette approche atténue l'impact budgétaire en considérant un nombre plus faible de patients admissibles au traitement de 4^e intention.
- Répartition du marché : Dans son analyse, le fabricant considère que les parts de marché du riprétinib seraient respectivement de ■, ■ et ■ % au cours des 3 années suivant son inscription. Selon les experts consultés par l'INESSS, ces parts de marché sont surestimées puisqu'en raison de l'essoufflement thérapeutique, il est improbable qu'une telle proportion de patients décide d'amorcer un traitement de 4^e intention. Dans son analyse, l'INESSS a donc conservé des parts de marchés plus conservatrices. Cette modification réduit l'impact budgétaire.
- Coût moyen par personne traitée : Le fabricant estime une durée fixe de traitement par le riprétinib d'environ ■ mois pour chaque patient. L'INESSS s'est plutôt servi des données de son analyse pharmacoéconomique pour déterminer une durée moyenne de traitement pour chaque patient introduit dans l'analyse. Cette modification accroît les coûts de traitement et ainsi l'impact budgétaire.

Impacts budgétaires de l'inscription de Qinlock^{MC} sur la Liste des médicaments pour le traitement des patients adultes atteints d'une tumeur stromale gastro-intestinale localement avancée non résécable ou métastatique, dont la maladie a progressé malgré l'administration d'un traitement par l'imatinib, le sunitinib et le régorafenib (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	461 097 \$	605 808 \$	709 619 \$	1 776 524 \$
Nombre de personnes	5	6	6	13 ^b
IMPACT NET^c				
RAMQ	462 555 \$	607 724 \$	711 863 \$	1 782 142 \$
Analyses de sensibilité déterministes	Scénario inférieur ^d			1 542 930 \$
	Scénario supérieur ^e			2 048 146 \$

- a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Ce nombre indique le nombre total de patients distincts qui auront amorcé le traitement sur 3 ans.
c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
d Les estimations sont réalisées en considérant des parts de marché moins importantes pour riprétinib (50 % chaque année).
e Les estimations sont réalisées en considérant une incidence plus importante des patients admissibles au riprétinib (6, 7, et 8 sur 3 ans) et des parts de marché plus importantes pour riprétinib (60, 70 et 80 % sur 3 ans). La durée de traitement par le riprétinib est plutôt calculée à partir des résultats extrapolés de temps de traitement tirés de son analyse pharmacoéconomique.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts d'environ 1,8 M\$ viendraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription du riprétinib. Ces estimations

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).

se basent sur l'hypothèse selon laquelle 13 patients seraient traités. Il est à noter que le riprétinib est actuellement remboursé par le biais de la mesure du patient d'exception de la RAMQ. Si ce remboursement devait être considéré, l'impact budgétaire net réel serait nul.

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 nombre de patients atteints d'une TSGI à traiter en 4^e intention au stade localement avancé non résécable ou métastatique est faible. À cette intention de traitement, il n'y a pas d'option thérapeutique. Il existe donc un important besoin de santé non comblé.
- Les résultats d'efficacité et d'innocuité du riprétinib reposent sur l'étude INVICTUS. Ils révèlent une SSP statistiquement et cliniquement en faveur du riprétinib comparativement au placebo. Ceux sur la SG ne sont pas statistiquement significatifs en raison de la séquence hiérarchisée, mais selon les experts consultés, le gain de SG observé est cliniquement significatif, malgré le fait que la majorité des patients du groupe riprétinib dont la maladie a progressé ont reçu une posologie à 150 mg 2 fois par jour à la suite d'une progression, surtout considérant l'incursion (*crossover*) importante des patients du groupe placebo.
- Le profil de toxicité du riprétinib est jugé adéquat pour le traitement d'un TSGI en 4^e intention de traitement. Par ailleurs, les experts considèrent que son profil semble favorable comparativement à celui du régorafenib.

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

- Le PVG d'un comprimé de 50 mg de riprétinib est de 216,32 \$. Son coût d'acquisition par période de 30 jours est de 19 469 \$.
- Une analyse coût-utilité comparant le riprétinib aux MSS disponibles a été retenue pour évaluer l'efficacité du traitement. Compte tenu des incertitudes relevées, 2 scénarios plausibles sont mis de l'avant par l'INESSS. Il en ressort que le RCUI moyen varierait de 189 044 à 419 235 \$/QALY gagné.
- Pour obtenir un RCUI de 50 000 ou de 100 000 \$/QALY gagné, il est nécessaire de présumer une réduction du PVG de 88 % et 56 %, respectivement, selon le scénario inférieur et de 96 % et 83 %, respectivement, selon le scénario supérieur.

Fardeau budgétaire

- L'impact budgétaire net de l'inscription du riprétinib est d'environ 1,8 M\$ et concerne le traitement de 13 patients au cours des 3 années suivant son inscription.
- Il est à noter que le riprétinib est actuellement remboursé *par* la mesure du patient d'exception de la RAMQ. En tenant compte de ce remboursement, l'impact net serait nul.

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

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire Qinlock^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (TSGI) localement avancées non résecables ou métastatiques qui ont progressé malgré l'administration d'un traitement par l'imatinib, le sunitinib et le régorafenib.

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

Motifs de la position unanime

- Les membres considèrent que le riprétinib entraîne des bénéfices cliniquement significatifs, par rapport au placebo, sur la survie sans progression et la survie globale, bien que pour ce dernier, les résultats ne soient pas statistiquement significatifs en raison de la séquence hiérarchisée. Le gain de survie est d'autant plus probable en raison du pourcentage élevé de patients du groupe placebo qui ont reçu le riprétinib à la progression de la maladie.
- Le profil d'innocuité du riprétinib est jugé acceptable.
- Les membres sont d'avis que le riprétinib répond aux principaux besoins de santé des patients atteints de TSGI en 4^e intention de traitement, considérant les bénéfices cliniques qu'il entraîne et sa bonne tolérabilité.
- Comparativement aux meilleurs soins de soutien, le ratio coût-utilité incrémental du riprétinib est jugé très élevé, ce qui en fait une option non efficiente. Pour obtenir un RCUI acceptable, une importante réduction du prix de vente garanti est attendue.
- Bien que l'impact budgétaire net puisse paraître élevé pour un faible nombre de patients, les membres remarquent que le riprétinib est déjà remboursé pour cette indication par le biais de la mesure du patient d'exception de la RAMQ. De fait, ils constatent que ces coûts additionnels futurs seraient probablement nuls.

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Ahmed M.** Recent advances in the management of gastrointestinal stromal tumor. World journal of clinical cases 2020;8(15):3142-55.
- **American Society of Clinical Oncology (ASCO).** Gastrointestinal Stromal Tumor - GIST: Statistics. 2022. Disponible à : <https://www.cancer.net/cancer-types/gastrointestinal-stromal-tumor-gist/> (consulté en avril 2022).
- **Blay JY, Serrano C, Heinrich MC, et coll.** Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet Oncology 2020;21(7):923–34.
- **Casali PG, Blay JY, Abecassis N, et coll.** Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2022;33(1):20-33.

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).

- **Deciphera Pharmaceuticals, LLC (Deciphera)**. Monographie de produit Qinlock^{MC}. Waltham, MA 02451, États-Unis; Août 2021
- **Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et coll.** Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013;381(9863):295-302.
- **Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et coll.** Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002;347(7):472-80.
- **Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, et coll.** Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368(9544):1329-38.
- **Gheorghe G, Bacalbasa N, Ceobanu G, et coll.** Gastrointestinal Stromal Tumors-A Mini Review. *Journal of personalized medicine* 2021;11(8):694.
- **Guertin JR, Feeny D, et Tarride JE.** Age-and sex-specific Canadian utility norms, based on the 2013–2014 Canadian Community Health Survey. *Cmaj* 2018;190.6:E155-E161.
- **Heinrich MC, George S, Zalcborg JR, et coll.** Quality of life (QoL) and self-reported function with ripretinib in ≥4th-line therapy for patients with gastrointestinal stromal tumors (GIST): Analyses from INVICTUS. *Journal of Clinical Oncology* 2020;38(15_suppl):11535-35.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**. Avis transmis au ministre. Québec. Qc: INESSS;2018. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Septembre_2018/Stivarga_2018_08.pdf
- **Mehren MV, Heinrich M, George S, et coll.** Ripretinib as ≥4th-line treatment in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour (GIST): Long-term update from the phase 3 INVICTUS study. Affiche présentée au congrès annuel de l'European Society for Medical Oncology (ESMO), 16 au 21 septembre 2021. Disponible à : https://www.deciphera.com/sites/default/files/publication-files/ESMO%202021%20INVICTUS%20Update%20Poster_FINAL.pdf
- **Nishida T, Yoshinaga S, Takahashi T, et coll.** Recent Progress and Challenges in the Diagnosis and Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Cancers (Basel)* 2021;13(13).
- **Parab TM, DeRogatis MJ, Boaz AM, et coll.** Gastrointestinal stromal tumors: a comprehensive review. *J Gastrointest Oncol* 2019;10(1):144-54.
- **Poole CD, Connolly MP, Chang J, et coll.** Health utility of patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) after failure of imatinib and sunitinib: findings from GRID, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of regorafenib versus placebo. *Gastric Cancer* 2015;18(3):627-34.
- **Rammohan A, Sathyanesan J, Rajendran K, et coll.** A gist of gastrointestinal stromal tumors: A review. *World J Gastrointest Oncol* 2013;5(6):102-12.
- **Sugiyama Y, Sasaki M, Kouyama M, et coll.** Current treatment strategies and future perspectives for gastrointestinal stromal tumors. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2022;13(1):15-33.
- **Verweij J, Casali PG, Zalcborg J, et coll.** Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004;364(9440):1127-34.
- **Zalcborg JR.** Ripretinib for the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor. *Therap Adv Gastroenterol* 2021;14:17562848211008177.

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).