

BAVENCIO^{MC} – Carcinome à cellules de Merkel métastatique

Avis transmis au ministre en mai 2018

Marque de commerce : Bavencio

Dénomination commune : Avelumab

Fabricant : Serono

Forme : Solution injectable intraveineuse

Teneur : 20 mg/ml (10 ml)

Avis de refus d'inscription à la Liste Établissements – Médicament d'exception – À moins que certaines conditions soient respectées

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Bavencio^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du carcinome à cellules de Merkel métastatique (CCMm), à moins que la condition suivante soit respectée. Le cas échéant, une indication reconnue est proposée.

Condition

- Atténuation du fardeau économique visant à rendre le coût de Bavencio^{MC} acceptable.

Indication reconnue

- ◆ en monothérapie, pour le traitement du carcinome à cellules de Merkel métastatique chez les personnes :
 - qui ont déjà reçu au moins une chimiothérapie en stade métastatique;
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie selon les critères iRECIST, confirmée par imagerie.

À l'intention du public

Bavencio^{MC} est utilisé pour traiter le carcinome à cellules de Merkel métastatique. Cette maladie est rare et grave. Malheureusement, il n'existe aucun traitement permettant de guérir ce type de cancer. À ce stade de la maladie, la majorité des patients reçoivent les meilleurs soins de soutien. Pour ceux qui peuvent tolérer un traitement actif contre la maladie, des chimiothérapies peuvent être

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

administrées. Malheureusement, l'efficacité de ces dernières n'est pas démontrée dans ce cancer et elles entraînent beaucoup d'effets indésirables graves. Aucun traitement pharmacologique n'est approuvé au Canada chez les patients ayant reçu une thérapie préalable pour ce cancer, mis à part Bavencio^{MC}.

Les résultats d'une seule étude non comparative montrent que Bavencio^{MC} entraîne une régression du cancer chez environ un tiers des patients. Cette réponse est rapide et durable. Toutefois, sans comparateur, il est difficile d'apprécier l'ampleur de l'effet en comparaison des options thérapeutiques disponibles. En raison de la rareté du carcinome à cellules de Merkel et du besoin de santé très important pour les patients atteints de ce cancer, l'INESSS accepte des données de plus faible niveau de preuve pour l'évaluation de ce dossier. Ainsi, Bavencio^{MC} représente une option de traitement intéressante pour cette maladie.

Le coût de traitement avec Bavencio^{MC} est très élevé. Étant donné que les bénéfices qu'il apporte ne peuvent être adéquatement quantifiés par rapport aux traitements administrés dans la pratique clinique, le rapport entre son coût et son efficacité (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie) n'a pu être évalué. Par ailleurs, l'INESSS estime que, durant les trois prochaines années, son inscription entraînerait des dépenses d'environ 2,6 millions de dollars pour les établissements de santé.

Bien que cette maladie ne puisse pas être guérie chez ces patients, l'INESSS est conscient de l'importance, pour ces derniers et leurs proches, de voir leur tumeur régresser le plus longtemps possible. Malheureusement, dans un contexte de ressources limitées, l'Institut doit formuler des recommandations pour que ces ressources soient investies de façon responsable dans l'ensemble du système de santé. Dans ce cas, puisque le coût de Bavencio^{MC} est très élevé, l'INESSS recommande au ministre de ne pas l'inscrire, à moins que le fabricant aide à réduire le fardeau économique sur le système de santé.

Évaluation

L'appréciation de la valeur thérapeutique a été effectuée par les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) en collaboration avec les membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), composé d'hématologues et oncologues médicaux, de radio-oncologues, de chirurgiens et de pharmaciens spécialisés en oncologie. En ce qui a trait aux autres critères prévus par la loi, les membres du CEPO ont été consultés à propos des hypothèses cliniques intégrées à l'analyse pharmacoéconomique, ainsi qu'au sujet des aspects éthiques et sociétaux, en vue d'une recommandation par le CSEMI.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'avelumab est un anticorps IgG1 monoclonal entièrement humain dirigé contre le ligand du récepteur *Programmed Death 1* (PD-1), PD-L1. En ciblant le PD-L1, l'avelumab inhiberait l'interaction avec son récepteur et rétablirait l'activité des lymphocytes T ainsi que la réponse immunitaire. Il est administré par voie intraveineuse et est indiqué pour « le traitement du carcinome à cellules de Merkel (CCM) métastatique chez les adultes précédemment traités ». Santé Canada a émis un avis de conformité

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

conditionnel dans l'attente des résultats de l'étude effectuée en première intention de traitement, ainsi que de la présentation d'un test des épreuves des anticorps neutralisants d'avelumab. Il s'agit de la première évaluation de Bavencio^{MC} par l'INESSS pour cette indication, celle-ci ayant commencé avant l'octroi de l'avis de conformité.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le CCM est un cancer de la peau rare et agressif, associé à l'exposition chronique aux rayons ultraviolets et au polyomavirus de Merkel. Selon Santé Canada, il y a approximativement 250 à 300 nouveaux cas par année au Canada et environ 15 à 18 patients présenteraient une maladie métastatique. La survie globale à cinq ans est de 14 % pour les carcinomes métastatiques (Harms 2016).

Il n'existe pas de traitement standard pour le CCMm et les traitements disponibles sont limités. Actuellement, les options thérapeutiques sont des chimiothérapies, soit l'étoposide en association avec une platine (cisplatine ou carboplatine), l'association cyclophosphamide/doxorubicine/vincristine (protocole CAV) et le topotécan. Peu de données de qualité appuient l'utilisation de ces traitements et aucun d'entre eux n'est homologué par Santé Canada pour traiter cette condition. De plus, l'efficacité de ces chimiothérapies est incertaine et elles entraînent des effets indésirables très importants. En deuxième intention de traitement ou plus, la majorité des patients reçoivent les meilleurs soins de soutien. Pour ceux qui peuvent recevoir de la chimiothérapie, le protocole CAV et le topotécan sont principalement administrés.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude JAVELIN Merkel 200 (Kaufman 2016 et janvier 2018), complétée par une affiche (D'Angelo 2018), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Une analyse exploratoire des données de qualité de vie (Kaufman février 2018) ainsi qu'une comparaison naïve, non publiée, entre les chimiothérapies de deuxième intention et l'avelumab ont aussi été appréciées.

L'étude JAVELIN Merkel 200 est un essai de phase II, à devis ouvert, multicentrique et non comparatif. Elle porte notamment chez des patients préalablement traités (partie A). Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'avelumab chez 88 adultes atteints d'un CCMm. Ceux-ci devaient avoir reçu au moins une chimiothérapie et présenter un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 ou 1. L'avelumab était administré par voie intraveineuse à raison d'une dose de 10 mg/kg toutes les deux semaines, et ce, jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'effets indésirables inacceptables. Les sujets qui ont eu une progression pouvaient poursuivre le traitement s'il n'y avait pas de détérioration clinique significative. Le paramètre d'évaluation principal est la meilleure réponse globale évaluée par un comité indépendant. Les principaux résultats, obtenus chez la population en intention de traiter ayant reçu au moins une dose d'avelumab, sont présentés au tableau suivant.

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

Principaux résultats d'efficacité de l'analyse primaire de l'étude JAVELIN Merkel 200 (Kaufman 2016)

Paramètre d'efficacité	Avelumab (n = 88)
Meilleure réponse globale selon un comité indépendant ^a	
Réponse complète	9,1 %
Réponse partielle	22,7 %
Maladie stable	10,2 %
Maladie progressive	36,4 %
Réponse non complète/Maladie non progressive	1,1 %
Non évaluable ^b	20,5 %
Taux de réponse objective selon un comité indépendant ^c	31,8 % (IC95,9 % : 21,9 % à 43,1 %)
Taux de réponse durable à 6 mois ^d	29,1 %
Durée médiane de la réponse	Non atteinte (IC95 % : 8,3 % à n.e.)
Taux de survie sans progression à 6 mois ^e	40 % (IC95 % : 29 % à 50 %)
Taux de survie globale à 6 mois ^e	69 % (IC95 % : 58 % à 78 %)

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; IC95,9 % : Intervalle de confiance à 95,9 %; n.e. : Non estimable.

a Selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) version 1.1 (Eisenhauer 2009).

b Pourcentage de patients dont la réponse n'était pas évaluable. Cela englobe notamment les patients chez qui le comité indépendant n'avait décelé aucune lésion au départ (n = 4) et les patients chez qui des lésions avaient été décelées au départ, mais qui n'avaient pas fait l'objet d'autres évaluations (n = 10).

c Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation RECIST version 1.1 (Eisenhauer).

d Il s'agit d'une analyse post-hoc, dont le taux de réponse durable est défini comme étant le taux de réponse objective multiplié par la proportion estimée de réponses dont la durée est de 6 mois ou plus.

e Résultats estimés à partir d'une courbe de Kaplan-Meier.

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

- Cette étude est d'un faible niveau de preuve : phase II, sans traitement comparateur et à devis ouvert.
- Elle comprend un petit nombre de patients. Toutefois, cela est jugé acceptable dans le contexte de cette maladie rare.
- Selon les experts, un essai comparatif aurait été difficilement réalisable, en raison, notamment, de la rareté de ce cancer ainsi que de l'absence de traitement standard et efficace en deuxième intention de traitement.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci ont un âge médian de 72,5 ans et sont majoritairement des hommes (74 %). Les patients avaient un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 (56 %) ou 1 (44 %). Le site primaire du carcinome est principalement la peau (76 %) et plus de la moitié des patients avaient une maladie viscérale à l'entrée dans l'étude. Le PD-L1 était exprimé chez 66 % des patients. Plus de 50 % des sujets n'avaient reçu qu'un traitement et 41 % avaient reçu deux traitements ou plus. Les principales chimiothérapies reçues étaient l'étoposide (75 %), le carboplatine (55,7 %) et le cisplatine (30,7 %).
- La population étudiée est représentative de celle qui serait traitée au Québec à ce stade de la maladie.

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

- La meilleure réponse globale évaluée par le comité indépendant est un paramètre d'évaluation principal jugé acceptable. En effet, puisqu'il y a peu de patients qui peuvent être recrutés, il est difficile d'avoir une puissance statistique adéquate pour effectuer une étude randomisée contrôlée qui évalue la survie sans progression et la survie globale comme principaux paramètres.
- L'évaluation de la réponse objective a été faite selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST). Toutefois, ils ne sont pas spécifiques à l'immunothérapie et peuvent sous-estimer la réponse de ce type de traitement. Une analyse exploratoire a été faite selon les critères *immune-related response criteria* (irRC) par les investigateurs, ce qui est jugé pertinent.

Les résultats obtenus après un suivi médian de 10,4 mois indiquent que l'avelumab entraîne une réponse tumorale objective chez 31,8 % des patients. Il est à noter que chez 18 patients (20,5 %) de la cohorte, la réponse n'a pu être évaluée. Cela a pu avoir un impact sur le taux de réponse observé. Une analyse exploratoire révèle une concordance entre le taux de réponse observé par les investigateurs (31,8 %) et celui du comité indépendant. Le taux de réponse obtenu à partir des critères irRC corrobore (34,1 %) aussi ce résultat. La réponse, complète ou partielle, a été constatée chez la majorité des patients au moment de la première évaluation, à la semaine 7. Cette réponse était toujours présente chez ces patients au moment de l'analyse primaire. Les réponses sont donc considérées comme durables. Le taux de survie sans progression estimé à 6 mois est de 40 %. La courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression semble atteindre un plateau à environ 10 mois, probablement en raison des réponses durables. Le taux de survie globale estimé à 6 mois est de 69 %. Toutefois, les résultats de la survie sans progression et de la survie globale sont immatures. De plus, notons qu'en absence de comparateur, il est difficile d'apprécier l'ampleur de l'effet de l'avelumab comparativement aux options thérapeutiques disponibles, ce qui limite l'interprétation de l'ensemble de ces résultats.

En ce qui a trait à l'innocuité, la majorité des patients ont eu des effets indésirables de tous grades (70 %); les plus fréquemment rapportés sont la fatigue (24 %), la diarrhée (9 %), les nausées (9 %), l'asthénie (8 %) et l'éruption cutanée (7 %). Malgré une prémédication comprenant un antihistaminique et de l'acétaminophène, 17 % des patients ont eu une réaction liée à la perfusion, de grade 1 ou 2. Les effets indésirables à médiation immunitaire sont rapportés chez 6,8 % des patients. Ainsi, la toxicité de l'avelumab est notable, mais les effets indésirables peuvent être pris en charge afin d'en réduire la fréquence et la gravité.

Quant à la qualité de vie, une analyse exploratoire préplanifiée à 12 mois a été appréciée (Kaufman février 2018). Les questionnaires utilisés sont le *Functional assessment of cancer therapy - melanoma* (FACT-M) et l'*EuroQol-5 Dimension* (EQ-5D). Bien qu'il n'existe pas de questionnaire spécifique au CCM, l'utilisation du questionnaire FACT-M est considérée comme adéquate. Dans l'ensemble, les résultats semblent montrer une amélioration de la qualité de vie dans le temps. Par contre, en raison de la nature exploratoire de cette analyse, l'absence de comparateur et le faible nombre de patients, ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

Des mises à jour de l'étude JAVELIN Merkel 200 ont été effectuées, soit à 12 mois et à 18 mois de suivi du dernier patient recruté (Kaufman janvier 2018, D'Angelo). Les résultats de ces mises à jour corroborent ceux de l'analyse primaire. Les résultats à 18 mois, après un suivi médian de 23 mois, indiquent que l'avelumab entraîne une réponse tumorale objective chez 33 % des patients. Deux

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

réponses complètes supplémentaires ont été notées par rapport à l'analyse primaire. La durée médiane de la réponse est toujours non atteinte, avec une durée maximale de 24,9 mois. Les résultats de la survie sans progression et de la survie globale demeurent immatures, avec des taux estimés à 18 mois de 29 % et de 40 %, respectivement. Selon la courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression, l'efficacité semble se maintenir dans le temps chez certains patients. Les effets indésirables rapportés sont semblables à ceux de l'analyse primaire.

Comparaison de l'avelumab avec les chimiothérapies

Aucune étude ne compare directement l'efficacité et l'innocuité de l'avelumab à celles des chimiothérapies pour le traitement de deuxième intention ou plus du CCMm. Afin de soutenir l'analyse pharmacoeconomique, le fabricant a réalisé une comparaison indirecte de ces traitements. L'étude utilisée pour documenter l'efficacité des chimiothérapies est l'étude rétrospective 100070-Obs001 (Cowey 2017, Becker 2017). Les résultats semblent montrer une réponse plus durable avec l'avelumab qu'avec les chimiothérapies de deuxième intention. Toutefois, cette comparaison naïve comporte plusieurs limites. L'essai 100070-Obs001 repose sur un devis rétrospectif et inclut un faible nombre de sujets. Comme les caractéristiques de base sont peu détaillées, il est difficile d'affirmer que la population de cet essai est comparable à celle de la partie A de l'étude JAVELIN Merkel 200. Ainsi, les résultats d'efficacité de la comparaison naïve sont empreints d'une grande incertitude. La comparaison du profil d'innocuité de l'avelumab par rapport à celui des chimiothérapies n'a pas fait l'objet de l'analyse soumise. Cependant, selon les experts, l'avelumab semble avoir un profil d'innocuité plus favorable que celui des chimiothérapies.

Besoin de santé

Le pronostic des patients atteints d'un CCMm est sombre. Actuellement, il n'existe pas de traitement standard. Les chimiothérapies administrées à ce stade de la maladie ont une efficacité limitée et le rapport des risques et des bénéfices est souvent défavorable. L'avelumab constitue une nouvelle option de traitement du CCMm en deuxième intention ou plus qui répondrait à un besoin de santé très important. Cependant, il ne faut pas oublier qu'il s'agit d'un traitement à visée palliative.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO qui se sont prévalus de leur droit de vote sont majoritairement d'avis que l'avelumab satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement des personnes atteintes d'un CCMm qui ont été précédemment traitées par chimiothérapie.

Motifs de la position majoritaire

- Bien que les données sur l'avelumab proviennent d'une étude non comparative de faible niveau de preuve, une étude avec un traitement comparateur serait difficilement réalisable, en raison notamment de la rareté du CCMm ainsi que de l'absence de traitement standard et efficace en deuxième intention.
- Le taux de réponse objective est de 33 %, ce qui est jugé notable à ce stade de la maladie, d'autant plus que cette réponse survient rapidement et est durable (médiane non atteinte après 23 mois de suivi).
- Les effets indésirables de l'avelumab sont non négligeables, mais ils apparaissent moindres que ceux des chimiothérapies administrées à ce stade de la maladie.

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

- L'avelumab représente une nouvelle option thérapeutique pour les patients atteints d'un CCMm et pourrait combler le besoin de santé important.

Motifs de la position minoritaire

- Les résultats proviennent d'une étude dont le niveau de preuve est faible et le risque de biais est très important : phase II, pas de groupe de comparaison, petit nombre de sujets.
- Bien que les patients traités avec l'avelumab semblent avoir une réponse rapide et durable, il est difficile d'apprécier l'ampleur de cette réponse, compte tenu de l'absence de comparateur.
- Il y a une grande incertitude quant à la survie sans progression et la survie globale des patients traités avec l'avelumab, ainsi qu'à l'efficacité de ce médicament par rapport aux chimiothérapies.

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

Le prix soumis d'une fiole contenant 200 mg d'avelumab est de ■■■ \$. Le coût par cycle de 21 jours de traitement, à la dose recommandée de 10 mg/kg au jour 1 toutes les deux semaines, est de ■■■ \$. Ce coût est supérieur à celui du protocole CAV (115 \$) et à celui du topotécan (445 \$). Tous ces coûts sont calculés pour une personne d'un poids de 70 kg ou d'une surface corporelle de 1,73 m² et les pertes en médicament sont considérées selon leur durée de stabilité.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental de l'avelumab comparativement à des chimiothérapies ou aux meilleurs soins de soutien, pour le traitement du CCMm chez les adultes précédemment traités. Cette analyse :

- se base sur un modèle de survie cloisonnée à trois états de santé, soit la survie sans progression, la progression de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 15 ans, représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité des patients;
- s'appuie sur les données d'efficacité et d'innocuité de la partie A de l'étude JAVELIN Merkel 200 pour l'avelumab ainsi que celles de l'étude 100070-Obs001 et de la documentation scientifique pour les chimiothérapies. Il a été supposé que l'efficacité des meilleurs soins de soutien serait semblable à celle des chimiothérapies, compte tenu de leur efficacité limitée. Les données de survie sans progression et de survie globale de l'avelumab sont extrapolées à partir de fonctions splines (*spline model*) tandis que celles des chimiothérapies le sont à partir de distributions paramétriques;
- inclut des valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie obtenues par le questionnaire EQ-5D, tirées de la partie A de l'étude JAVELIN Merkel 200;
- est réalisée selon une perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts des médicaments et de leur administration, du suivi médical, de la prise en charge des effets indésirables, des soins de fin de vie ainsi que ceux des pertes de productivité.

Son ratio coût-utilité incrémental par rapport aux chimiothérapies et aux meilleurs soins de soutien s'établit à ■■■ \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY) et à ■■■ \$/QALY gagné, respectivement. Cela repose sur un gain moyen non actualisé de survie globale de ■■■ années, lequel n'est pas appuyé par des données probantes.

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

Selon l'INESSS, bien que la qualité méthodologique de cette analyse pharmacoéconomique soit adéquate, l'interprétation des résultats est jugée hasardeuse. De fait, il ne peut évaluer adéquatement l'efficacité de l'avelumab, en raison de la faiblesse des intrants cliniques suivants :

- Gain de survie globale : Les résultats de la comparaison naïve suggèrent que l'avelumab procurerait un avantage sur la durabilité de la réponse par rapport aux chimiothérapies. Toutefois, compte tenu de ses limites mentionnées précédemment, les résultats qui découlent de cette comparaison doivent être interprétés avec prudence. De surcroît, puisque les données disponibles ne permettent pas d'établir une corrélation entre cet avantage et un bénéfice sur la survie globale, toute ampleur de gain en survie pour l'avelumab demeure hypothétique.
- Survie globale des patients qui ne reçoivent pas l'avelumab : Bien que le pronostic des patients soit sombre, il semble que la courbe de survie globale modélisée à l'aide des données de l'étude 100070-Obs001 soit pessimiste : tous les sujets sont décédés à ■ mois. Or, selon les experts, il y a une hétérogénéité dans l'évolution de la maladie et certains patients pourraient vivre au-delà d'un an, pour décéder dans la deuxième année. L'INESSS déplore ainsi le manque de données fiables sur la survie chez cette population.

L'INESSS s'est toutefois servi du modèle pharmacoéconomique pour produire des scénarios exploratoires qui tiennent compte de l'incertitude entourant l'effet de l'avelumab sur la survie globale, soit l'élément qui a le plus d'influence sur le ratio coût-utilité incrémental. Il a notamment modifié la durée de traitement qui repose exclusivement sur la courbe du temps jusqu'à l'abandon du traitement. De plus, il a réduit l'horizon temporel à 7 ans, étant donné l'évolution agressive de la maladie et l'incertitude quant à l'efficacité à long terme de l'avelumab. Les scénarios étudiés sont les suivants :

- De l'avis des experts consultés, il est possible qu'un gain en survie globale soit observé avec l'usage de l'avelumab, comparativement aux options disponibles. Toutefois, son ampleur n'est pas quantifiée par des données probantes. En considérant le gain moyen de survie globale le plus conservateur généré par le modèle, mais qui demeure élevé (14 mois), le ratio coût-utilité incrémental de l'avelumab serait de 153 079 \$/QALY gagné comparativement aux chimiothérapies et de 172 622 \$/QALY gagné comparativement aux meilleurs soins de soutien. Notons que le ratio pourrait être beaucoup plus élevé en considérant des bénéfices moins importants sur la survie globale.
- Puisque la corrélation entre la durabilité de la réponse et l'accroissement de la survie globale n'a pas été établie, un scénario conservateur où aucun gain de survie globale n'est généré est considéré. Le ratio coût-utilité incrémental atteint alors 1,2 M\$/QALY gagné comparativement aux chimiothérapies et 2,1 M\$/QALY gagné comparativement aux meilleurs soins de soutien.

Sur la base de ces analyses exploratoires, l'avelumab ne serait pas une option thérapeutique efficace comparativement aux chimiothérapies et aux meilleurs soins de soutien. Toutefois, il est important de rappeler que les ratios estimés constituent des mesures imparfaites de l'efficacité et qu'en l'absence de meilleures données cliniques, l'INESSS ne peut pas apprécier adéquatement cet aspect pour l'avelumab dans le traitement du CCMm chez les adultes précédemment traités. Notons que le coût de traitement avec l'avelumab peut être important. En se basant sur la durée moyenne de traitement (13 mois) observée dans le modèle pharmacoéconomique, sur un horizon temporel de 7 ans, son coût moyen par patient serait de ■ \$ pour une personne de 70 kg.

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

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant, visant le remboursement de l'avelumab pour le traitement du CCMm chez les adultes précédemment traités. 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 de nouveaux cas de carcinome à cellules de Merkel	67	67
Proportion de patients diagnostiqués à un stade métastatique	■ %	6 %
Proportion de patients diagnostiqués aux stades I à III qui progressent à un stade métastatique	Stade I : ■ %, Stade II : ■ %, Stade III : ■ %	Stade I : 13 %, Stade II : 25 %, Stade III : 29 %
Proportion de patients actuellement traités par une chimiothérapie de première intention ^a	■ %	68 %
Proportion de patients actuellement traités par chimiothérapie de deuxième intention ^b	■ %	30 %
Nombre total de personnes à traiter (3 ans)	■, ■ et ■	9, 9 et 9
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de l'avelumab (3 ans)	■ %, ■ % et ■ %	100 %, 100 % et 100 %
Principale provenance de ces parts de marché	Protocole CAV	MSS et Protocole CAV
COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût moyen par personne traitée à l'avelumab	■ \$	117 722 \$ ^c

MSS : Meilleurs soins de soutien; Protocole CAV : Association cyclophosphamide/doxorubicine/vincristine; s.o. : Sans objet.

a Dans le scénario où l'avelumab est inscrit, la proportion de patients qui recevraient une chimiothérapie de première intention serait plus tôt de ■ % pour le fabricant et de 80 % pour l'INESSS.

b Dans le scénario où l'avelumab est inscrit, la proportion de patients qui recevraient une chimiothérapie de deuxième intention serait plus tôt de ■ % pour le fabricant et de 58 % pour l'INESSS.

c Ce coût est étalé sur trois ans.

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de ■ patients, un impact budgétaire net sur 3 ans de ■ \$ est estimé sur le budget des établissements.

Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Il a toutefois modifié un ensemble de valeurs, dont le coût moyen par personne traitée à l'avelumab. Ce coût a été estimé à l'aide de la courbe du temps jusqu'à l'abandon du traitement provenant du modèle pharmacoéconomique, sur un horizon temporel de trois ans. Le fabricant l'a plutôt estimé à l'aide de la même courbe jusqu'à deux ans, en plus de considérer d'autres hypothèses sur la durée de traitement après deux ans.

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

Impacts budgétaires de l'inscription de Bavencio^{MC} à la Liste des médicaments - Établissements pour le traitement du carcinome à cellules de Merkel métastatique chez les personnes précédemment traitées (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	621 680 \$	877 889 \$	1 059 488 \$	2 559 057 \$
Nombre de personnes	9	11	13	27 ^a
IMPACT NET				
Établissements	619 631 \$	875 833 \$	1 057 418 \$	2 552 882 \$
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^b			1 985 688 \$
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^c			3 403 749 \$

- a Le nombre total de personnes est basé 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 incidence plus faible de la maladie (51 cas par année).
- c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une plus grande proportion de patients atteints de maladie métastatique (16 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 2,6 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements durant les trois premières années suivant l'inscription de l'avelumab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 27 patients seraient traités au cours de ces années.

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

L'inscription de l'avelumab, dont le coût de traitement individuel est élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 850 961 \$ pour le traitement de 11 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'inscription du médicament. Les établissements ont l'obligation d'atteindre l'équilibre budgétaire. L'ajout de nouveaux médicaments à la *Liste des médicaments – Établissements* leur impose un fardeau économique qui devient de plus en plus difficile à gérer.

Coût d'opportunité lié à l'inscription de l'avelumab – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 850 961 \$

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement du carcinome à cellules de Merkel métastatique	77 360 \$ en coût additionnel moyen par patient	11 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures pour des soins infirmiers à domicile	69 \$/heure	12 333 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	61 418 \$/place	14 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	68 000 \$/lit	13 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	228 \$/jour	3 732 jours

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

Perspective du patient

Les éléments mentionnés dans la perspective du patient proviennent d'une lettre reçue d'un groupe de patients au cours de l'évaluation.

Les personnes atteintes d'un CCMm sont confrontées à un pronostic sombre. Par conséquent, dans ce contexte, l'accès à une thérapie qui entraîne une régression du cancer est jugé très important. Ces patients indiquent que la maladie cause notamment de la fatigue et une perte de poids ainsi que des cicatrices importantes et un défigurement pour certains. Tous ces symptômes contribuent à la détérioration de leur qualité de vie. Les personnes atteintes mentionnent également que les incertitudes quant à l'avenir et à l'accessibilité à de nouveaux médicaments engendrent fréquemment stress, anxiété et dépression, sans compter les répercussions sur leur vie familiale. À cet égard, l'effet de cette maladie sur leur vie familiale et sur leurs relations interpersonnelles est négatif. Les patients rapportent que les chimiothérapies administrées à ce stade de la maladie entraînent une perte de cheveux, une perte d'appétit ainsi que des nausées et des vomissements. Les risques liés à ces chimiothérapies sont plus importants que les bénéfiques. Les patients se disent toutefois prêts à tolérer certains effets indésirables pour faire régresser la maladie, la maîtriser ou, du moins, freiner ou ralentir son évolution, diminuer les symptômes associés et prolonger la vie. Chez les patients ayant reçu l'avelumab, tous mentionnent que les effets indésirables du médicament pouvaient être pris en charge et que ceux-ci n'affectaient pas leur qualité de vie. L'avelumab correspondrait donc aux attentes des patients.

Perspective du clinicien

Il n'y a pas de thérapie standard en deuxième intention de traitement du CCMm. Bien que quelques options thérapeutiques soient disponibles lorsqu'un patient atteint de cette maladie subit un échec à une chimiothérapie, il y a un manque de données probantes appuyant leur utilisation. Notons qu'aucune chimiothérapie prescrite à ce stade de la maladie n'a été homologuée par Santé Canada pour cette indication. L'avelumab constituerait donc une nouvelle option thérapeutique. L'appréciation de l'efficacité et de l'innocuité de cette thérapie repose sur des données de faible niveau de preuve. L'ampleur du bénéfice de ce médicament est incertaine. Toutefois, la toxicité de l'avelumab, bien qu'elle soit notable, semble favorable comparativement aux chimiothérapies. Malgré la grande incertitude entourant les bénéfices de l'avelumab, les cliniciens sont d'avis que ce médicament répond à un besoin clinique important.

L'absence de remboursement d'un médicament dont la valeur thérapeutique est reconnue place les cliniciens dans une position difficile des points de vue juridique, éthique et déontologique. L'évolution de ces concepts conduit en effet à conclure que le respect des principes du consentement éclairé oblige le médecin à divulguer à son patient les diverses options de traitement appropriées. Les médecins estiment qu'ils ne satisferaient pas les exigences d'un consentement éclairé s'ils ne dévoilaient pas l'existence d'une option qui n'est pas inscrite sur la *Liste des médicaments – Établissements*. Le médecin doit donc exposer les motifs de la décision ministérielle. Les cliniciens sont également conscients des problèmes d'allocation des ressources. Ils témoignent d'une grande préoccupation quant au fardeau financier que l'inscription de ces médicaments sur la liste imposerait aux établissements de santé.

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

Perspective du citoyen

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

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

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

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

L'INESSS estime qu'il est crucial, lorsqu'il évalue l'opportunité d'inscrire un médicament dans la perspective du citoyen, d'apprécier le coût d'opportunité d'une nouvelle stratégie thérapeutique et le

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

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

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis qu'il n'est pas raisonnable d'inscrire Bavencio^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement des patients atteints d'un CCMm et préalablement traités par au moins une chimiothérapie, à moins que ce produit fasse l'objet d'une mesure d'atténuation du fardeau économique visant à rendre le coût acceptable. De plus, seule une indication reconnue s'avère un choix responsable.

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

Motifs de la position unanime

- Les résultats proviennent d'une étude dont le niveau de preuve est faible, mais une étude comparative aurait été difficilement réalisable.
- Environ le tiers des patients ont eu une régression de leur cancer.
- La réponse tumorale à l'avelumab chez les patients atteints du CCMm survient rapidement et est durable.
- Les effets indésirables de l'avelumab sont notables, mais ils apparaissent moindres que ceux des chimiothérapies administrées à ce stade de la maladie.
- L'avelumab pourrait combler un besoin de santé, jugé important, chez les personnes atteintes d'un CCMm qui ont reçu au moins une chimiothérapie.
- L'efficacité de l'avelumab n'a pu être évaluée adéquatement, compte tenu de la faiblesse des données cliniques comparatives. Toutefois, les résultats d'analyses exploratoires portent à croire qu'il ne serait pas une stratégie efficace comparativement aux chimiothérapies et aux meilleurs soins de soutien.
- Il s'agit d'un médicament coûteux et son usage engendrerait des coûts sur le budget des établissements de l'ordre de 2,6 M\$ au cours des trois premières années.
- À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, l'inscription de l'avelumab ne constituerait pas une décision responsable, juste et équitable à moins que le fardeau économique du traitement ne soit atténué.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Chaque réduction de 1 % du prix de l'avelumab diminue l'impact budgétaire net sur trois ans de 25 590 \$.

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Becker JC, Lorenz E, Ugurel S, et coll.** Evaluation of real-world treatment outcomes in patients with distant metastatic Merkel cell carcinoma following second-line chemotherapy in Europe. *Oncotarget* 2017;8(45):79731-41.
- **Cowey CL, Mahnke L, Espirito J, et coll.** Real-world treatment outcomes in patients with metastatic Merkel cell carcinoma treated with chemotherapy in the USA. *Future Oncol* 2017;13(19):1699-710.
- **D'Angelo SP, Russell J, Bhatia S, et coll.** 18-month efficacy and safety update from JAVELIN Merkel 200 part A: a phase 2 study of avelumab in metastatic Merkel cell carcinoma progressed on chemotherapy. Affiche présentée à l'American society of clinical oncology (ASCO)-SITC Clinical immune-oncology symposium; 25-27 janvier 2018, San Francisco, CA.
- **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et coll.** New response evaluation criteria in solid tumours : Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;228-47.
- **Harms KL, Healy MA, Nghiem P, et coll.** Analysis of prognostic factors from 9387 Merkel cell carcinoma cases forms the basis for the New 8th Edition AJCC Staging System. *Ann Surg Oncol* 2016;23(11):3564-71.
- **Heath M, Jaimes N, Lemos B, et coll.** Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:375-81.
- **Kaufman HL, Russell J, Hamid O, et coll.** Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(10):1374-85.
- **Kaufman HL, Russell JS, Hamid O, et coll.** Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after ≥ 1 year of follow-up: JAVELIN Merkel 200, a phase 2 clinical trial. *J Immunother Cancer* 2018;6(1):7.
- **Kaufman H, Hunger M, Hennessy M, et coll.** Non-progression with avelumab treatment associated with gains in quality of life in metastatic Merkel cell carcinoma. *Future Oncol* 2018;14(3):255-66.
- **Paulson KG, Iyer JG, Blom A, et coll.** Systematic immune suppression predicts diminished Merkel cell carcinoma-specific survival independent of stage. *J Invest Dermatol* 2013;133:642-46.

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

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