

AVIS AU MINISTRE

DE

**L'INSTITUT NATIONAL D'EXCELLENCE
EN SANTÉ ET EN SERVICES SOCIAUX**

AVIS TRANSMIS AU MINISTRE EN MAI 2021

**Date de transmission au ministre de la Santé et des Services sociaux :
10 mai 2021**

TABLE DES MATIÈRES

KEYTRUDA ^{MC}	4
CANCER COLORECTAL MÉTASTATIQUE.....	4
BEVACIZUMAB (ZIRABEV ^{MC} ET MVASI ^{MC}).....	32
PANITUMUMAB (VECTIBIX ^{MC})	32
VITRAKVI ^{MC}	35
TUMEURS SOLIDES PORTEUSES D'UNE FUSION D'UN GÈNE NTRK	35

Les recommandations émises par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux dans le présent avis font suite à des évaluations réalisées par le Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription ou la Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement, conformément à leurs mandats respectifs.

Annexe I : Tableau des avis de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux transmis au ministre le 10 mai 2021

Veillez prendre note qu'en vertu de la Loi sur l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (RLRQ., chapitre I-13.03), l'INESSS doit publier les avis et recommandations qu'il formule au ministre en vertu de l'article 5 de cette loi. Toutefois, l'INESSS est également soumis à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ., chapitre A-2.1). Conséquemment, certaines informations sont soustraites de la publication en conformité aux restrictions au droit d'accès. Ces dernières ont donc été caviardées en conformité avec la Loi.

Président

M. Roger Paquet, consultant

Membres

D^r Howard Bergman, directeur département de médecine familiale, Centre universitaire de santé McGill

D^r Luc Boileau, président-directeur général, Institut national d'excellence en santé et en services sociaux

M. Nicolas Fernandez, membre patient/usager

M^{me} Lucille Juneau, infirmière directrice adjointe du programme soutien à l'autonomie des personnes âgées – Centre d'excellence sur le vieillissement de Québec

M^{me} Michèle Laroche, gestionnaire retraité du réseau de la santé et des services sociaux

M^{me} Patricia Lefebvre, pharmacienne, directrice de la qualité, de la sécurité des patients et de la performance, Centre universitaire de santé McGill

M^{me} Pascale Lehoux, titulaire de la Chaire de l'Université de Montréal sur l'innovation responsable en santé

M. Jean Maher, comptable retraité, directeur général adjoint aux opérations Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

D^{re} Maryse Turcotte, directrice des services professionnels par intérim, CHU de Québec – Université Laval

M^{me} Helen-Maria Vasiliadis, professeure titulaire faculté de médecine et de science de la santé Université de Sherbrooke

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).

Présidente

D^e Sylviane Forget, gastroentérologue pédiatre – Hôpital de Montréal pour enfants – Centre universitaire de santé McGill

Vice-président

M. Luc Poirier, pharmacien d'établissement, CHU de Québec – Université Laval

Membres

D^r David Bloom, psychiatre, Institut universitaire en santé mentale Douglas, CIUSSS de l'Ouest-de-l'Île-de-Montréal, professeur adjoint, Faculté de médecine, Université McGill

D^r Jacques Bouchard, médecin de famille, CIUSSS de la Capitale-Nationale. Professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université Laval

M^{me} Justine Côté, pharmacienne, Hôpital de Montréal pour enfants – Centre universitaire de santé McGill

M. Martin Darveau, pharmacien, chef adjoint au département de pharmacie, services pharmaceutiques – CHU de Québec – Université Laval

M. Kristian Filion, professeur agrégé au Département de médecine et au Département d'épidémiologie, de biostatistique et de santé au travail – Université McGill

D^r Vincent Gaudreau, pneumologue et intensiviste, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Chargé d'enseignement clinique, Faculté de médecine, Université Laval

D^e Emily Gibson McDonald, interniste, professeure adjointe au Département de médecine, Centre universitaire de santé McGill – Université McGill

M^{me} Geneviève Giroux, pharmacienne en établissement de santé et pharmacienne communautaire

M^{me} Béatrice Godard, professeure titulaire, Département de médecine sociale et préventive, École de santé publique, Université de Montréal

M^e Thérèse Leroux, professeure titulaire, Centre de recherche en droit public, Faculté de droit, Université de Montréal

M. Yannick Mélançon Laître, infirmier praticien spécialisé en soins de première ligne, CISSS de Lanaudière, GMF Berthier St-Jacques

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).

D^r Jacques Morin, gériatre, chef du département de gériatrie, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus)

D^r Daniel Rizzo, médecin de famille, Médecin de la Capitale, Urgence CHU de Québec – Université Laval, professeur agrégé de médecine, Faculté de médecine, Université Laval

D^e Geneviève Soucy, microbiologiste médicale et infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus et Hôpital du Saint-Sacrement)

Membres citoyens

M^{me} Mélanie Gagnon

M. Claude Roy

Spécialité des autres experts consultés : anatomo-pathologie, chirurgie, génétique médicale, hématologie oncologique, pharmacie et radio-oncologie.

Les avis de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux portant sur l'inscription ou le refus d'inscrire des médicaments sur la *Liste des médicaments* du régime général ainsi que sur la *Liste des médicaments – Établissements* apparaissent à l'annexe I. Le présent rapport décrit les principaux dossiers évalués.

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).

KEYTRUDA^{MC}

Cancer colorectal métastatique

Avis transmis au ministre en mai 2021

Marque de commerce : Keytruda

Dénomination commune : Pembrolizumab

Fabricant : Merck

Forme : Solution pour perfusion intraveineuse

Teneur : 25 mg/ml (4 ml)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'ajouter une indication reconnue à Keytruda^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du cancer colorectal métastatique (CCRm), si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue

- ◆ en monothérapie, pour le traitement des personnes atteintes d'un cancer colorectal métastatique associé à une instabilité microsatellitaire élevée ou à une déficience du système de réparation des mésappariements, et dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

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

Un maximum de 35 cycles de pembrolizumab est autorisé.

Un retraitement par le pembrolizumab est autorisé chez les personnes :

- ayant présenté une réponse complète ou partielle, ou une stabilisation de la maladie, selon les critères iRECIST, au moment de l'arrêt du traitement après 35 cycles;
- ou

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).

ayant arrêté le traitement après avoir présenté une réponse complète, selon les critères iRECIST, après un minimum de 8 cycles de traitement comprenant au moins 2 cycles de traitement au-delà de la déclaration initiale de la réponse complète;
et

- dont le cancer a progressé après l'arrêt de ce traitement.

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, selon les critères iRECIST, confirmée par imagerie.

Il est à noter que le pembrolizumab n'est pas autorisé à la suite de l'échec d'un anticorps ciblant le PD-1 ou le PD-L1, si celui-ci a été administré pour le traitement d'un cancer colorectal.

Évaluation

L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription ([CSEMI](#)). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les aspects prévus à la Loi sur l'INESSS. Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences de l'inscription du médicament à la liste sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé. 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 pembrolizumab est un anticorps monoclonal, humanisé et sélectif, dirigé contre le récepteur de mort cellulaire programmée 1 (*Programmed death 1*, PD-1) afin de prévenir son interaction avec les ligands de mort cellulaire programmée 1 et 2 (*Programmed death-ligand 1* et 2, PD-L1 et PD-L2). Le PD-1 est exprimé à la surface des lymphocytes infiltrant la tumeur, alors que PD-L1 et PD-L2 sont exprimés à la surface des cellules cancéreuses et des cellules présentatrices d'antigènes. La liaison des ligands au récepteur PD-1 limite l'activité et la surveillance immunologique des lymphocytes T dans les tissus périphériques. En inhibant cette liaison, le pembrolizumab active les lymphocytes T cytotoxiques spécifiques à la tumeur dans le microenvironnement tumoral et réactive l'immunité antitumorale.

Le pembrolizumab s'administre par voie intraveineuse (I.V.) tous les 21 jours. Il est notamment indiqué pour le traitement du CCRm associé à une instabilité microsatellitaire élevée (IMS-E) ou à une déficience du système de réparation des mésappariements (dSRM) chez les personnes n'ayant jamais été traitées à

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).

ce stade de la maladie, ainsi que chez celles dont les tumeurs ont progressé après un traitement avec une fluoropyrimidine, de l'oxaliplatine et de l'irinotécan. Il s'agit de la première évaluation de Keytruda^{MC} par l'INESSS pour le traitement de ce cancer. L'évaluation pour le traitement de première intention a commencé avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada et a été réalisée dans le cadre d'un processus d'évaluation aligné avec Santé Canada et l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Au Canada, le cancer colorectal (CCR) représente la troisième forme de cancer la plus fréquemment diagnostiquée et la deuxième plus importante cause de décès par cancer. La Société canadienne du cancer estime qu'en 2020, 7 000 nouveaux cas de CCR ont été diagnostiqués au Québec et que 2 700 décès attribuables à ce cancer ont été enregistrés (Société canadienne du cancer 2020). Le pronostic des patients atteints d'un CCRm est sombre; leur survie relative à cinq ans est estimée à 12 % (Société canadienne du cancer 2021).

L'instabilité des microsatellites est un phénotype d'instabilité génétique causée par une déficience fonctionnelle des protéines du système de réparation des mésappariements, laquelle peut être d'origine héréditaire ou, le plus souvent, est acquise de manière sporadique (Collura 2019). Le CCR arborant ce phénotype touche principalement le côlon proximal et est caractérisé par une mauvaise différenciation des cellules ainsi qu'une abondance de lymphocytes infiltrant la tumeur. Il est observé dans 20 % des cas de CCR de stade II, 10 % des cas de stade III et moins de 5 % des cas de stade IV (Société canadienne du cancer 2021). L'influence de l'instabilité microsatellitaire sur la sensibilité à la chimiothérapie est incertaine dans le CCR.

Actuellement, il n'existe aucun traitement spécifique pour le CCRm IMS-E/dSRM; les patients présentant ce phénotype reçoivent les mêmes traitements que ceux présentant une faible instabilité des microsatellites. Le traitement initial consiste généralement en l'administration d'une chimiothérapie composée de fluorouracile (5-FU) et de leucovorine, en combinaison avec l'oxaliplatine (FOLFOX) ou l'irinotécan (FOLFIRI). D'autres protocoles de chimiothérapies, tels que le CAPOX (association de capécitabine et d'oxaliplatine) et le FOLFOXIRI (combinaison de 5-FU, de leucovorine, d'oxaliplatine et d'irinotécan), peuvent être quelques fois administrés selon la situation clinique. La chimiothérapie de première intention peut être combinée à un agent biologique ciblant le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), le bevacizumab, ou dans certaines conditions, au panitumumab, un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), le panitumumab. Les décisions concernant le choix des thérapies subséquentes dépendent principalement des traitements reçus en première intention. Ainsi, le FOLFIRI est généralement offert aux patients ayant initialement reçu le FOLFOX, et inversement. Le panitumumab et le cétuximab (un autre anticorps dirigé contre l'EGFR) sont remboursés en monothérapie pour le traitement de troisième intention du CCRm qui exprime l'EGFR et dont le gène *RAS* est non muté. Le trifluridine-tipiracil est réservé après un échec à toutes ces thérapies, à moins d'une contre-indication ou d'une intolérance sérieuse.

Besoin de santé

Le traitement du CCRm repose sur divers protocoles de chimiothérapies, lesquelles sont associées à des effets indésirables importants, notamment la fatigue, les nausées et les vomissements. Aucune option

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).

ciblant l'instabilité microsatellitaire n'est actuellement disponible. Le pronostic des patients atteints d'un CCRm est sombre, qu'ils présentent une IMS-E/dSRM ou non. Ainsi, il existe un besoin pour de nouvelles thérapies, bien tolérées, pouvant améliorer la qualité de vie et prolonger la survie des patients.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, les études KEYNOTE-177 (Andre 2020; Andre 2020 [présentation], Shiu 2021 [présentation]) et KEYNOTE-164 (Le 2020, Diaz 2020 [Affiche]) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a apprécié une comparaison indirecte non publiée.

Traitement de première intention

L'étude KEYNOTE-177 est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à devis ouvert, ayant pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du pembrolizumab comparativement à celles d'une chimiothérapie conventionnelle. Elle a été réalisée sur 307 adultes atteints d'un CCRm IMS-E/dSRM n'ayant jamais été traités à ce stade de la maladie et présentant un indice de performance selon l'ECOG de 0 ou 1. Les patients pouvaient avoir reçu une chimiothérapie adjuvante antérieure pour le CCR si celle-ci avait été complétée au moins six mois avant le début de l'étude. Les sujets ont été répartis en deux groupes pour recevoir par I.V. l'un des traitements suivants :

- Pembrolizumab à une dose de 200 mg administrée toutes les trois semaines;
- Un protocole de chimiothérapie, au choix des investigateurs, parmi les suivants :
 - FOLFOX6 modifié (oxaliplatine/leucovorine/5-FU), toutes les deux semaines;
 - FOLFOX6 modifié, en association avec le bevacizumab, toutes les deux semaines;
 - FOLFOX6 modifié toutes les deux semaines, en association avec le cétuximab toutes les semaines;
 - FOLFIRI (irinotécan/leucovorine/5-FU), toutes les deux semaines;
 - FOLFIRI, en association avec le bevacizumab, toutes les deux semaines;
 - FOLFIRI toutes les deux semaines, en association avec le cétuximab toutes les semaines.

Les traitements étaient administrés jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable, ou pour le pembrolizumab, jusqu'à un maximum de 24 mois ou 35 cycles. Le protocole permettait un retraitement avec le pembrolizumab selon certaines conditions. Les patients assignés à la chimiothérapie pouvaient recevoir le pembrolizumab suivant la progression de leur maladie. La métastasectomie à visée curative, avec ou sans résection de la tumeur primaire, était permise en cours d'étude à la discrétion des investigateurs. Les évaluations radiologiques étaient réalisées toutes les neuf semaines.

Les deux paramètres d'évaluation principaux sont la survie globale et la survie sans progression selon les critères RECIST version 1.1 (Eisenhauer 2009), évaluée par un comité indépendant. Le protocole prévoit deux analyses intermédiaires et une analyse finale. La deuxième analyse intermédiaire, réalisée 24 mois après la répartition du dernier patient, représente l'analyse finale de la survie sans progression. Afin d'ajuster pour la multiplicité des analyses, le seuil de signification statistique de cette analyse est établi à 0,0117 selon la méthode de Lan-DeMets O'Brien-Fleming. Les principaux résultats de la deuxième analyse intermédiaire, obtenus après un suivi médian de 27,6 mois, selon une population en intention de traiter, 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 la deuxième analyse intermédiaire de l'étude KEYNOTE-177 (Andre 2020)

Paramètre d'efficacité après un suivi médian de 27,6 mois ^a	Pembrolizumab (n = 153)	Chimiothérapie conventionnelle ^b (n = 154)	RRI (IC95 %) Valeur p
Survie médiane sans progression ^c	16,5 mois	8,2 mois	0,60 (0,45 à 0,80) p = 0,0002 ^d
Survie moyenne sans progression avec un suivi restreint à 24 mois ^c	13,7 mois	10,8 mois	nd
Survie médiane globale estimée	Non atteinte	34,8 mois	0,77 (0,54 à 1,09) p = 0,0694 ^e
Réponse tumorale objective ^{c,f}	43,8 %	33,1 %	nd
Durée médiane de la réponse	Non atteinte	10,6 mois	nd

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

a Délai entre la répartition aléatoire et le décès, ou le moment de l'analyse des données (monographie de produit de Keytruda^{MC}).

b Traitement au choix des investigateurs (mFOLFOX6, mFOLFOX6/bevacizumab, mFOLFOX6/cétuximab, FOLFIRI, FOLFIRI/bevacizumab ou FOLFIRI/cétuximab).

c Évaluation par un comité indépendant selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) version 1.1 (Eisenhauer 2009).

d Le résultat obtenu est statistiquement significatif, avec un seuil prédéfini de signification de 0,0117.

e Le résultat obtenu n'est pas statistiquement significatif, avec un seuil prédéfini de signification de 0,0053.

f Proportion de patients présentant une réponse complète ou partielle.

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.
- Les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes.
- L'essai n'est pas réalisé à l'insu des sujets ni des investigateurs, ce qui pourrait notamment influencer l'évaluation de l'innocuité et de la qualité de vie. Notons toutefois qu'une étude à double insu aurait été difficilement réalisable, notamment en raison des différences majeures dans les schémas d'administration ainsi que des profils d'innocuité distincts.
- Les évaluations radiologiques sont réalisées de façon rapprochée, ce qui évite de surestimer le délai de progression. De plus, elles sont réalisées à l'aveugle par un comité indépendant selon des critères reconnus, ce qui atténue le risque de biais de détection lié au devis ouvert.
- Les paramètres d'évaluation principaux sont jugés adéquats.

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

- Les comparateurs utilisés dans l'étude KEYNOTE-177 sont jugés pertinents, puisqu'ils constituent des standards de soins et figurent dans les recommandations d'experts (NCCN 2021). Notons toutefois que le kétuximab, en association avec le protocole FOLFOX, n'est pas reconnue par Santé Canada pour le traitement de première intention du CCR. De plus, puisque le panitumumab est le seul anti-EGFR inscrit sur les listes des médicaments, en association avec une chimiothérapie, pour le traitement de première intention de cette maladie, ce dernier est privilégié par rapport au kétuximab dans la pratique québécoise actuelle. Compte tenu de la faible proportion de patients ayant reçu le kétuximab (11 %), cela n'entache pas la validité externe de l'essai.

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

- La majorité des patients assignés à la chimiothérapie ont reçu le protocole FOLFOX6 modifié, ou le protocole FOLFIRI, en association avec le bevacizumab (n = 100 [70 %]), ce qui est représentatif de la pratique clinique.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci sont d'un âge médian de 63 ans, proviennent principalement de l'Europe de l'Ouest ou de l'Amérique du Nord (72 %) et ont un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 (52 %) ou 1 (48 %). Au total, 68 % des patients présentaient une tumeur primaire du colon localisée du côté droit, 25 % la mutation V600E du gène *BRAF*, 24 % une mutation des gènes *NRAS* ou *KRAS*, et 23 % avaient reçu une chimiothérapie adjuvante antérieure.
- De l'avis des experts, la population étudiée est globalement représentative de celle qui serait traitée au Québec à ce stade de la maladie.

Les résultats obtenus lors de la deuxième analyse intermédiaire démontrent que le pembrolizumab prolonge de façon statistiquement significative la survie sans progression des patients, comparativement à la chimiothérapie conventionnelle. Toutefois, l'ampleur de l'effet ne peut être déterminée avec justesse. En effet, le croisement des courbes de Kaplan-Meier entraîne une incertitude quant à l'interprétation du rapport des risques instantanés, car l'hypothèse de proportionnalité des risques n'est pas satisfaite. Néanmoins, les résultats indiquent que, par rapport à la chimiothérapie, le pembrolizumab procure un gain de survie médiane sans progression de 8,3 mois et un gain de survie moyenne sans progression de 2,9 mois lorsque le suivi est restreint à 24 mois. De plus, la proportion de patients en vie et ne présentant pas de progression de la maladie à 12 mois et 24 mois est en faveur du pembrolizumab (55,3 % contre 37,3 % et 48,3 % contre 18,6 %, respectivement). Ainsi, les diverses mesures de survie sans progression sont cohérentes et favorisent le pembrolizumab. Les résultats des analyses de sous-groupes prédéfinis suggèrent que les bénéfices du pembrolizumab sur la survie sans progression sont observés dans la plupart des sous-groupes évalués. Ces analyses demeurent toutefois de nature exploratoire et doivent être interprétées avec prudence, notamment en raison du faible nombre de sujets dans certains sous-groupes.

L'analyse réalisée à partir des données obtenues lors de la première analyse intermédiaire indique que la proportion de patients ayant atteint une réponse tumorale objective n'est pas statistiquement différente entre les groupes. Le délai médian pour obtenir une réponse tumorale objective est d'environ deux mois dans les deux groupes. La durée de la réponse, quant à elle, semble nettement supérieure avec le pembrolizumab par rapport à la chimiothérapie. En effet, 83 % des patients ayant atteint une réponse tumorale objective avec le pembrolizumab présentaient toujours une réponse à 24 mois, comparativement à 35 % avec la chimiothérapie. De l'avis des experts, la durabilité de la réponse obtenue avec le pembrolizumab représente un bénéfice clinique important.

Au moment de la deuxième analyse intermédiaire, les données de survie globale étaient immatures. Néanmoins, les résultats préliminaires montrent que les courbes de Kaplan-Meier se séparent à partir d'environ le huitième mois, et ce, bien que 59 % des patients assignés à la chimiothérapie aient reçu un anti PD-1 ou un anti PD-L1 suivant leur progression. De plus, les résultats sur la seconde survie sans progression suggèrent que les bénéfices du pembrolizumab se maintiennent après son arrêt. De l'avis des experts, ces résultats, combinés aux bénéfices sur la survie sans progression et sur la durée de la réponse, appuient la plausibilité d'un gain de survie globale en faveur du pembrolizumab.

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

En ce qui concerne l'innocuité, presque tous les sujets de l'étude KEYNOTE-177 ont rapporté des effets indésirables, peu importe le traitement reçu. Les effets indésirables de tous grades les plus fréquemment rapportés avec le pembrolizumab, par rapport à la chimiothérapie, ont été la diarrhée (44 % contre 62 %), la fatigue (38 % contre 50 %) et les nausées (31 % contre 59 %). Parmi les effets indésirables d'intérêt avec le pembrolizumab, notons l'hypothyroïdisme (12 %), la colite (7 %) et l'hépatite (3 %). L'incidence d'effets indésirables liés au traitement de grade 3 ou plus a été plus faible avec le pembrolizumab (22 %) qu'avec la chimiothérapie (66 %). Les résultats d'innocuité obtenus dans cette étude sont à l'image de l'expérience des cliniciens avec le pembrolizumab pour le traitement d'autres sites tumoraux. Le profil d'innocuité du pembrolizumab est jugé plus favorable que celui de la chimiothérapie.

La qualité de vie a été évaluée à l'aide du questionnaire générique validé *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaires Core 30* (EORTC QLQ-C30), lequel évalue les symptômes et les activités fonctionnelles des personnes atteintes d'un cancer. Au moment de l'analyse à la semaine 18, 88 % (n = 102) des patients évaluables du groupe pembrolizumab et 77 % (n = 82) des patients évaluables du groupe chimiothérapie avaient rempli le questionnaire. Les résultats sur l'état de santé global suggèrent une amélioration moyenne de 3,3 points avec le pembrolizumab et une dégradation moyenne de 5,6 points avec la chimiothérapie. Bien que la différence entre les groupes n'atteint pas le seuil de signification clinique de 10 points reconnu par l'INESSS (Osoba 1998), le pembrolizumab ne semble pas provoquer une détérioration de la qualité de vie des patients. Le devis ouvert et la faible taille d'échantillon limitent l'interprétation de ces résultats.

Comparaison indirecte

La méta-analyse en réseau (MAenR) non publiée soumise par le fabricant a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du pembrolizumab à celles des autres options de première intention pour le traitement du CCRm. Elle inclut cinq études. Les principaux paramètres évalués sont la survie globale, la survie sans progression et le taux de réponse objective.

Compte tenu que l'étude KEYNOTE-177 est menée sur la population d'intérêt et comporte plusieurs comparateurs représentatifs de la pratique actuelle au Québec, cette MAenR présente peu de pertinence clinique. Lors de son évaluation, plusieurs limites méthodologiques ont été relevées. L'établissement des réseaux repose sur un ensemble d'hypothèses, dont certaines ne peuvent être retenues, notamment celle selon laquelle l'ajout du bevacizumab ou du cétuximab au protocole FOLFOX ou FOLFIRI ne modifierait pas l'effet de traitement. En raison des limites méthodologiques et de la faible pertinence de l'analyse, les résultats de la MAenR n'ont pas été retenus.

Traitement de deuxième intention ou plus

L'étude KEYNOTE-164 est un essai de phase II, multicentrique, sans comparateur et à devis ouvert ayant pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du pembrolizumab chez les patients atteints d'un CCRm IMS-E/dSRM et ayant déjà été traités. Pour être admissibles, les patients devaient présenter un indice de performance selon l'ECOG de 0 ou 1. Cette étude a été réalisée sur 61 patients ayant reçu au moins deux intentions de traitement incluant la fluoropyrimidine, l'oxaliplatine et l'irinotécan (avec ou sans anti-EGFR ou anti-VEGF) [cohorte A], et sur 63 patients ayant reçu au moins une intention de traitement [cohorte B]. Tous les patients recevaient 200 mg de pembrolizumab par perfusion I.V. tous les 21 jours jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable, ou jusqu'à un maximum de 24 mois ou

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).
--

35 cycles. Le retraitement était permis suivant la progression selon certaines conditions. Les évaluations radiologiques étaient réalisées toutes les neuf semaines.

Le paramètre d'évaluation principal est le taux de réponse objective selon les critères RECIST version 1.1 (Eisenhauer 2009), évalué par un comité indépendant. Les principaux résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude KEYNOTE-164 (Le 2020, Diaz 2020)

Paramètre d'efficacité	Pembrolizumab Cohorte A (n = 61) Suivi médian de 31,4 mois	Pembrolizumab Cohorte B (n = 63) Suivi médian de 36,1 mois
Réponse tumorale objective ^{a,b}	33 %	35 %
Durée médiane de la réponse	Non atteinte	Non atteinte
Survie médiane sans progression ^a	2,3 mois	4,1 mois
Survie sans progression à 36 mois ^{a,c}	31 %	34 %
Survie globale médiane	31,4 mois	Non atteinte
Survie globale à 36 mois ^c	49 %	52 %

a Évaluation par un comité indépendant selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) version 1.1 (Eisenhauer 2009).

b Proportion de patients présentant une réponse complète ou partielle.

c Résultat exprimé en proportion de patients.

Cette étude présente des limites méthodologiques importantes, notamment la faible taille d'échantillon des cohortes et l'absence de comparateur. Dans la cohorte A, 10 % des patients ont reçu le pembrolizumab suivant une progression précoce avec une chimiothérapie adjuvante et 46 % l'ont reçu dans un contexte de troisième intention, alors que dans la cohorte B, 38 % l'ont reçu en deuxième intention et 32 % en troisième intention. La nature des traitements antérieurs reçus par les patients des deux cohortes étaient comparables. Globalement, la population étudiée est jugée représentative de celle qui serait traitée au Québec. Dans le contexte d'une étude de phase II non comparative, le taux de réponse objective constitue un paramètre principal intéressant.

Les résultats suggèrent que le pembrolizumab génère une réponse tumorale objective durable chez les patients ayant déjà été traités. Il est d'ailleurs estimé que, dans les deux cohortes, 95 % des patients ont présenté une réponse d'au moins 18 mois, ce qui est jugé cliniquement important. Par ailleurs, dans cette étude, notons que la proportion de patients toujours en vie à 12, 24 et 36 mois est importante (cohorte A : 72 %, 55 % et 49 %, respectivement; cohorte B : 76%, 63 % et 52 %, respectivement). De plus, aucun nouveau signal d'innocuité avec le pembrolizumab n'a été identifié par rapport à ce qui a été rapporté dans l'étude KEYNOTE-177.

Perspective du patient

Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de lettres reçues au cours de l'évaluation du réseau de soutien aux patients « Colorectal Cancer Ressource and Action Network » et de l'organisme de charité enregistré « Cancer colorectal Canada ». Les éléments rapportés par ces organisations reposent sur les résultats de sondages nationaux et internationaux, d'entrevues téléphoniques ou de groupes de discussion menés auprès de patients atteints de CCR ainsi que de leurs proches aidants.

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 symptômes les plus fréquents du CCR incluent des symptômes gastro-intestinaux, notamment la présence de sang dans les selles et la diarrhée, mais aussi de la fatigue et une perte de poids. Les personnes atteintes rapportent que les symptômes les limitent souvent dans leurs activités quotidiennes, ce qui affecte leur santé psychologique et leur qualité de vie. Les conséquences de la maladie ont ainsi un effet sur l'emploi et les responsabilités familiales. Les patients mentionnent que les traitements de chimiothérapie actuellement disponibles pour le CCRm sont associés à de nombreux effets indésirables, notamment la fatigue, les nausées, les vomissements, la diarrhée et la perte des cheveux. Ils font état d'un besoin de nouvelles options thérapeutiques qui auraient un profil d'innocuité acceptable et qui pourraient prolonger la survie. À ce stade de la maladie, l'amélioration de la qualité de vie est souvent jugée plus importante que la survie par les patients. Le besoin de nouvelles options orales pouvant être administrées à la maison est également évoqué par certains patients. Les patients ayant reçu le pembrolizumab pour le traitement du CCRm témoignent que ce médicament leur a permis de maîtriser leur maladie, avec peu d'effets indésirables.

Perspective du clinicien

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

Les bénéfices observés avec le pembrolizumab par rapport à la chimiothérapie pour le traitement de première intention du CCRm IMS-E/dSRM, notamment ceux sur la survie sans progression et sur la durée de la réponse, sont très importants. Bien que les données de survie globale soient immatures, les cliniciens mentionnent qu'il est raisonnable de présumer que l'ensemble des bénéfices en faveur du pembrolizumab, dont l'avantage numérique d'environ 8 % sur la survie à 24 mois malgré la forte permutation vers l'immunothérapie, se traduise en gain de survie globale par rapport à la chimiothérapie. De plus, bien que l'étude KEYNOTE-177 n'a pas été en mesure de démontrer de différence significative entre le pembrolizumab et la chimiothérapie sur la qualité de vie, il leur apparaît plausible que le pembrolizumab présente un avantage sur ce paramètre en pratique clinique, notamment en raison de son profil d'innocuité plus favorable, de la durée plus courte des perfusions et de son administration moins fréquente. En effet, le pembrolizumab est administré par perfusion intraveineuse d'une durée de 30 minutes toutes les 3 semaines, alors que les protocoles de chimiothérapie conventionnels (FOLFOX/FOLFIRI) requièrent des perfusions intraveineuses d'une plus longue durée, toutes les 2 semaines, ainsi qu'une perfusion en continu de 5-FU pendant 48 heures. Certains cliniciens mentionnent toutefois qu'en raison du délai d'action caractéristique de l'immunothérapie, le risque de progression de la maladie est plus important avec le pembrolizumab qu'avec la chimiothérapie dans les premiers mois de traitement, ce qui pourrait influencer le choix de traitement de certains patients, notamment ceux présentant une maladie très agressive. Néanmoins, il est attendu que le pembrolizumab devienne le nouveau standard de soin pour le traitement de première intention du CCRm IMS-E/dSRM, ce qui déplacerait les thérapies systémiques à base de chimiothérapie à une intention de traitement ultérieure pour la majorité 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 données de l'étude KEYNOTE-164 indiquent un signal d'activité du pembrolizumab chez les patients ayant déjà été traités. Bien que l'interprétation de ces données soit grandement limitée par l'absence de comparateur et la faible taille de l'échantillon, la durabilité de la réponse observée dans les deux cohortes est jugée cliniquement importante, particulièrement dans le contexte où elle est appuyée par les données robustes obtenues dans l'étude KEYNOTE-177. Les experts considèrent qu'en CCRm, l'instabilité microsatellitaire est un marqueur prédictif d'une réponse thérapeutique à l'immunothérapie et qu'il est donc biologiquement plausible que le pembrolizumab génère également des bénéfices chez les patients ayant déjà été traités, peu importe l'intention de traitement. Compte tenu que le pembrolizumab est considéré comme le nouveau standard de soin pour le traitement de première intention du CCRm IMS-E/dSRM, il est attendu que son utilisation chez les patients ayant déjà été traités avec une chimiothérapie soit une situation temporaire et restreinte à ceux actuellement sous traitement ne l'ayant pas déjà reçu. Dans ce contexte particulier, les cliniciens estiment que les patients ayant déjà été traités avec une chimiothérapie et présentant le phénotype IMS-E/dSRM devraient avoir accès au pembrolizumab le plus rapidement possible dans leur séquence de traitement. Ainsi, bien que le pembrolizumab ne soit pas indiqué en deuxième intention chez les patients dont la maladie a progressé après une chimiothérapie à base d'oxaliplatine (FOLFOX) ou d'irinotécan (FOLFIRI), ils considèrent, en se basant notamment sur des considérations éthiques et des enjeux d'équité, que ces patients devraient pouvoir bénéficier du pembrolizumab plutôt que devoir recevoir une deuxième chimiothérapie, laquelle pourrait affecter leur état général et les rendre inéligible à l'immunothérapie par la suite.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO pouvant exercer leur droit de vote sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du pembrolizumab est reconnue pour le traitement du cancer colorectal métastatique (CCRm) associé à une instabilité microsatellitaire élevée ou à une déficience du système de réparation des mésappariements (IMS-E/dSRM).

Motifs de la position unanime

- En première intention de traitement du CCRm IMS-E/dSRM :
 - Le pembrolizumab prolonge de façon statistiquement significative la survie sans progression comparativement à la chimiothérapie conventionnelle.
 - Le taux de réponse tumorale objective avec le pembrolizumab n'est pas statistiquement différent de celui de la chimiothérapie, mais la durée de sa réponse est nettement supérieure.
 - Malgré l'imaturité des données de survie globale, un gain en faveur du pembrolizumab est jugé plausible, notamment en raison des bénéfices démontrés sur la survie sans progression et la durée de la réponse.
 - Le pembrolizumab ne semble pas détériorer la qualité de vie des patients.
- En deuxième intention ou plus de traitement du CCRm IMS-E/dSRM :
 - Bien que l'étude chez les patients ayant déjà été traités comporte plusieurs limites méthodologiques, les résultats montrent que le pembrolizumab semble en mesure de générer une réponse tumorale objective durable chez ces patients. Le signal d'efficacité observé chez les patients ayant déjà été traités est appuyé par les données robustes obtenues en première intention.

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

- Le profil d'innocuité du pembrolizumab pour le traitement du CCRm IMS-E/dSRM est à l'image de celui observé dans le traitement d'autres sites tumoraux. Il est jugé plus favorable que celui de la chimiothérapie conventionnelle.
- Il est jugé plausible que le pembrolizumab soit associé à une meilleure qualité de vie par rapport à la chimiothérapie, notamment en raison de son profil d'innocuité plus favorable, de la durée plus courte des perfusions et de son administration moins fréquente.
- En raison du délai d'action caractéristique de l'immunothérapie, le risque de progression de la maladie est plus important avec le pembrolizumab qu'avec la chimiothérapie dans les premiers mois de traitement, ce qui pourrait influencer le choix de traitement des patients présentant une maladie très agressive.
- Dans le contexte particulier où l'utilisation du pembrolizumab chez les patients ayant déjà été traités avec une chimiothérapie serait une situation temporaire, le comité estime, en se basant notamment sur des considérations éthiques et des enjeux d'équité, qu'il serait raisonnable que les patients présentant le phénotype IMS-E/dSRM aient accès au pembrolizumab le plus tôt possible dans leur séquence de traitement.
- Le pembrolizumab représenterait une nouvelle option de traitement pour le traitement du CCRm IMS-E/dSRM et comblerait un besoin de santé jugé important.

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

Le prix soumis d'une fiole de 100 mg de pembrolizumab est de 4 400 \$. Le coût d'acquisition pour un cycle de traitement de 21 jours, à la dose de 200 mg au jour 1 de chaque cycle, est de 8 800 \$.

Pour le traitement de première intention, ce coût d'acquisition est plus élevé que celui des principaux traitements disponibles, soit les protocoles FOLFOX6 modifié et FOLFIRI (120 à 136 \$), en association ou non avec le bevacizumab (2 380 à 2 404 \$) ou bien avec le panitumumab (4 006 à 4 029 \$), si la personne présente une contre-indication ou une intolérance sérieuse au bevacizumab. Pour les patients dont la maladie a progressé à la suite d'un traitement par fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan, le coût d'acquisition pour un cycle de 21 jours de pembrolizumab est également plus élevé que celui du cétuximab (2 280 \$ pour la première semaine et 4 275 \$ par cycle de 21 jours ensuite), du panitumumab (3 825 \$) ou de l'association trifluridine/tipiracil (4 575 \$).

Les traitements sont administrés jusqu'à la progression de la maladie à moins de l'apparition d'une toxicité inacceptable, ou pour le pembrolizumab, jusqu'à un maximum de 35 cycles. Les coûts présentés sont calculés pour une personne d'un poids corporel moyen de 76 kg ou d'une surface corporelle moyenne de 1,85 m² et ils tiennent compte des pertes en médicament pour les anti-EGFR.

Traitement de première intention

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse coût-utilité non publiée a été soumise par le fabricant. Celle-ci a notamment pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) du pembrolizumab comparativement aux traitements standards de première intention, soit le protocole de chimiothérapie FOLFOX6 modifié ou FOLFIRI, administré seul ou en association avec le bevacizumab ou le cétuximab, pour le traitement du CCRm IMS-E/dSRM. Cette analyse :

- se base sur un modèle de survie cloisonnée à trois états de santé, soit la survie sans progression de la maladie, la survie après la progression de la maladie et le décès;

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).

- porte sur un horizon temporel de 15 ans, représentant un horizon à vie pour la très grande majorité des patients;
- s'appuie principalement sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude KEYNOTE-177. Les données de survie et de durée du traitement sont extrapolées sur la durée de l'horizon temporel présumant des distributions paramétriques aux données observées;
- retient des valeurs d'utilité estimées à partir de données récoltées au moyen du questionnaire EQ-5D-3L de l'étude KEYNOTE-177 en fonction de l'état de santé des patients et ajustées selon la valorisation des préférences spécifiques aux États-Unis. Pour l'état de survie avant la progression, les valeurs sont spécifiques au traitement reçu. Un décrétement d'utilité pondéré est appliqué à chacun de ces traitements pour tenir compte des effets indésirables;
- est réalisée selon la perspective du système public de soins de santé et de services sociaux, dans laquelle sont inclus notamment les coûts d'acquisition des médicaments et de leur administration, des tests permettant de détecter et confirmer la présence d'une instabilité microsatellitaire, du suivi médical, de la prise en charge des effets indésirables, des traitements subséquents et des soins de fin de vie. De plus, une analyse supplémentaire est présentée selon la perspective sociétale, laquelle tient également compte des coûts de pertes de productivités des patients et de leurs proches aidant causés par le traitement, la progression de la maladie ou par un arrêt de travail avant un âge de la retraite fixé à 65 ans en raison de la progression de la maladie ou le décès.

Selon le fabricant, pour la perspective d'un système public de soins de santé et de services sociaux, le RCUI du pembrolizumab selon une approche déterministe est estimé à ■ \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné) comparativement aux traitements standards (chimiothérapies conventionnelles avec ou sans bevacizumab ou cétuximab). 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 ■ \$ par QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 ou 100 000 \$/QALY gagné est respectivement de ■ ou ■ %. De plus, en retenant la perspective sociétale, le RCUI est estimé à ■ \$/QALY gagné.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate, notamment quant au modèle retenu et aux comparateurs inclus. Bien que le cétuximab administré en association avec les protocoles de chimiothérapie FOLFOX6 modifié ou FOLFIRI ne soit pas inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements*, le panitumumab, un autre anti-EGFR, l'est. Toutefois, de manière similaire à l'étude KEYNOTE-177 (environ 10 % des sujets), les anti-EGFR constituent une option peu fréquente en pratique. Cela s'explique entre autres par le fait que le panitumumab n'est remboursé que pour les patients présentant une contre-indication ou une intolérance sérieuse au bevacizumab. De fait, il n'est pas attendu que l'usage du cétuximab au sein de l'analyse nuise à l'évaluation de l'efficacité du pembrolizumab à cette intention de traitement.

Des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du RCUI ont été identifiés et les modifications suivantes ont notamment été apportées :

- Coûts des traitements : Le coût d'acquisition de l'oxaliplatine, de l'irinotécan et du panitumumab (traitement subséquent) ont été réduits afin de correspondre aux coûts en vigueur pour les centres hospitaliers québécois, c'est-à-dire ceux calculés à partir des prix tirés des contrats négociés par le Centre d'acquisitions gouvernementales (CAG) pour les établissements de santé de la région de Montréal. De plus, contrairement à l'analyse du fabricant, l'INESSS a considéré que 100 % des

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).

nouveaux patients reçoivent désormais un produit biosimilaire de bevacizumab, étant donné qu'Avastin^{MC} n'est plus inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements*.

- Efficacité : Les bénéfices à court terme du pembrolizumab ont été adéquatement modélisés et présentent une bonne correspondance avec les données de Kaplan-Meier de l'étude KEYNOTE-177. Toutefois, l'INESSS, ainsi que les experts consultés, ont estimé que les bénéfices modélisés à long terme et leur maintien dans le temps sont hautement incertains et très probablement surestimés, surtout en l'absence de suivi rapporté à ce jour au-delà d'environ deux ans et demi et considérant l'arrêt du pembrolizumab après 35 cycles.
 - Survie sans progression : Les bénéfices à long terme ont été jugés surestimés; à 5 et 10 ans respectivement, plus de ■ et ■ % des patients sont présumés ne pas avoir eu de progression de la maladie dans le groupe pembrolizumab. Deux scénarios plus conservateurs sont plutôt mis de l'avant par l'INESSS : soit une diminution graduelle de l'effet anticipée sur trois ans à partir de la deuxième année jusqu'à la cinquième (analyse 3a) et une diminution graduelle de l'effet moins rapide sur huit ans, à partir de la deuxième année mais s'étalant jusqu'à la dixième (analyse 3b). La diminution de l'effet a été appliquée à partir de la deuxième année étant donné que ce moment correspond approximativement à la fin prévue de l'exposition au traitement et au suivi rapporté de l'étude pivot.
 - Survie globale : Ces données sont immatures et les résultats de l'analyse finale ne sont pas disponibles. Bien que l'analyse intermédiaire, ainsi que les analyses *post hoc* effectuées avec ajustement pour la permutation, ne permettent pas de conclure à une différence statistiquement significative entre le pembrolizumab et le groupe comparateur, l'INESSS ne peut écarter la plausibilité d'un tel bénéfice. En effet, bien que l'absence d'un gain de survie globale ne puisse être lui aussi complètement exclus, l'INESSS est plutôt d'avis qu'un tel bénéfice demeure plausible. Toutefois, les distributions paramétriques présumées par le fabricant ont été jugés surestimés; à 5 et 10 ans respectivement plus de ■ et ■ % des patients sont toujours présumés en vie dans le groupe pembrolizumab. Les mêmes scénarios que ceux décrits ci-haut pour la survie sans progression sont ainsi mis de l'avant dans l'analyse de l'INESSS pour ce paramètre.
- Traitements subséquents (pembrolizumab) : Le pourcentage de patients recevant un traitement subséquent, basé sur l'étude KEYNOTE-177, après le pembrolizumab en première intention, soit 54 % dans l'analyse du fabricant, a été jugé sous-estimé. Ce pourcentage ne tient pas compte des patients n'ayant pas progressé. En pratique, il est attendu que la majorité des patients vont recevoir un traitement subséquent, c'est-à-dire environ 85 % comme pour le groupe comparateur. De plus, les traitements subséquents seront composés en majorité (90 %) du bevacizumab associé à des chimiothérapies conventionnelles, utilisés pour une durée estimée similaire à celle en première intention (moyenne de ■ mois).
- Ressources médicales : Les ressources médicales requises pour assurer la prise en charge adéquate des effets indésirables et leurs coûts ont été jugés surestimés. En effet, ces derniers sont basés sur le recours systématique à une hospitalisation de durées variables pour la prise en charge des effets de grade 3 ou plus. Or, selon l'avis des experts, plusieurs de ces effets indésirables mènent très rarement à une hospitalisation. Ces patients sont généralement vus en clinique externe pour une prise en charge ambulatoire. De plus, les ressources associées à la prise en charge des patients lors de la progression a été jugé surestimée par l'INESSS; il est attendu que, de manière générale, le suivi de ces patients serait comparable à celui effectué avant la progression de la maladie.

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).

- Valeurs d'utilité : Les valeurs d'utilité utilisés dans l'analyse proviennent de questionnaires réalisés auprès des sujets de l'étude KEYNOTE-177. Elles ont ensuite été transposées, par le biais d'un algorithme, pour tenir compte des préférences de la population des États-Unis. Bien qu'un algorithme canadien existe (Bansback 2012), celui-ci n'a pas été mis de l'avant par le fabricant. L'INESSS préfère retenir l'ajustement selon l'algorithme du Royaume-Uni, car les valeurs issues de cet algorithme s'apparentent à celles retenues lors de précédentes évaluations. De plus, en analyse de sensibilité (6b), l'Institut teste l'hypothèse selon laquelle les valeurs d'utilité de l'état de survie sans progression de la maladie ne seraient plus en fonction du traitement reçu. Il n'y aurait ainsi pas de différence entre les valeurs d'utilité de l'état sans progression de la maladie, que le patient soit traité avec le pembrolizumab ou avec un traitement du groupe comparateur.
- Pertes de productivité (perspective sociétale) : Des coûts différents de pertes de productivité entre les traitements ont été présumés par le fabricant pour considérer l'impact de la progression de la maladie et du décès avant l'âge de 65 ans. Ces pertes de productivité s'expliquent par le décès des patients avant l'âge prévu de la retraite et elles sont plus importantes chez ceux sous traitement standard que sous pembrolizumab. Pour ces patients, chaque heure normalement travaillée (■ heures par semaine) est donc considérée comme perdue. Cette approche n'a pas été jugée appropriée par l'INESSS. Les autres pertes de productivité intégrées par le fabricant, notamment celles liées à l'administration des traitements et à la progression de la maladie, ont été conservées.

De plus, une limite importante à l'analyse a été relevée. La durée de traitement s'appuie sur la durée maximale de 35 cycles de pembrolizumab. Or, un retraitement des patients est possible, à certaines conditions. Cet élément n'a pas pu être intégré dans l'analyse, notamment parce que la proportion de patients nécessitant une telle réintroduction du pembrolizumab, ainsi que la durée des retraitements, ne peuvent être estimée à ce jour. De plus, l'effet d'une réinduction du pembrolizumab sur la survie globale est inconnu.

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 pembrolizumab aux protocoles de chimiothérapies FOLFOX6 modifié ou FOLFIRI, administré seul ou en association avec le bevacizumab ou le cétuximab, pour le traitement de première intention du CCRm IMS-E/dSRM

Perspective MSSS	Δ AVG	Δ QALY	Δ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DU FABRICANT				
SCÉNARIO DU FABRICANT (PERSPECTIVE SOCIÉTALE)				
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES ^a				
1. Coûts des traitements	2,84	2,52	153 690	61 040
2. Efficacité				
2a. Diminution graduelle sur 3 ans (de 2 à 5 ans) ^b	1,14	1,04	112 514	108 717
2b. Diminution graduelle sur 8 ans (de 2 à 10 ans) ^b	1,68	1,49	124 093	83 103
3. Traitements subséquents	2,84	2,52	151 383	60 124
4. Ressources médicales	2,84	2,52	112 489	44 677
5. Valeurs d'utilité				
5a. Ajustement selon préférences du Royaume-Uni	2,84	2,44	123 577	50 567
5b. Aucune différence entre les traitements	2,84	2,30	123 577	53 713
6. Pertes de productivité (perspective sociétale)	2,84	2,52	96 809	38 449
SCÉNARIO DE BASE				
1+2a+3+4+5a	1,14	1,01	155 620	153 502 ^c
BORNE INFÉRIEURE DES ANALYSES DE SENSIBILITÉ DÉTERMINISTES				
1+2b+3+4+5a	1,68	1,45	158 094	108 973
BORNE SUPÉRIEURE DES ANALYSES DE SENSIBILITÉ DÉTERMINISTES				
1+2a+3+4+5ab	1,14	0,92	155 620	168 574
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	La probabilité est de 0 % que le RCUI soit \leq 100 000 \$/QALY gagné.			

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; CCRm IMS-E/dSRM : Cancer colorectal métastatique avec une instabilité microsatellitaire élevée ou une déficience du système de réparation des mésappariements; MSSS : Système public de soins de santé et de services sociaux; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

- a D'autres modifications, de moindre importance, ont été effectuées par rapport au scénario de base du fabricant.
- b L'effet du pembrolizumab diminue graduellement à partir de la deuxième année et jusqu'à la cinquième (2a) ou jusqu'à la dixième année (2b). À ce moment, il n'y a plus de différence d'effet entre le pembrolizumab et le comparateur.
- c La perspective de l'analyse a un impact faible sur les résultats : le RCUI selon une perspective sociétale est de 140 659 \$/QALY gagné.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le RCUI le plus vraisemblable est de 153 502 \$/QALY gagné. Selon les analyses de sensibilité effectuées, il varie de 108 973 à 168 574 \$/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 100 000 \$/QALY gagné est de 0 %. De plus, pour l'analyse selon la perspective sociétale, après application de la modification des pertes de productivité des patients dues à une retraite anticipée, le RCUI est estimé à 140 659 \$/QALY gagné. En somme, des bénéfices importants sont attendus avec le pembrolizumab, notamment 1 QALY additionnel sur 15 ans après actualisation, selon le scénario de base de l'INESSS, mais des coûts moyens additionnels sont aussi attendus, ceux-ci estimés à 156 000 \$ de plus par patient sur la durée 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).

Traitement de deuxième intention ou plus

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse coût-conséquences non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour but de comparer les conséquences cliniques et économiques du pembrolizumab avec celles du cétuximab, du panitumumab et de l'association trifluridine/tipiracilide pour le traitement du CCRm IMS-E/dSRM chez les patients ayant progressé après un traitement par fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan. Selon le fabricant, le pembrolizumab présenterait une meilleure efficacité (plus particulièrement sur la survie médiane globale et le taux de réponse objective) que ses comparateurs et un meilleur profil d'innocuité (plus particulièrement sur l'incidence des effets indésirables de grade 3 ou plus). Quant à son coût de traitement, calculé pour une année, il est plus élevé (■ \$) que celui de ses comparateurs (■ à ■ \$).

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est acceptable, étant donné les limites importantes qui restreignent la réalisation d'une analyse coût-utilité avec les données cliniques disponibles. Il est néanmoins anticipé que l'usage du pembrolizumab aux intentions subséquentes de traitement serait limité dans le temps, advenant son remboursement en première intention. Malgré cela, il convient de soulever que certains éléments sur lesquels se basent les conclusions du fabricant sont inexacts. En effet, après consultation d'experts et par concordance avec les évaluations antérieures de l'INESSS, les données sur le panitumumab et le cétuximab doivent être celles correspondant aux patients atteints d'un CCRm ne présentant pas de mutation dans le gène *RAS* (Karapetis 2008 et Amado 2008) et non celles pour l'ensemble de la population étudiée dans les études pivots (Van Cutsem 2007 et Jonker 2007). De plus, la survenue des effets indésirables n'est pas nécessairement comparable. Par exemple, 16 % d'effets indésirables provenant de la cohorte A de l'étude KEYNOTE-164 réfère aux effets de grade 3 ou plus liés au traitement, tandis que pour les comparateurs certaines valeurs font références à l'ensemble des effets de grade 3 ou plus (liés ou non au traitement).

L'INESSS a repris l'analyse du fabricant, tout en modifiant les éléments mentionnés ci-haut et en ajoutant certains paramètres additionnels jugés pertinents (p. ex. abandons de traitement dus aux effets indésirables et modalités d'administration). En cohérence avec la valeur thérapeutique reconnue au pembrolizumab, l'INESSS a également inclus les traitements pouvant être administrés en deuxième intention de traitement, soit principalement les protocoles FOLFOX6 modifié et FOLFIRI. De plus, la durée moyenne de traitement a été utilisée afin d'évaluer le coût de traitement moyen.

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

Analyse coût-conséquences comparant le pembrolizumab au cétuximab, au panitumumab, à l'association trifluridine/tipiracil et aux protocoles FOLFOX6 ou FOLFIRI pour le traitement de deuxième intention ou plus du CCRm IMS-E/dSRM (INESSS)

Médicament	Pembrolizumab (Le 2020)	Anti-EGFR : cétuximab et panitumumab (Amado 2008, Karapetis 2008, INESSS 2012, Price 2014)	Trifluridine/ tipiracil (Mayer 2015, INESSS 2018)	FOLFOX6 ou FOLFIRI (Tournigand 2004)
Intention thérapeutique et population ciblée	2 ^e ou 3 ^e intention, IMS-E/dSRM	3 ^e intention, RAS non muté	3 ^e intention, si RAS muté 4 ^e intention, si RAS non muté	2 ^e intention
DONNÉES CLINIQUES				
Suivi médian	24,2 à 31,3 mois	n d (Karapetis ^a et Amado ^b) 9,3 et 9,5 mois (Price)	11,8 mois	43,9 mois (1 ^{re} intention incluse)
Survie médiane sans progression	2,3 à 4,1 mois	2,8 à 4,4 mois	2,0 mois	2,5 à 4,2 mois
Survie médiane globale	31,4 mois ou plus	8,1 à 10,4 mois	7,1 mois	20,6 à 21,5 mois (1 ^{re} intention incluse)
Réponse tumorale objective ^c	33,0 %	12,8 à 22,0 %	1,6 %	4 à 15 %
Efficacité	<i>Efficacité présumée plus avantageuse avec le pembrolizumab</i>			
Effets indésirables de grade 3 ou plus ^d	49 à 61 %	44 % à 49 %	69 %	44 à 49 % (grades 3-4)
Effets indésirables liés au traitement, de grade 3 ou plus ^d	13 à 16 % (grades 3-4)	25 % (grade 3, Amado)	n d	4 à 6 %
Abandons de traitement dus aux effets indésirables ^d	8 %	5 à 7 %	4 %	1 à 12 %
Profil d'innocuité	<i>Fardeau du profil d'innocuité présumé comparable</i>			
Qualité de vie	<i>Impossibilité de statuer sur la qualité de vie différentielle</i>			
Administration	I.V. une fois toutes les 3 sem	I.V. une fois toutes les 1 ou 2 sem	Orale, 10 jours sur 28	I.V. sur 2 jours, une fois toutes les 2 sem
<i>Modalités d'administration plus avantageuses avec le trifluridine/tipiracil</i>				

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).

Médicament	Pembrolizumab (Le 2020)	Anti-EGFR : cétuximab et panitumumab (Amado 2008, Karapetis 2008, INESSS 2012, Price 2014)		Trifluridine/ tipiracil (Mayer 2015, INESSS 2018)	FOLFOX6 ou FOLFIRI (Tournigand 2004)
DONNÉES ÉCONOMIQUES					
Coût d'acquisition du traitement ^e	8 800 \$ par cycle (3 sem)	2 280 \$ (1 ^{ère} sem) puis 1 425 \$ par sem ensuite	2 550 \$ par cycle (2 sem)	6 100 \$ par cycle (4 sem)	120 à 136 \$ par cycle (2 sem)
Durée moyenne de traitement	17,5 à 18,9 cycles	10 cycles (Amado) ^f		2,26 mois (INESSS 2018)	6 à 8 cycles (durée médiane)
Coût moyen de traitement	154 000 à 166 320 \$	25 500 à 29 355 \$		15 390 \$ ^g	817 à 963 \$
Coût de traitement moyen plus élevé du pembrolizumab					

CCRM : Cancer colorectal métastatique; EGFR : Récepteur du facteur de croissance épidermique; IMS-E/dSRM : Instabilité microsatellitaire élevée ou une déficience du système de réparation des mésappariements; I.V. : Intra-veineux; n d : Non disponible; sem : Semaine.

a La durée de suivi médiane dans la cohorte totale était de 14,6 mois (Jonker 2007).

b La durée de suivi médiane dans la cohorte totale était de 35 semaines (Van Cutsem 2007).

c Proportion de patients présentant une réponse complète ou partielle.

d Proportion de patients.

e Le coût d'acquisition du médicament se base sur le prix soumis par le fabricant (pembrolizumab), le prix négocié par le centre d'acquisitions gouvernementales (CAG) pour des établissements de santé de la région de Montréal (cétuximab et panitumumab) ou le prix de vente garanti de la *Liste des médicaments* de la RAMQ (trifluridine/tipiracil). Celui-ci est calculé pour une personne de 76 kg de poids corporel ou de 1,85 m² de surface corporelle et inclut les pertes de médicament selon la durée de stabilité des produits.

f La durée moyenne de traitement est estimée être similaire, basé sur la durée médiane similaire entre les deux molécules, comme rapporté dans l'étude ASPECCT (14,1 et 14,3 semaines, Price [2014]).

g Le coût moyen de traitement du trifluridine/tipiracil inclus le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste, étant donné sa dispensation en pharmacie communautaire.

Il est important de mentionner qu'il existe des limites majeures avec une analyse de ce type, mettant en parallèle des données cliniques provenant d'études, et donc de populations, différentes. L'interprétation doit être faite avec grande prudence. De manière résumée, il ressort de cette analyse que le pembrolizumab a une efficacité présumée avantageuse et un profil d'innocuité présumé d'ampleur comparable face aux autres traitements disponibles. Il est impossible de conclure sur la qualité de vie différentielle. De plus, son intervalle d'administration est plus espacé que celui du cetuximab et du panitumumab, mais il s'agit d'une administration intra-veineuse comparativement à la prise orale de l'association trifluridine/tipiracil. Quant au coût moyen de traitement, basé sur les durées moyennes retrouvées dans chaque étude citée, il est largement plus élevé, soit minimalement cinq fois supérieur à celui de ses comparateurs. Malgré ces constats effectués sur la mise en parallèle de ces données, faute de données d'efficacité comparatives de bonne qualité permettant de juger si les coûts supplémentaires sont justifiés par ses bénéfices incrémentaux présumés, l'INESSS n'est pas en mesure d'évaluer adéquatement l'efficacité du pembrolizumab à ces intentions de traitement.

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).

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)

L'administration moins fréquente du pembrolizumab, par rapport à celle des divers protocoles de chimiothérapie, réduirait les besoins en ressources hospitalières, de même que le nombre de visites en milieu hospitalier pour les patients et leurs proches aidants.

Compte tenu que le pembrolizumab pourrait s'installer rapidement au sein de l'arsenal en première intention de traitement du CCRm IMS-E/dSRM, il est attendu que son utilisation chez les patients ayant déjà été traités avec une chimiothérapie soit une situation temporaire et restreinte à la période de transition suivant son inscription sur la liste. Dans ce contexte particulier, il serait raisonnable que les patients actuellement sous traitement avec une chimiothérapie et présentant le phénotype IMS-E/dSRM aient accès au pembrolizumab le plus tôt possible dans leur parcours de soin. Il est jugé que de permettre l'accès au pembrolizumab uniquement en première intention ainsi qu'aux patients ayant progressé après un traitement avec une fluoropyrimidine, de l'oxaliplatine et de l'irinotécan causerait une iniquité envers les patients recevant actuellement un traitement de première intention avec une chimiothérapie à base d'oxaliplatine (FOLFOX) ou d'irinotécan (FOLFIRI). De plus, cela forcerait ces derniers à recevoir une deuxième thérapie chimiotoxique suivant la progression de la maladie, ce qui soulève des enjeux éthiques considérant que la chimiothérapie pourrait affecter leur état général et les rendre inéligible à l'immunothérapie par la suite. Les enjeux d'équité et les considérations éthiques atténuent les limites des données cliniques chez les patients ayant déjà été traités.

Test compagnon

L'utilisation du pembrolizumab pour le traitement du CCRm est tributaire de la détection de l'instabilité microsatellitaire. Actuellement, au Québec, cette détection est effectuée dans les grands centres par immunohistochimie, et au besoin, également par PCR (*polymerase chain reaction*) pour confirmer le statut. Ces tests figurent déjà sur le *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*. Avec l'arrivée de l'immunothérapie, il est anticipé que la détection de l'instabilité des microsatellites soit effectuée de manière réflexe chez la majorité des patients, ce qui augmentera la volumétrie des tests réalisés.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire a été soumise par le fabricant visant le remboursement de deux nouvelles indications reconnues au pembrolizumab pour le traitement du CCRm IMS-E/dSRM en première intention et pour les patients ayant progressé après un traitement par fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan. L'incidence budgétaire associée à la détection plus fréquente de la présence de IMS-E/dSRM est également évaluée. L'analyse 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 les tableaux ci-dessous.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire – Traitement de première intention

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Incidence annuelle du CCR	60,6 par 100 000 personnes-années (5 142 à l'année 1)	7 000 (2020) ^a
Répartition des stades au diagnostic : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Stade I ▪ Stade II ▪ Stade III ▪ Stade IV 	<ul style="list-style-type: none"> 24,5 % 24,5 % 30,3 % 20,7 % 	<ul style="list-style-type: none"> 24,5 % 24,5 % 30,3 % 20,7 %
Pourcentage de patients testés pour l'IMS : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Actuellement ▪ Anticipé suite à l'inscription du pembrolizumab 	<ul style="list-style-type: none"> █ % █ % 	<ul style="list-style-type: none"> 62 % 95 %
Proportion de patients avec IMS-E/dSRM, selon le stade : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Stade I ▪ Stade II ▪ Stade III ▪ Stade IV 	<ul style="list-style-type: none"> █ % █ % █ % █ % 	<ul style="list-style-type: none"> 20 % 20 % 10 % 4 % à 5 %
Taux de progression annuelle vers un stade métastatique, à partir d'un : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Stade I ▪ Stade II ▪ Stade III 	<ul style="list-style-type: none"> █ % █ % █ % 	<ul style="list-style-type: none"> 0 % 4 % 42 %
Pourcentage de patients qui reçoivent un traitement en première intention du CCRm	█ %	85 %
Nombre de patients testés pour l'IMS (sur 3 ans) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Actuellement ▪ Anticipé suite à l'inscription du pembrolizumab 	<ul style="list-style-type: none"> █ et █ █ et █ 	<ul style="list-style-type: none"> 916, 926 et 935 1 404, 1 418 et 1 432
Nombre de patients admissibles au traitement (sur 3 ans)	█ et █	138, 140 et 141
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché actuelles : <ul style="list-style-type: none"> ▪ FOLFOX ou FOLFIRI seul ▪ FOLFOX ou FOLFIRI, avec bevacizumab ▪ FOLFOX ou FOLFIRI, avec panitumumab ▪ FOLFOXIRI ▪ FOLFOXIRI avec bévacizumab ▪ Fluorouracile avec ou sans leucovorine ▪ Capécitabine ▪ Capécitabine avec bevacizumab 	<ul style="list-style-type: none"> █ % █ % █ % █ % █ % █ % █ % █ % 	<ul style="list-style-type: none"> 10 % 80 % 10 % s. o. s. o. s. o. s. o. s. o.
Parts de marché du pembrolizumab (sur 3 ans)	█ et █ %	90, 90 et 90 %
Provenance de ses parts de marché	Proportionnellement	Proportionnellement
Intégration des patients dans l'analyse	Graduellement sur la première année	Au milieu de l'année

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).

Paramètre	Fabricant	INESSS
COÛT DES TRAITEMENTS		
Valeur pondérée d'un test d'IMS :		
▪ Immunohistochimie (100 % des cas)	█ \$	34 \$ ^b
▪ PCR (test de confirmation dans 10 % des cas)	█ \$	243 \$ ^b
Coût moyen de traitement par patient avec le pembrolizumab ^c		
▪ Année 1	█ \$	102 459 \$
▪ Année 2	█ \$	61 886 \$
▪ Année 3	█ \$	0 \$
▪ Total	█ \$	164 345 \$
Coût moyen de traitement par patient des traitements comparateurs (pondération) ^c		
▪ Année 1	█ \$	22 395 \$
▪ Année 2	█ \$	5 412 \$
▪ Année 3	█ \$	1 335 \$
▪ Total	█ \$	29 162 \$

CCR : Cancer colorectal; CCRm : Cancer colorectal métastatique; IMS : Instabilité des microsatellites; IMS-E/dSRM : Instabilité microsatellitaire élevée ou une déficience du système de réparation des mésappariements; PCR : *Polymerase chain reaction*.

a Selon les Statistiques canadiennes sur le cancer (Société canadienne du cancer 2020)

b Selon le Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale (MSSS 2020).

c Le fabricant inclut les coûts d'administration et des traitements subséquents.

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

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. En effet, l'approche épidémiologique, les principales références de même que les différentes hypothèses, ont été jugées bien documentées et plausibles. Toutefois, il a apporté un ensemble de modifications sur certaines valeurs et celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Incidence annuelle du CCR : Selon les Statistiques canadiennes sur le cancer (Société canadienne du cancer 2020), il y aurait environ 7 000 personnes par année atteintes de ce cancer au Québec. Ce chiffre est significativement plus élevé que celui retenu par le fabricant.
- Pourcentage de patients testés pour l'IMS : Bien qu'en accord avec les estimations du fabricant, soit qu'une majorité (environ █) des patients atteints d'un CCR sont actuellement testés pour le statut IMS, les experts consultés par l'INESSS anticipent néanmoins que la quasi-totalité (95 %) des patients seraient testés advenant l'ajout de cette indication au pembrolizumab à la *Liste des médicaments – Établissements*. Cela se base sur le fait qu'il s'agira du premier traitement spécifique pour cette sous-population du CCRm. Cette modification augmente le nombre de patients admissible au traitement et donc l'estimation de l'impact budgétaire.
- Taux de progression annuelle vers un stade métastatique : L'INESSS juge acceptable l'utilisation de l'étude rétrospective d'Halpern (2017) afin d'estimer les taux de progression à partir d'un stade précoce, à défaut d'avoir des données de meilleure qualité. L'INESSS a cependant procédé à l'ajustement des valeurs pour dériver un taux annuel, basé sur la durée médiane de progression rapportée dans la publication, soit 17,5 mois. Cela diminue légèrement les taux et donc le nombre de patients admissibles au traitement.

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).

- Parts de marché du pembrolizumab : Considérant les bénéfices observés dans l'étude KEYNOTE-177 ainsi que la convivialité de son administration comparativement aux thérapies standards, les experts consultés par l'INESSS sont d'avis que la presque totalité des patients observés recevraient le pembrolizumab advenant l'ajout d'une nouvelle indication reconnue sur la *Liste des médicaments – Établissements*, à l'exception de ceux présentant une contre-indication ou une situation exceptionnelle. Cette modification augmente l'estimation de l'impact budgétaire.
- Coût moyen de traitement par patient des traitements comparateurs : De la même manière que dans l'analyse pharmacoéconomique, plusieurs coûts d'acquisition de médicaments ont été réduits afin qu'ils correspondent aux prix payés par les centres hospitaliers du Québec. Les coûts de l'analyse de l'INESSS sont ainsi plus faibles que ceux de l'analyse du fabricant. Cette modification augmente l'estimation de l'impact budgétaire.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire – Traitement de deuxième intention ou plus

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
<i>Voir le tableau de la première intention de traitement pour les hypothèses préalables</i>		
Proportion de patients présentant une progression et traités en deuxième intention du CCRm	■ %	75 %
Proportion de patients présentant une progression et traités en troisième intention du CCRm	■ %	50 %
Diminution de la population en raison de l'accès au pembrolizumab en première intention de traitement	En analyse de sensibilité : ■ % la deuxième année ■ % la troisième année	0 % à partir de la deuxième année
Nombre de patients admissibles au traitement (sur 3 ans)	■, ■ et ■ (3 ^e intention seulement)	103 en 2 ^e intention et 53 en 3 ^e intention
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché actuelles (2 ^e intention) <ul style="list-style-type: none"> ▪ FOLFOX6 modifié ▪ FOLFIRI 	s. o.	50 % 50 %
Parts de marché actuelles (3 ^e intention ou plus) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cétuximab ▪ Panitumumab ▪ Trifluridine/tipiracil 	■ % ■ % ■ %	5 % 60 % 35 %
Parts de marché du pembrolizumab (sur 3 ans)	■, ■ et ■ %	90, 90 et 90 %
Provenance de ses parts de marché	Proportionnellement	Proportionnellement
Taux de couverture du régime public d'assurance médicament (pour le trifluridine/tipiracil)	s. o.	60 %
Intégration des patients dans l'analyse	Graduellement sur la première année	Au milieu de l'année
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Durée moyenne de traitement : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab ▪ FOLFOX6 modifié / FOLFIRI ▪ Cétuximab ▪ Panitumumab ▪ Trifluridine/tipiracil 	■ mois s. o. ■ mois ■ mois ■ mois	12,6 mois 3,2 mois 4,6 mois 4,6 mois 2,3 mois
Coût de traitement par cycle : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab (3 semaines) ▪ FOLFOX6 modifié / FOLFIRI (2 semaines) ▪ Cétuximab (semaine 1 et semaine subséquente) ▪ Panitumumab (2 semaines) ▪ Trifluridine/tipiracil (4 semaines) 	8 800 \$ s. o. ■ \$ et ■ \$ ■ \$ ■ \$	8 800 \$ 120 \$ / 136 \$ 2 280 \$ et 1 425 \$ 2 550 \$ 6 100 \$

CCRm : Cancer colorectal métastatique; s. o. : Sans objet.

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de ■ patients, un impact budgétaire net sur 3 ans de ■ \$ est estimé sur le budget des établissements de santé. L'analyse de sensibilité impliquant une diminution des patients en raison de l'inscription potentielle du pembrolizumab en première intention, fait état d'un impact de ■ \$ pour ■ patients traités.

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

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est acceptable. Toutefois, en concordance avec la reconnaissance de la valeur thérapeutique, l'analyse de l'INESSS a intégré toutes les intentions subséquentes de traitement et non seulement la 3^e intention et plus. De plus, un ensemble de modifications ont été apportées et celles présentées plus bas ont le plus d'effet :

- Diminution de la population en raison de l'accès au pembrolizumab en première intention : Il a été anticipé dans l'analyse de l'INESSS, qu'advenant l'ajout d'une nouvelle indication reconnue sur la *Liste des médicaments – Établissements* au pembrolizumab, il n'y aurait plus de patients admissibles ayant progressés après un traitement par fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan à partir de la deuxième année, car ceux-ci l'auraient reçu en première intention et ne pourraient pas le recevoir à nouveau à une intention de traitement ultérieure. En raison de l'incertitude, une analyse de sensibilité a été effectuée sur cet élément.
- Parts de marché actuelles : Les parts de marché des traitements actuels ont été modifiées sur la base de l'avis des experts consultés, et ce, afin de mieux représenter les traitements utilisés en pratique au Québec, notamment celui du panitumumab, privilégié par les centres hospitaliers en raison de son administration toutes les deux semaines, la possibilité de l'administrer sans prémédication et de son coût plus faible que celui du cétuximab. Cette modification augmente l'estimation de l'impact budgétaire.
- Durée moyenne sous traitement : Les durées moyennes sous traitement retenues par le fabricant se basent sur les médianes de survie sans progression des études pivots respectives. Or, lorsque les durées de traitement moyennes sont disponibles, celles-ci sont jugées être des estimations plus adéquates. Les valeurs utilisées sont les mêmes que celles rapportées dans le tableau de l'analyse coût-conséquences. Cette modification augmente de manière importante la différence de coûts entre le pembrolizumab et les comparateurs, affectant fortement l'estimation de l'impact budgétaire.

Une limite à ces analyses a de plus été relevés. Elle repose sur l'usage des traitements subséquents qui n'a pas été considéré par l'INESSS. L'impact budgétaire net estimé pourrait ainsi être de plus grande ampleur en première intention, étant donné que les traitements suivant le pembrolizumab sont plus onéreux que ceux suivant un traitement standard actuel (FOLFOX6 modifié ou FOLFIRI, avec bevacizumab). Toutefois, l'impact budgétaire net estimé pourrait être de plus faible ampleur pour les intentions de traitement subséquentes, étant donné que d'autres traitement peuvent être essayés un après l'autre et que la durée anticipée de traitement du pembrolizumab est beaucoup plus longue que celle des autres traitements.

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).

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue à Keytruda^{MC} sur la Liste des médicaments – Établissements pour le traitement de première intention du CCRm IMS-E/dSRM (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	6 352 460 \$	16 644 320 \$	20 696 836 \$	43 693 616 \$
Nombre de personnes	124	185	215	377 ^a
IMPACT NET				
Établissements ^b	4 955 106 \$	13 488 041 \$	17 088 665 \$	35 531 812 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^b			25 533 365 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^c			37 156 284 \$

CCRm IMS-E/dSRM : Cancer colorectal métastatique avec une instabilité microsatellitaire élevée/déficiência du système de réparation des mésappariements.

a Le nombre total de personnes est fondé sur l'hypothèse selon laquelle certains patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.

b Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction relative des prises de parts de marché de 25 % du pembrolizumab (67,5 % au lieu de 90 %) ainsi que d'un taux de forte instabilité des microsatellites plus faible au stade IV (4 % au lieu de 4,5 %).

c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'un taux de forte instabilité des microsatellites plus élevé au stade IV (5 % au lieu de 4,5 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 35,5 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé pour les trois premières années suivant le remboursement du pembrolizumab pour le traitement de première intention du CCRm. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 377 patients seraient traités au cours de ces années.

Au regard des analyses biomédicales, une hausse de la volumétrie est anticipée, soit d'environ 1 450 tests de plus sur trois ans. Une incidence budgétaire d'environ 86 000 \$ a été estimée pour la réalisation de ces analyses supplémentaires afin permettre la détection de l'instabilité microsatellitaire. Cette estimation repose sur les valeurs de référence pondérées pour les tests par immunohistochimie (34 \$) et par PCR (243 \$), ce dernier étant effectué à titre de confirmation dans environ 10 % des cas. De plus, le coût des services professionnels associés à l'interprétation des tests par un médecin spécialiste est aussi à prévoir.

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).

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue à Keytruda^{MC} sur la Liste des médicaments – Établissements pour le traitement de deuxième intention ou plus du CCRm IMS-E/dSRM (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements ^a	11 211 200 \$	11 211 200 \$	0 \$	22 422 400 \$
Nombre de personnes	140	0	0	140 ^b
IMPACT NET				
Établissements ^a	10 768 799 \$	10 768 799 \$	0 \$	21 537 598 \$
RAMQ ^c	-73 874 \$	-73 874 \$	0 \$	-147 748 \$
Total ^c	10 694 925 \$	10 694 925 \$	0 \$	21 389 850 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^d			16 049 505 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^e			26 881 124 \$

CCRm IMS-E/dSRM : Cancer colorectal métastatique avec une forte instabilité des microsatellites/déficience du système de réparation des mésappariements.

- a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- b Le nombre total de personnes est fondé sur l'hypothèse selon laquelle certains patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.
- c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste, le cas échéant.
- d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction relative des prises de parts de marché de 25 % du pembrolizumab (67,5 % au lieu de 90 %).
- e Les estimations sont réalisées en tenant compte qu'il y aurait 25 % des patients admissibles à la deuxième année (au lieu de 0 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 21,5 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé pour les trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue au pembrolizumab. Une réduction des coûts d'environ 150 000 \$ est toutefois attendue sur le budget de la RAMQ. L'impact budgétaire net total, sur trois ans, est ainsi estimé à 21,4 M\$. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 140 patients seraient traités.

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

L'ajout d'une indication reconnue au pembrolizumab, dont le coût de traitement individuel est élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 19 M\$ pour le traitement de 221 personnes en moyenne par année. 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 nouvelles indications à la *Liste des médicaments – Établissements* leur impose un fardeau économique qui devient de plus en plus difficile à gérer.

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'opportunité lié à l'ajout d'une indication reconnue à Keytruda^{MC} – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens d'environ 19 M\$

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement du cancer colorectal métastatique avec forte instabilité des microsatellites	85 725 \$ en coût additionnel moyen par patient par année	221 personnes en moyenne par année
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	83 \$/heure	228 601 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	74 736 \$/place	254 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 \$/lit	253 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	241 \$/jour	78 730 jours

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'ajouter une indication reconnue au pembrolizumab sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du cancer colorectal métastatique (CCRm) associé à une instabilité microsatellitaire élevée ou à une déficience du système de réparation des mésappariements (IMS-E/dSRM).

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

Motifs de la position unanime

- En première intention de traitement du CCRm IMS-E/dSRM, le pembrolizumab prolonge la survie sans progression et la durée de la réponse comparativement à la chimiothérapie conventionnelle, ce qui est jugé cliniquement important. Malgré l'immaturation des données de survie globale, l'INESSS estime qu'un gain en faveur du pembrolizumab est plausible.
- Le pembrolizumab est en mesure de générer une réponse tumorale objective durable chez les patients ayant déjà été traités pour un CCRm et qui présentent le phénotype IMS-E/dSRM. Le signal d'efficacité observé chez les patients ayant déjà été traités est appuyé par les données robustes obtenues en première intention.
- Le profil d'innocuité du pembrolizumab pour le traitement du CCRm IMS-E/dSRM est à l'image de celui observé dans le traitement d'autres sites tumoraux. Il est plus favorable que celui de la chimiothérapie.
- Il est plausible que le pembrolizumab soit associé à une meilleure qualité de vie par rapport à la chimiothérapie, notamment en raison de son profil d'innocuité plus favorable, de la durée plus courte des perfusions et de son administration moins fréquente.
- Dans le contexte particulier où l'utilisation du pembrolizumab chez les patients ayant déjà été traités avec une chimiothérapie serait une situation temporaire, le comité estime, en se basant notamment sur des considérations éthiques et des enjeux d'équité, qu'il serait

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).

raisonnable que les patients présentant le phénotype IMS-E/dSRM aient accès au pembrolizumab le plus tôt possible dans leur séquence de traitement.

- Le pembrolizumab représenterait une nouvelle option de traitement pour le traitement du CCRm IMS-E/dSRM et comblerait un besoin de santé jugé important.
- Pour le traitement de première intention, le pembrolizumab n'est pas jugé un traitement efficace sur la base d'un ratio coût-utilité incrémental jugé trop élevé, celui-ci s'appuyant sur les informations disponibles à ce jour et tenant compte de l'incertitude sur les bénéfices anticipés à long terme, notamment sur la survie globale.
- Pour le traitement de deuxième intention ou plus, il n'est pas possible d'évaluer adéquatement l'efficacité du pembrolizumab en raison des limites de l'analyse coût-conséquences. Il en ressort que les coûts supérieurs du pembrolizumab sont difficilement conciliables avec son efficacité présumée favorable face aux alternatives actuellement disponibles. Il convient de relever que plusieurs traitements comparateurs, c'est-à-dire le cétuximab ([INESSS 2012](#)), le panitumumab ([INESSS 2013](#)) ainsi que le trifluridine/tipiracil ([INESSS 2018](#)) n'avaient pas été jugés efficaces lors de leurs évaluations antérieures. L'INESSS n'est donc pas en mesure de reconnaître l'efficacité du pembrolizumab pour ces intentions de traitement.
- L'ajout de cette indication reconnue au pembrolizumab engendrerait, sur trois ans, des coûts supplémentaires importants de l'ordre d'environ 57 M\$ sur le budget des établissements de santé, soit 35,5 M\$ pour la première intention de traitement et 21,5 M\$ pour le traitement de deuxième intention ou plus. Toutefois, pour la même période, des économies d'environ 150 000 \$ sont anticipés sur le budget de la RAMQ.
- De plus, des coûts additionnels, sur trois ans, d'approximativement 86 000 \$ sont attendus pour la détection de l'IMS en raison d'une proportion plus élevée de patients testés.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du pembrolizumab pour le traitement du CCRm IMS-E/dSRM, 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.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Le pembrolizumab a fait l'objet d'entente d'inscription pour deux autres indications reconnues. Tout rabais ou ristourne qui s'appliquerait à ce produit, dans le cadre de l'indication faisant l'objet de cet avis, améliorerait son efficacité et réduirait son impact budgétaire.
- De plus, un rabais ou une ristourne confidentielle pour les traitements comparateurs (p. ex. bevacizumab, panitumumab, cétuximab ou trifluridine/tipiracil) augmenterait l'inefficacité du pembrolizumab et influencerait défavorablement le résultat d'impact budgétaire.
- À partir des analyses, chaque baisse de 1 % du prix du pembrolizumab diminue le RCUI de 1 608 \$/QALY gagné. L'impact budgétaire net sur trois ans diminue quant à lui de 661 160 \$.
- La dose fixe de 200 mg augmente de façon importante les coûts par rapport à une dose ajustée en fonction du poids (2 mg/kg). En pratique, plusieurs cliniciens rapportent utiliser la dose de 2 mg/kg jusqu'à une dose maximale de 200 mg. Si on retient cette dose, pour un patient ayant un poids corporel moyen de 76 kg, le résultat de l'analyse pharmacoéconomique pour la première intention diminue à 114 915 \$/QALY gagné (au lieu de 153 502 \$/QALY gagné) et le résultat de l'impact budgétaire net total, pour toutes les intentions, diminue à 41 M\$ (au lieu de 56,9 M\$).

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

- Une étude clinique de phase III (NCT04008030) évaluant le nivolumab et l'association nivolumab/ipilimumab dans le traitement du CCRm IMS-E/dSRM est présentement en cours de recrutement dans certains centres hospitaliers du Québec. Le nombre de patients traités avec le pembrolizumab pourrait être moindre que ce qui a été estimée dans les analyses du présent avis, si plusieurs patients québécois sont recrutés dans le cadre de cette étude clinique.
- Compte tenu que le pembrolizumab pourrait se positionner rapidement au sein de l'arsenal thérapeutique, soit dès la première intention de traitement du CCRm IMS-E/dSRM, cela aurait pour conséquence de déplacer les chimiothérapies à une intention de traitement ultérieure pour la majorité des patients. Ainsi, advenant l'ajout d'une indication reconnue au pembrolizumab pour le traitement du CCRm IMS-E/dSRM, les indications reconnues pour le paiement suivantes devraient être modifiées comme suit :

Bevacizumab (Zirabev^{MC} et Mvasi^{MC})

- ◆ en association avec une chimiothérapie incluant une fluoropyrimidine, pour le traitement d'un cancer colorectal métastatique, chez les personnes 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, confirmée par imagerie.

~~Il est à noter que le bevacizumab ne sera pas autorisé pour un traitement de deuxième intention s'il a été administré pour le traitement de première intention du cancer colorectal.~~ **Il est à noter que le bevacizumab n'est pas autorisé à la suite d'un échec à un anticorps anti-VEGF si celui-ci a été administré pour le traitement du cancer colorectal.**

Panitumumab (Vectibix^{MC})

- ◆ en association avec une chimiothérapie incluant une fluoropyrimidine et l'oxaliplatine ou l'irinotécan, pour le traitement ~~de première intention~~ du cancer colorectal métastatique chez les personnes :
 - dont la tumeur présente un gène RAS non muté;
 - et
 - présentant une contre-indication ou une intolérance sérieuse au bevacizumab;
 - et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.
 - et
 - **n'ayant jamais été traités avec une chimiothérapie systémique à ce stade de la maladie.**

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

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

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

- ◆ en monothérapie, pour le traitement de troisième intention du cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR chez les personnes :
 - présentant un gène RAS non muté;
et
 - réfractaires aux chimiothérapies à base d'irinotécan et d'oxaliplatine et qui ont reçu un traitement par fluoropyrimidine;
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 confirmée par imagerie.

Il est à noter que le panitumumab n'est pas autorisé à la suite d'un échec à un anticorps anti-EGFR si celui-ci a été administré pour le traitement du cancer colorectal métastatique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Amado RG, Wolf M, Peeters M, et coll.** Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26(10):1626-34.
- **Andre T, Amonkar M, Norquist J, et coll.** Health-related quality of life in patients treated with pembrolizumab vs chemotherapy as first-line treatment in microsatellite instability-high and/or deficient mismatch repair metastatic colorectal cancer : Phase 3 KEYNOTE-177 study. ESMO virtual presentation, 2020.
- **Andre T, Shiu KK, Kim TW, et coll.** Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2020; 383(23):2207-18.
- **Bansback N, Tsuchiya A, Brazier J, et coll.** Canadian valuation of EQ-5D health states: preliminary value set and considerations for future valuation studies. *PLoS One.* 2012; 7(2): e31115.
- **Battaglin F, Naseem M, Lenz HJ, et coll.** Microsatellite instability in colorectal cancer: overview of its clinical significance and novel perspectives. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2018;16(11):735-45.
- **Collura A, Lefevre JH, Svrcek M, et coll.** [Microsatellite instability and cancer: from genomic instability to personalized medicine]. *Med Sci.* 2019; 35(6-7):535-43.
- **Diaz LA, Le DT, Kim T-W et coll.** Pembrolizumab monotherapy for patients with advanced MSI-H colorectal cancer: Longer-term follow-up of the phase 2, KEYNOTE-164 study. Poster presented at virtual ASCO annual meeting, 2020.
- **Halpern N, Goldberg Y, Kadouri L, et coll.** Clinical course and outcome of patients with high-level microsatellite instability cancers in a real-life setting: a retrospective analysis. *Onco Targets Ther.* 2017; 10:1889-96.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.** Erbitux^{MC} – Cancer colorectal métastatique. Québec. Qc: INESSS; 2012. Disponible à : https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2012/Erbitux_2012_02.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.** Lonsurf^{MC} – Cancer colorectal métastatique. Québec. Qc: INESSS; 2018. Disponible à : https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2018/Lonsurf_2018_05.pdf

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

- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.** Vectibix^{MC} – Cancer colorectal métastatique. Québec. Qc: INESSS; 2013. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2013/Vectibix_2013_02_CAV.pdf
- **Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et coll.** Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. N Engl J Med. 2007; 357(20):2040-8.
- **Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et coll.** K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. N Engl J Med. 2008; 359(17):1757-65.
- **Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, et coll.** Phase II open-label study of pembrolizumab in treatment-refractory, microsatellite instability–high/mismatch repair–deficient metastatic colorectal cancer: KEYNOTE-164. J Clin Oncol. 2020;38(1):11-19.
- **Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et coll.** Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2015;372(20):1909-19.
- **Merck Canada Inc.** Monographie de produit de Keytruda^{MC}. Montréal; mars 2021.
- **Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) :** Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale, Édition 2020-2021. Québec : Ministère de la Santé et des Service sociaux; 2020.
- **National comprehensive cancer network.** Clinical practice guidelines in oncology – Colon cancer (version 2.2021); Disponible au lien suivant : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf
- **Osoba D, Rodrigues G, Myles J, et coll.** Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol. 1998;16(1):139-44.
- **Price TJ, Peeters M, Kim TW, et coll.** Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. Lancet Oncol. 2014;15:569-76.
- **Shiu KK, Andre T, Kim TW, et coll.** KEYNOTE-177 : Phase 3 randomized study of pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high advanced colorectal cancer. ASCO-GI virtual presentation, 2021.
- **Société canadienne du cancer.** Cancer colorectal [site Web]. 2021; Disponible au lien suivant: https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/colorectal/prognosis-and-survival/?region=qc_et <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/colorectal/prognosis-and-survival/survival-statistics/?region=qc> (consulté en mars 2021)
- **Société canadienne du cancer.** Statistiques canadiennes sur le cancer 2020; Statistiques spécifiques-Québec; Disponible au lien suivant : https://www.cancer.ca/~media/cancer.ca/CW/cancer%20information/cancer%20101/Canadian%20cancer%20statistics%20supplementary%20information/2020/QC-specific-stats-2020_FR.pdf?la=fr-CA (consulté en mars 2021)
- **Tournigand C, André T, Achille E, et coll.** FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. J Clin Oncol. 2004; 22(2):229-37.
- **Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et coll.** Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2007; 25(13):1658-64.

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

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

VITRAKVI^{MC}

Tumeurs solides porteuses d'une fusion d'un gène NTRK

Avis transmis au ministre en mai 2021

Marque de commerce : Vitrakvi

Dénomination commune : Larotrectinib

Fabricant : Bayer

Formes : Capsule et solution orale

Teneurs : 25 mg, 100 mg et 20 mg/ml (100 ml)

Inscription – Avec conditions (Fibrosarcome infantile et sarcome des tissus mous)

Refus d'inscription (Autres tumeurs solides)

RECOMMANDATION – Fibrosarcome infantile et sarcome des tissus mous

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 Vitrakvi^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement du fibrosarcome infantile et du sarcome des tissus mous porteurs d'une fusion d'un gène *NTRK*, selon certaines conditions.

Bien que prometteur, l'INESSS juge que la démonstration du caractère agnostique du larotrectinib n'est pas suffisamment robuste pour reconnaître la valeur thérapeutique pour l'indication demandée par le fabricant. Toutefois, compte tenu des résultats obtenus pour certains sites tumoraux en termes de taux de réponse tumorale objective, de durée de réponse et de survie sans progression, dans un contexte où ces conditions cliniques sont très rares, et vu qu'il n'y a actuellement pas d'alternatives thérapeutiques satisfaisantes et qu'il serait difficile d'obtenir un devis d'études permettant de démontrer avec plus de confiance les effets, l'INESSS a convenu qu'il serait juste et raisonnable d'ajouter le larotrectinib sur les listes des médicaments pour le traitement du fibrosarcome infantile et du sarcome des tissus mous.

Conditions

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

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ en monothérapie, pour le traitement du fibrosarcome infantile ou du sarcome des tissus mous, métastatique ou dont la résection chirurgicale serait susceptible d'entraîner une morbidité grave, chez les personnes :
 - dont la tumeur est porteuse d'une fusion d'un gène *NTRK*;
 - et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

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

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.

RECOMMANDATION – Autres tumeurs solides

L'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Vitrakvi^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement des tumeurs solides porteuses d'une fusion d'un gène *NTRK* (récepteur tyrosine-kinase de la neurotrophine) autres que le fibrosarcome infantile et le sarcome des tissus mous, car la valeur thérapeutique n'est pas démontrée en raison de l'insuffisance de preuve.

Évaluation

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

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le larotrectinib est un inhibiteur sélectif, à prise orale, des récepteurs kinases à tropomyosine (TRK) A, B et C. Ces protéines sont impliquées dans le développement, la fonction, la survie et la prolifération des neurones et sont respectivement codées par les gènes *NTRK1*, *NTRK2* et *NTRK3*. Des événements de fusion génique, qui résultent de réarrangements chromosomiques dans les gènes *NTRK*, entraînent la formation de protéines chimériques TRK oncogènes. Ces dernières sont exprimées de façon aberrante et activent les voies de signalisation cellulaires intervenant dans la prolifération et la survie cellulaires, ce qui aboutit au cancer avec fusions TRK.

Santé Canada a émis un avis de conformité conditionnel pour le larotrectinib, dans l'attente des résultats d'études permettant notamment d'avérer son bienfait clinique, pour l'indication suivante : « pour le traitement des adultes et des enfants porteurs de tumeurs solides qui présentent une fusion du gène *NTRK* (récepteur tyrosine-kinase de la neurotrophine) sans mutation de résistance acquise connue, qui sont métastatiques ou dont la résection chirurgicale serait susceptible d'entraîner une morbidité grave, et pour lesquels il n'y a pas d'autres options thérapeutiques satisfaisantes ». Il s'agit de la deuxième évaluation de Vitrakvi^{MC} par l'INESSS.

BREF HISTORIQUE

Novembre 2019 [Refus d'inscription](#)

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).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer est une maladie grave. Il est la première cause de décès au Canada. En 2020, il est estimé que 225 800 Canadiens ont reçu un diagnostic de cancer et que 83 300 en sont morts. La survie des patients atteints d'une tumeur solide varie grandement selon le type de cancer. Ainsi, certains cancers sont associés à une survie à cinq ans très élevée, notamment le cancer de la glande thyroïde (98 %). Dans le cas d'autres cancers, comme le cancer du pancréas (8 %), cette survie demeure faible.

Chaque cancer est caractérisé par l'acquisition d'altérations génétiques et épigénétiques (Amatu 2016, Laetsch 2019, Lange 2018). Lorsque de telles altérations touchent quelques cibles génomiques clés (proto-oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeurs) à l'intérieur d'une même cellule, celle-ci acquiert des propriétés propres au cancer, entre autres une capacité accrue de prolifération (Lange, Laetsch, Amatu). Une altération moléculaire qui est responsable de l'apparition et du maintien du cancer est dite oncogène pilote (*oncogenic driver*). Sa présence confère un avantage de croissance aux cellules cancéreuses, ce qui favorise leur sélection lors de la progression tumorale. Un oncogène passager (*oncogenic passenger*) est, quant à lui, présent dans le tissu tumoral où se trouve un oncogène pilote, mais il ne modifiera pas le fonctionnement de la cellule.

L'évaluation du larotrectinib s'inscrit dans un nouveau paradigme pharmacologique issu de la médecine de précision, où l'altération génétique, et non le type de tumeur, serait prédictive de la réponse à une thérapie ciblée. En conséquence, cette évaluation ne fait pas référence à un site de cancer particulier, mais cible plutôt tous les cancers qui présentent un réarrangement impliquant un gène *NTRK*. Ces réarrangements sont rares. En effet, deux grandes études de plus de 10 000 patients chacune et réalisées sur divers tissus tumoraux ont montré que la fréquence globale des réarrangements *NTRK* est de 0,34 % dans les cancers pédiatriques et qu'elle varie de 0,27 à 0,31 % dans les cancers chez l'adulte (Gatalica 2019, Okamura 2018). En ce qui a trait à la fréquence des réarrangements *NTRK* selon le site du cancer, elle est très faible dans certains cancers dont l'incidence est élevée, notamment le mélanome (0,21 %; Okamura), le cancer du côlon (0,2 à 0,97 %; Gatalica, Okamura) et l'adénocarcinome pulmonaire (0,098 à 0,92 %; Gatalica, Okamura). Elle est toutefois très élevée dans des cancers dont l'incidence est faible, soit le cancer des glandes salivaires analogue au carcinome mammaire sécrétoire (93 à 100 %; Okamura) et le fibrosarcome infantile (70 à 90 %; Cocco 2018, Hung 2018). Le seul type de cancer qui présente à la fois une incidence de la maladie et une fréquence du réarrangement *NTRK* relativement élevées est le cancer de la thyroïde; toutefois, la proportion de cas de ce cancer au stade métastatique est faible (8,8 %). Il est important de noter que le pronostic des patients ayant un cancer avec une fusion d'un gène *NTRK* n'est pas bien établi. Actuellement, les patients reçoivent des traitements anticancéreux qui ne ciblent pas l'altération génomique, celle-ci n'étant, par ailleurs, pas recherchée. L'efficacité de ces traitements chez les patients atteints d'un cancer avec une fusion d'un gène *NTRK* n'a pas été étudiée, et ce, peu importe le site tumoral.

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).

Besoin de santé

Le traitement des tumeurs solides avancées ou métastatiques a pour but de prolonger la vie ou de repousser la progression de la maladie, tout en maintenant une bonne qualité de vie. Les options thérapeutiques et leurs bénéfices cliniques diffèrent toutefois d'un cancer à l'autre. Certains cancers, notamment le cancer du poumon, le cancer colorectal, le cancer du sein et le mélanome, ont plusieurs thérapies disponibles avérées efficaces pour prolonger la survie sans progression ou la survie globale aux stades localement avancé ou métastatique. Pour le cancer des glandes salivaires, les sarcomes des tissus mous et les cancers de la thyroïde réfractaires à l'iode, peu d'options efficaces de traitement sont disponibles ou elles sont toxiques.

Le fibrosarcome infantile est, quant à lui, rarement métastatique au diagnostic. Les traitements offerts aux enfants qui en sont atteints, à visée curative, se limitent généralement aux résections chirurgicales et à la chimiothérapie. Bien qu'avérées efficaces, ces options thérapeutiques peuvent être débilatantes ou mutilantes, ou encore très toxiques et entraîner des effets indésirables à long terme, ce qui n'est pas souhaitable, d'autant moins dans une population pédiatrique.

Ainsi, il existe un grand besoin de nouvelles thérapies plus efficaces et mieux tolérées, d'autant plus si elles s'administrent par voie orale, pour le traitement de tous les cancers et plus particulièrement pour ceux dont les traitements sont insatisfaisants.

Analyse des données

Évaluation antérieure

Dans la précédente évaluation, la valeur thérapeutique du larotrectinib n'a pas été reconnue pour le traitement des tumeurs solides porteuses d'une fusion d'un gène *NTRK*. Cette recommandation était principalement basée sur des analyses amalgamant les données de trois études de phase I ou II, de faible niveau de preuve, sans traitement comparateur et à devis ouvert, dont le but est d'évaluer l'activité antitumorale et l'innocuité du larotrectinib dans des populations adultes ou pédiatriques, soit les études LOXO-TRK-14001 (Hong 2019), SCOUT (Laetsch 2018) et NAVIGATE (non publiée). L'INESSS était d'avis que l'importante hétérogénéité entre ces études rendait toutefois hasardeux le regroupement de leurs données et complexifiait d'autant plus l'interprétation des résultats de ces analyses. De plus, même s'il considérait qu'une étude panier bien conçue puisse être acceptable pour évaluer la valeur thérapeutique du larotrectinib en raison de la rareté de cette altération génomique, il était d'avis que l'analyse intégrée ne correspond pas à ce type de devis.

L'analyse de la cohorte primaire regroupant 55 patients (comité indépendant [CI], 17 juillet 2017) (Drilon 2018) ainsi que celle d'une cohorte élargie produite par les investigateurs (Inv) pour le congrès de l'European Society of Medical Oncology (ESMO) et obtenue après un suivi additionnel d'environ 12 mois (30 juillet 2018, n = 109) (Lassen 2018) ont été retenues pour cette évaluation. Bien que l'INESSS ait qualifié de très important le taux de réponse tumorale objective obtenu par les investigateurs dans l'ensemble de la cohorte élargie (81 %), l'ampleur du bénéfice clinique a été jugée très incertaine en raison des importantes faiblesses méthodologiques qui compromettent la validité interne des analyses intégrées, ce qui, en conséquence, a limité la portée et l'interprétation des résultats. Parmi ces lacunes, notons le devis utilisé, l'hétérogénéité de la population et des sites tumoraux, la faible représentativité de certains types de tumeurs, l'absence de groupe comparateur et d'analyses statistiques pour les cohortes élargies ainsi que le suivi très variable et relativement court selon les sujets. De plus, étant donné

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

la très grande variabilité des taux de réponse (0 à 100 %) selon le type de tumeur et la faible représentativité de chacun de ces sites dans l'échantillon, l'INESSS a estimé qu'il était difficile d'inférer à l'ensemble des tumeurs *NTRK* positives d'un même type histologique les résultats obtenus avec l'échantillon étudié et de les extrapoler aux autres types de tumeurs solides non représentés dans l'analyse intégrée. Par conséquent, il a convenu qu'il lui était impossible de statuer sur la nature agnostique du biomarqueur à partir de ces données. Quant aux résultats de survie sans progression et de survie globale, bien que jugés prometteurs, ils n'ont pu conférer d'appui au paramètre d'évaluation principal, car ils sont difficilement interprétables en raison du regroupement de données provenant de différents sites tumoraux aux pronostics variables. Ils pourraient, *a fortiori*, dépendre totalement de la composition de la cohorte en termes de types de cancer. Par ailleurs, même s'il a admis que des résultats prometteurs étaient observés pour certains types tumoraux, notamment le fibrosarcome infantile, le sarcome des tissus mous et le cancer des glandes salivaires, les données soumises et disponibles ne permettaient pas d'alléguer de l'ampleur réelle du bénéfice et l'ont incité à une grande prudence. Les données d'innocuité et de qualité de vie étaient quant à elles préliminaires au moment de la précédente évaluation. Celles-ci suggéraient que le larotrectinib a une toxicité acceptable et que son usage ne semble pas préjudiciable à la qualité de vie des patients, ce à quoi l'INESSS a adhéré, malgré l'incertitude. Enfin, l'INESSS était d'avis que des études de confirmation ou l'obtention d'un nombre supérieur de patients par type tumoral et pour plus de types tumoraux, suivis sur une plus longue période s'avéraient nécessaires pour qu'il soit en mesure de reconnaître la nature agnostique du biomarqueur ou, du moins, la valeur thérapeutique du larotrectinib pour certains types tumoraux.

Évaluation actuelle

Dans les présents travaux, les données des cohortes élargies produites par les investigateurs en février 2019 (Hong 2020), juillet 2019 (McDermott 2020) et juillet 2020 (Hong 2021) ainsi que celles prédéfinies des quatrième et cinquième cohortes primaires élargies (*extended Primary Analysis Set*, ePAS) (données non publiées) s'ajoutent à l'évaluation de la valeur thérapeutique. Une comparaison intra-patient a également été appréciée (Italiano 2020, données non publiées).

Les nouvelles données consistent en l'ajout, selon l'évaluation des investigateurs (Inv), de 44 (19 février 2019, n = 153), 66 (15 juillet 2019 n = 175) et 97 (20 juillet 2020, n = 206) patients aux 109 provenant des études LOXO-TRK-14001, SCOUT et NAVIGATE, de la précédente évaluation. Les analyses des cohortes ePAS4 (15 juillet 2019) et ePAS5 (20 juillet 2020) selon le comité indépendant comptent quant à elles 164 et 192 patients, respectivement. Les différences relevées entre les investigateurs et le comité indépendant quant au nombre de patients inclus dans chacune des analyses sont attribuables au fait que les sujets ayant une réponse tumorale non confirmée par une seconde imagerie n'étaient pas considérés dans l'évaluation du comité indépendant. Brièvement, pour être inclus dans les analyses intégrées, les patients devaient être atteints d'une tumeur solide au stade localement avancé ou métastatique, porteuse d'une fusion d'un gène *NTRK*, avoir reçu au moins une dose de larotrectinib et présenter une maladie mesurable pouvant être évaluée selon les critères RECIST version 1.1 (Eisenhauer 2009). Les patients atteints d'une tumeur primaire du système nerveux central étaient exclus. Le larotrectinib était administré par voie orale à raison d'une dose bi-journalière de 100 mg chez les patients dont la surface corporelle était d'au moins 1 m² ou de 100 mg/m² chez ceux dont la surface corporelle était inférieure. Le traitement était poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs liés au traitement, son administration pouvait être

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).

interrompue temporairement ou la dose pouvait être réduite. Le paramètre d'évaluation principal est le taux de réponse objective dans l'ensemble de la cohorte, déterminée par un comité indépendant.

Après l'ajout de 44 à 97 patients, les résultats obtenus par les investigateurs indiquent des taux de réponse objective somme toute cohérents avec celui observé chez les 109 patients de la cohorte Inv juillet 2018. Ainsi, les taux de réponse rapportés pour l'ensemble des patients des cohortes Inv février 2019, Inv juillet 2019 et Inv juillet 2020 sont respectivement de 79 % (intervalle de confiance à 95 % [IC95 %] de 72 à 85 %), 78 % (IC95 % de 71 à 84 %) et 75 % (IC95 % de 68 à 81 %). Ces nouvelles données semblent donc appuyer un taux de réponse d'ampleur très importante pour l'ensemble de la population de l'échantillon atteinte d'une tumeur solide porteuse d'une fusion d'un gène *NTRK*. De plus, bien que la médiane varie selon l'ensemble de patients examiné, les réponses semblent durables (médianes de 35,2 à 49,3 mois). Notons qu'environ 80 % d'entre elles sont toutefois partielles. L'évaluation de ces paramètres par le comité indépendant dans les cohortes ePAS4 et ePAS5 concorde avec celle réalisée par les investigateurs, ce qui est rassurant. Quant à la survie sans progression, les médianes estimées fluctuent de 28,3 à 36,8 mois selon l'analyse. Même si ces médianes ne sont pas fiables, car leur estimation repose sur un faible nombre d'événements, elles sont jugées d'ampleur cliniquement importante. Les médianes de survie globale ne sont, quant à elles, pas atteintes. Comme mentionné lors de l'évaluation précédente, bien qu'intéressantes, les analyses de survie sont difficilement interprétables et ne peuvent conférer d'appui au paramètre principal. Enfin, aucun nouveau signal de toxicité n'a été relevé lors de ces analyses.

Les analyses de sous-groupes selon le type tumoral, présentées dans le tableau suivant, indiquent encore une fois des taux de réponse très variables, passant, dans la plus récente analyse selon le comité indépendant, de 0 % pour le cholangiocarcinome et les cancers du pancréas, du col de l'utérus, de la prostate et de l'appendice à 100 % pour les tumeurs stromales gastro-intestinales, par exemple. Par ailleurs, la variabilité des résultats est également perceptible entre les différents ePAS. Ces différences peuvent en partie être dues au petit nombre de patients pour certains sites tumoraux. En conséquence, ajouter un ou deux patients dans une cohorte peut faire varier le taux de réponse. Même pour les types de tumeurs avec un échantillon plus grand, l'ajout de patients peut influencer de façon importante les résultats. Par exemple, l'ajout de ■ patients à la cohorte atteinte d'un sarcome des tissus mous fait passer le taux de réponse de ■ (ePAS4) à 69 % (ePAS5) et inversement, l'ajout de ■ patients à celle atteinte d'un cancer du poumon le fait passer de ■ (ePAS4) à 87 % (ePAS5). Ces résultats mettent en évidence l'importante incertitude au regard de l'ampleur de l'effet.

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).

Comparaison des résultats des cohortes Inv juillet 2018 (Lassen 2018), Inv février 2019 (Hong 2021), ePAS4 (données non publiées) et ePAS5 (données non publiées)

Type de tumeurs	Réponse tumorale objective ^a							
	Analyses selon les investigateurs				Analyses selon le comité indépendant			
	30 juillet 2018		19 février 2019		ePAS4 15 juillet 2019		ePAS5 20 juillet 2020	
n	RTO (IC95 %)	n	RTO (IC95 %)	n	RTO (IC95 %)	n	RTO (IC95 %)	
Tous types	109	81 % (72 à 88 %)	153	79 % (72 à 85 %)	█	█ % (█ à █ %)	192	72 % (65 à 79 %)
Sarcome des tissus mous	25	88 %	36	81 %	█	█ %	48	69 %
Glandes salivaires	18	89 %	20	90 %	█	█ %	22	86 %
Fibrosarcome infantile	16	100 %	28	96 %	█	█ %	40	93 %
Thyroïde	16	81 %	24	79 %	█	█ %	28	64 %
Colorectal	6	50 %	8	50 %	█	█ %	8	38 %
TSGI	5	100 %	4	100 %	█	█ %	4	100 %
Poumon	7	71 %	12	75 %	█	█ %	15	87 %
Mélanome	7	43 %	7	43 %	█	█ %	7	43 %
Cholangiocarcinome	2	50 %	2	50 %	█	█ %	2	0 %
Sarcome osseux	2	50 %	2	50 %	█	█ %	2	50 %
Pancréas	1	100 %	2	50 %	█	█ %	2	0 %
Sein	1	0 %	4	75 %	█	█ %	7	71 %
Appendice	1	0 %	1	0 %	█	█ %	1	0 %
Primaire inconnu	1	100 %	1	100 %	█	█ %	1	100 %
Néphrome congénital mésoblastique	1	100 %	1	100 %	█	█ %	2	100 %
Col de l'utérus	--	--	--	--	--	--	1	0 %
Hépatocellulaire	--	--	1	0 %	█	█ %	1	0 %
Prostate	--	--	--	--	█	█ %	1	0 %

ePAS : *Expanded Primary Analyses Set*; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; TSGI : Tumeur stromale gastro-intestinale; RTO : Réponse tumorale objective.

a Pourcentage de patients évaluable ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1* (Eisenhauer 2009).

Selon l'INESSS, même si l'ajout de 97 patients (Inv juillet 2020) (ou 83 selon ePAS5) supplémentaires aux 109 de la précédente évaluation répond à quelques-unes des faiblesses relevées en accroissant la taille de l'échantillon total ainsi que celle des cohortes par type tumoral, il n'améliore pas la qualité méthodologique de l'analyse intégrée et la faiblesse de son devis, ni ne compense la grande hétérogénéité de la population et des sites tumoraux ou l'absence de traitements comparateurs et d'analyses statistiques. D'autant plus que la majorité des patients additionnels (plus de 80 %) sont atteints d'un cancer appartenant à quatre types de tumeurs seulement (fibrosarcome infantile, sarcome des tissus mous, cancer de la thyroïde et cancer du poumon). De fait, ces derniers sont surreprésentés dans l'échantillon étudié, ce qui en fait les principaux vecteurs des résultats d'efficacité obtenus. Le nombre de patients pour les autres types de cancer est, quant à lui, demeuré relativement identique à l'évaluation antérieure. L'importante variabilité des taux de réponse selon le type tumoral, combinée au fait que certains cancers ne sont encore que très peu ou pas du tout représentés dans les nouvelles analyses, font

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

que l'INESSS n'est toujours pas en mesure de conclure que le larotrectinib apporte un bénéfice clinique pour l'ensemble des types tumoraux.

Par ailleurs, bien qu'une étude comparative à répartition aléatoire soit le moyen le plus approprié pour évaluer l'efficacité d'un nouveau médicament, car il permet de tenir compte des facteurs de confusion inconnus, ce type d'essai peut être difficile à réaliser en présence d'un cancer rare. Afin de pallier l'absence de traitement comparateur, diverses approches expérimentales ont été développées pour tenter de documenter l'ampleur de l'activité antitumorale d'un médicament dans les essais de phase II. À cet égard, une comparaison intra-patient réalisée à partir des données des cohortes élargies ePAS4 (Italiano) et ePAS5 (données non publiées) a été appréciée. Cette analyse a été réalisée à l'aide d'une approche nommée indice de modulation de la croissance (*Growth Modulation Index [GMI]*), qui repose sur l'utilisation du patient comme son propre témoin. Le GMI est défini comme le rapport entre le temps écoulé avant la progression (ou la survie sans progression) sur le traitement par le larotrectinib et celui avant la progression (ou l'échec du traitement) sur le plus récent traitement antérieur (Von Hoff 1998). Notons que ce dernier a été mesuré par les investigateurs.

Les résultats obtenus pour la cohorte ePAS4 indiquent un GMI médian de 3,35 pour l'ensemble des 122 patients admissibles (83 adultes et 39 enfants), soit ceux ayant été traités par le larotrectinib pendant au moins 6 mois et ayant reçu au moins un traitement antérieur. Ce résultat est cliniquement significatif puisqu'il est supérieur au seuil prédéterminé de 1,33 (Von Hoff). De fait, 69 % des patients ont un GMI supérieur à ce seuil, ce qui est jugé important. Étant donné l'absence de progression de la maladie chez 62 % des patients de la cohorte au moment de l'analyse, ces résultats pourraient par ailleurs être sous-estimés. Enfin, les résultats obtenus pour la cohorte ePAS5 sont cohérents avec ceux observés pour la cohorte ePAS4. Bien que l'INESSS considère que ces résultats appuient un bénéfice de survie sans progression avec le larotrectinib cliniquement supérieur à celui obtenu par la majorité des patients lors de leur traitement précédent, environ 75 % d'entre eux sont atteints d'un cancer appartenant à l'un des cinq types tumoraux les plus fréquemment observés dans la cohorte ePAS4. Ainsi, malgré l'inclusion de 16 types tumoraux dans l'analyse, 11 d'entre eux sont représentés par moins de 10 patients et pour certains, dont le mélanome et le cancer colorectal, environ 60 % des patients ont un GMI qui n'est pas cliniquement significatif. Par ailleurs, même si cette approche est de plus en plus utilisée et qu'elle est acceptée par certains organismes réglementaires, dont l'*European Medicines Agency*, pour appuyer le paramètre principal en présence de cancers très rares ou pour des indications très circonscrites (EMA 2017), l'INESSS considère que sa portée est restreinte par plusieurs limitations méthodologiques notamment l'absence de méthodes statistiques robustes pour son évaluation et la façon non standardisée et rigoureuse de mesurer l'efficacité du traitement précédent. En conséquence, cette approche, bien qu'utile pour comparer les bénéfices cliniques de plusieurs thérapies chez un patient donné, ne permet pas non plus de démontrer que le traitement par larotrectinib procure un effet bénéfique homogène entre les différents types de tumeurs.

En somme, les nouvelles données ne permettent pas à l'INESSS de reconnaître la nature agnostique du biomarqueur. Par contre, il estime que pour certains types tumoraux, le besoin de santé est grand, le nombre de patients recrutés jusqu'à maintenant est significatif pour des cancers rares, les taux de réponse sont très élevés, les durées de réponse et les médianes de survie sans progression sont cliniquement importantes. Bien que le recours à une étude de type panier bien conçue méthodologiquement soit jugé acceptable pour démontrer l'efficacité d'un traitement ciblant la fusion d'un gène *NTRK* en raison de la

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).

rareté de cette altération génomique, il considère que l'analyse primaire regroupant les données issues des études LOXO-TRK-14001, SCOUT et NAVIGATE ainsi que ses mises à jour ne correspondent pas à ce type de devis, puisqu'elles n'intègrent pas tous les éléments jugés nécessaires aux études panier, notamment la présence d'un plan statistique adéquat permettant de contrôler l'inflation du risque alpha inhérent à l'analyse de différentes cohortes tumorales de façon indépendante. Ces analyses sont indispensables dans les études panier, car elles permettent de déterminer la nature agnostique du biomarqueur. Les analyses des cohortes primaires élargies, quant à elles, regroupent simplement, de façon descriptive, les données de patients atteints de différents types de tumeurs porteuses d'une fusion d'un gène *NTRK*, qui répondent à certains critères d'inclusion et d'exclusion préétablis. L'INESSS considère que ce type d'analyse s'apparente plutôt à une série de cas. En l'absence de démonstration d'un effet homogène du traitement entre les différents types de tumeurs, ce type de devis n'oblige pas, en raison de sa faiblesse méthodologique, à considérer l'entière de la cohorte comme un ensemble indissociable. Par conséquent, l'INESSS juge qu'une analyse par type tumoral pourrait être acceptable en présence de conditions préétablies.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation du larotrectinib, l'INESSS a reçu des lettres du Réseau canadien des survivants du cancer ainsi que de l'association Colorectal Cancer Canada. Les éléments mentionnés proviennent de ces correspondances. Il est à noter qu'aucune consultation n'a pu être réalisée par l'INESSS étant donné que la fusion des gènes *NTRK* n'est actuellement pas recherchée au Québec, mis à part pour le fibrosarcome infantile et le sarcome des tissus mous.

Le Réseau canadien des survivants du cancer a identifié, par l'entremise de l'investigateur principal de l'étude LOXO-TRK-14001, huit patients atteints d'un cancer solide avec fusion d'un gène *NTRK* et quatre proches aidants de patients pédiatriques. Six de ces personnes étaient atteintes ($n = 3$) ou proches aidants d'un enfant atteint d'un cancer de la thyroïde ($n = 3$), deux d'un cancer du poumon et les quatre autres de l'un des cancers suivants : carcinome des glandes salivaires, cancer colorectal, glioblastome multiforme et fibrosarcome infantile (proche aidant). Des entrevues téléphoniques ont été menées avec ces patients ou proches aidants en octobre 2020. Le Réseau canadien mentionne que les symptômes et la condition générale des patients adultes se sont améliorés grâce au larotrectinib. Tous ont obtenu une régression totale ou importante de leur cancer et ont pu reprendre un semblant de vie normale. Le Réseau canadien rapporte aussi l'expérience d'enfants de 4, 9 et 12 ans atteints d'un cancer de la thyroïde et d'un enfant de 3 ans atteint d'un fibrosarcome infantile. Ceux-ci ont subi des chirurgies ou ont reçu des traitements tels que des chimiothérapies ou de la radiothérapie avant de recevoir le larotrectinib. En plus de réduire de façon très importante la taille de leur tumeur ou d'induire une rémission, ces traitements ont nettement amélioré leur qualité de vie ainsi que celle de leurs parents. Ces patients ou proches aidants ont signalé divers effets indésirables associés à la prise du larotrectinib, notamment des symptômes de sevrage et des symptômes semblables à ceux de la grippe, un gain pondéral, des étourdissements légers, de la faiblesse et des douleurs musculaires. Les patients/proches aidants sont également d'avis que la facilité d'utilisation est un avantage du larotrectinib.

L'association Colorectal Cancer Canada a mené, entre le 30 octobre et le 30 novembre 2020, un sondage en ligne auprès de huit patients et cinq aidants naturels canadiens, américains ou brésiliens. Les patients sont atteints d'un cancer de la thyroïde ($n = 4$), du poumon ($n = 2$), des glandes salivaires ($n = 2$), du pancréas ($n = 1$), d'un sarcome ($n = 2$) ou encore d'un cancer colorectal ($n = 1$) ou neuroendocrine ($n = 1$).

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).

Tous les patients ont obtenu une régression totale ou partielle de leur cancer ou une stabilisation de la maladie ainsi qu'une amélioration de leurs symptômes. Les effets indésirables observés sont une augmentation des enzymes hépatiques, des symptômes de sevrage, de la fatigue, de la faiblesse, des douleurs musculaires et des symptômes semblables à ceux de la grippe. Toutefois, les patients considèrent ces effets tolérables et mineurs. De plus, ils ont apprécié la prise orale de ce traitement. Enfin, les patients interrogés plaident pour un meilleur accès aux thérapies ciblées et au profilage moléculaire.

Perspective du clinicien

Au cours de l'évaluation du larotrectinib, l'INESSS a reçu des lettres d'endocrinologues, de gastro-entérologues, de neuro-oncologues pédiatriques ainsi que d'un regroupement d'oncologues qui traitent majoritairement des tumeurs gastro-intestinales. Les éléments mentionnés proviennent de ces lettres ainsi que de l'opinion des cliniciens que l'Institut a consultés.

Lettres reçues

Les cliniciens nous ont transmis les avantages qu'ils perçoivent de ce nouveau traitement, notamment en endocrinologie, en gastro-entérologie et en oncologie pédiatrique. Globalement, ils font état d'approches thérapeutiques limitées pour plusieurs types de cancers au stade avancé ou métastatique. Par ailleurs, certains évoquent que plusieurs des traitements disponibles pour les cancers adultes ont une efficacité mitigée ou, lorsqu'efficaces, entraînent une toxicité non négligeable. En ce qui concerne la population pédiatrique, les cliniciens insistent sur le fait que la radiothérapie ne peut pas toujours être donnée, que certaines interventions chirurgicales ne sont parfois pas recommandées en raison d'un potentiel mutilant ou débilisant et que les approches thérapeutiques avec les chimiothérapies standards sont la plupart du temps très toxiques et qu'elles peuvent entraîner des effets indésirables à long terme ou être totalement inefficaces. Tous sont d'avis que les résultats obtenus avec le larotrectinib, jusqu'à présent, sont très impressionnants, considérant que les patients auxquels ce traitement serait proposé sont souvent jeunes ou relativement jeunes et qu'ils ont peu à leur offrir. Ils mentionnent également que ce traitement procure des avantages indéniables en raison de sa voie d'administration orale et de sa faible toxicité. Étant donné son efficacité et son profil d'innocuité intéressants, ils plaident en faveur de la disponibilité du larotrectinib pour tous les patients atteints d'une tumeur solide porteuse d'une fusion d'un gène *NTRK*. Même si l'indication précise qu'il devrait être offert en dernière intention, certains sont d'avis que, dès la détection de la fusion, il ne serait pas éthique de ne pas l'administrer rapidement.

Opinions des cliniciens consultés

Les cliniciens soulignent que les tumeurs solides aux stades avancé ou métastatique qui présentent un réarrangement impliquant un gène *NTRK* sont très rares. Tous types histologiques confondus, ils estiment leur nombre à moins d'une soixantaine de patients par année au Québec et la majorité déplore en conséquence l'absence d'un accès public au diagnostic moléculaire de la fusion d'un gène *NTRK* pour leurs patients. Ils soulignent que les options thérapeutiques et leurs bénéfices cliniques diffèrent d'un cancer à l'autre. Ainsi, pour certains cancers (p. ex. cancer du poumon, colorectal, du sein, mélanome), plusieurs thérapies avérées efficaces peuvent être administrées pour prolonger la survie sans progression ou la survie globale des patients, tandis que pour d'autres types de cancers (p. ex. cancer des glandes salivaires, fibrosarcome infantile, sarcomes des tissus mous, cancer de la thyroïde réfractaire à l'iode), peu d'options efficaces sont disponibles ou elles sont toxiques. Mais peu importe l'arsenal thérapeutique disponible, l'évolution des cancers métastatiques est universellement fatale. Par ailleurs, pour certains cliniciens, certaines chimiothérapies sont jugées trop toxiques et ne représentent pas un traitement acceptable par

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).

rapport au larotrectinib. D'autres mentionnent qu'idéalement, il serait judicieux, pour la population pédiatrique, d'essayer d'éviter des traitements ou des interventions débilites ou mutilantes ainsi que des effets indésirables pouvant entraîner des conséquences à long terme. Aussi de nouveaux traitements sont-ils nécessaires.

Les cliniciens conviennent que les données appuyant l'usage du larotrectinib chez les patients atteints d'une tumeur solide porteuse d'une fusion d'un gène *NTRK* sont de faible niveau de preuve et de faible qualité méthodologique. Néanmoins, ils sont d'avis que les résultats obtenus en réponse à l'ajout d'une centaine de patients aux 109 de l'analyse intégrée évaluée précédemment confirment ou, du moins, plaident en faveur d'un taux de réponse cliniquement très important et rarement vu en oncologie, d'autant plus que ces réponses semblent se maintenir en médiane au-delà de 30 mois. De plus, bien qu'ils considèrent que le pronostic de ces patients n'est pas établi avec certitude, ils s'accordent pour dire que les données disponibles indiquent que la fusion d'un gène *NTRK* ne conférerait pas de bénéfice de survie par rapport à ceux qui n'en sont pas porteurs.

Les cliniciens sont toutefois divisés sur l'importance à accorder à l'incertitude entourant l'ampleur de l'effet et sur la reconnaissance d'une efficacité agnostique du larotrectinib. Pour certains, l'inclusion dans une étude d'environ 200 patients avec une altération génétique aussi rare est un exploit en soi, à plus forte raison lorsque tous les paramètres évalués pointent vers un bénéfice clinique d'ampleur aussi impressionnante. Ces cliniciens sont convaincus que le larotrectinib est très efficace sans égard au type de tumeur et jugent que des données supplémentaires ne sont pas nécessaires pour chacun des sites tumoraux. Pour d'autres, même si l'ajout de patients additionnels répond à quelques-unes des faiblesses relevées antérieurement en accroissant la taille de l'échantillon total ainsi que celle des cohortes par type tumoral, cela n'améliore pas la qualité méthodologique de l'analyse intégrée et ne peut contrebalancer l'absence de traitement comparateur. Ces cliniciens soulignent que la grande majorité des patients additionnels sont atteints de quelques types de cancer et que ceux-ci, surreprésentés dans l'échantillon étudié, répondent très bien au larotrectinib. Cela en fait alors les principaux responsables des résultats obtenus. La très grande variabilité des taux de réponse selon le type tumoral, combinée au fait que certains types histologiques sont toujours très peu ou pas du tout représentés, fait que les données disponibles ne les ont toujours pas convaincus de la nature agnostique du biomarqueur. Ces cliniciens sont toutefois tiraillés entre le niveau de preuve minimal habituellement requis pour la reconnaissance d'une certaine efficacité conjuguée à la rigueur scientifique essentielle à leur fonction et la perspective de priver certains patients d'un traitement prometteur.

Évaluation par type tumoral

Les nouvelles données consistent principalement en l'ajout de patients à l'analyse intégrée et en une comparaison intra-patients. Ces données n'améliorent toutefois pas la qualité méthodologique de l'analyse intégrée et la faiblesse de son devis, ni ne compensent l'hétérogénéité de la population et des sites tumoraux et l'absence d'analyse statistique. C'est pourquoi l'INESSS n'est toujours pas en mesure de conclure que le larotrectinib apporte un bénéfice clinique pour l'ensemble des types tumoraux ni, donc, de reconnaître la nature agnostique du biomarqueur. Cependant les membres considèrent que le nombre de patients recrutés jusqu'à maintenant est significatif pour des cancers rares dont le besoin de santé demeure grand, que les taux de réponse sont très élevés et que les durées de réponse et les médianes de survie sans progression sont cliniquement importantes. Étant donné que l'INESSS considère que le devis de l'analyse intégrée s'apparente plus à une série de cas qu'à une étude panier, il juge raisonnable

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).

d'évaluer les types tumoraux séparément. En conséquence, définir des conditions permettant d'identifier les cohortes de patients pour lesquels l'incertitude est moindre est une approche souhaitable dans le cas présent.

L'ampleur du bénéfice clinique d'un traitement anticancéreux dans les essais non comparatifs est difficile à apprécier, d'autant plus lorsque l'échantillon examiné est petit et que l'étude comporte des lacunes méthodologiques notables. Étant donné qu'une recension des écrits scientifiques n'a pas permis de repérer l'existence de critères validés à cet égard, l'INESSS a tenté de définir des conditions qui lui permettraient de baliser la reconnaissance d'un tel bénéfice, et ce, dans un souci de cohérence avec d'autres traitements ayant des données souvent de meilleure qualité, une efficacité de même ordre de grandeur, un échantillon de patients de taille similaire ou plus important et un besoin de santé comparable. La sélection de ces conditions a été effectuée afin de discriminer les sites tumoraux pour lesquels le besoin de santé des patients est grand et dont les données à ce jour sont jugées d'ampleur raisonnable, tant dans le nombre de patients que dans le taux de réponse tumorale objective. Les trois conditions suivantes sont celles retenues et considérées comme acceptables pour le moment par les membres du CSEMI-CEPO, étant donné l'absence de recommandations provenant de sociétés savantes ou de publications scientifiques. Elles pourront être modifiées ou bonifiées à la lumière de l'évolution de la documentation scientifique.

- Un besoin de santé important : Le cancer est rare; il n'y a pas de traitement à l'intention visée ou les options thérapeutiques disponibles ont une efficacité modeste ou une toxicité élevée; une étude comparative est difficilement réalisable;
et
- Un nombre de patients supérieur ou égal à 35 : Bien qu'aucun nombre précis de patients ne soit actuellement appuyé par la documentation scientifique, il apparaît raisonnable d'atteindre un nombre minimal de 35 patients par site tumoral afin de déterminer l'efficacité d'un traitement. À titre d'exemple, la Food and Drug Administration recommande, pour certains traitements, 35 patients par cohorte (FDA 2018).
et
- Un taux de réponse tumorale objective supérieur ou égal à 60 % : Ce seuil a été inspiré des travaux de l'ESMO (Cherny 2017), lesquels permettent de déterminer l'ampleur d'un bénéfice clinique pouvant être espéré d'un nouveau traitement anticancéreux sur la base d'un essai non comparatif. Notons que, selon les calculs de l'INESSS, pour un taux de réponse de 60 % et un nombre de patients de 35, l'IC95 % serait d'environ ± 16 %.

Considérations éthiques

D'un point de vue éthique, les personnes atteintes d'un type de cancer pour lequel il existe peu ou pas d'options thérapeutiques sont susceptibles d'avoir de plus grands besoins de santé. Cela est d'autant plus vrai lorsqu'il est question de traiter des populations pédiatriques qui présentent une grande vulnérabilité dans un contexte de traitement du cancer. En effet, plusieurs des traitements disponibles en oncologie entraînent de la souffrance ou une importante toxicité, notamment chez les enfants, et peuvent avoir des effets néfastes à long terme, ce qui justifie la recherche d'option thérapeutique moins toxique (Kirch 2016). Porter une attention particulière aux options thérapeutiques spécifiques à ces cancers peut contribuer à veiller à l'équité en santé pour les populations pédiatriques. Ceci est également valable lorsqu'il est question de populations pour lesquelles les options thérapeutiques présentent peu de bénéfices et peuvent s'avérer toxiques.

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

La reconnaissance du caractère agnostique de cette thérapie nécessiterait une démonstration claire de son efficacité pour tous les différents types de cancer visés. L'INESSS a donc considéré différemment l'efficacité du larotrectinib en fonction du besoin de santé à combler et des taux de réponse objective obtenus et maintenus dans le temps.

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 expérientielles et des considérations éthiques. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

- Les fusions des gènes *NTRK* sont rares; leur fréquence globale est de 0,34 % dans les cancers pédiatriques et elle varie entre 0,27 et 0,31 % dans les cancers chez l'adulte. Leur incidence varie selon le site tumoral, allant de moins de 1 à 97 %.
- Le pronostic des patients atteints d'une tumeur solide présentant une fusion d'un gène *NTRK* n'est pas établi clairement, mais les données disponibles ne laissent pas entrevoir qu'elle pourrait conférer un avantage de survie aux patients qui en sont porteurs.
- L'ampleur du besoin de santé diffère selon le site tumoral. Certains cancers ont plusieurs thérapies disponibles avérées efficaces pour traiter les stades localement avancé et métastatique, tandis que d'autres ont très peu d'options thérapeutiques efficaces ou la toxicité de celles-ci est importante.
- Le larotrectinib s'administre par voie orale.
- Aucun traitement ciblant spécifiquement les fusions *NTRK* n'est actuellement remboursé au Québec.
- Les nouvelles données cliniques consistent en mises à jour de l'analyse intégrée des données des études de phase I ou II LOXO-TRK-14001, SCOUT et NAVIGATE, jugée de faible niveau de preuve et de faible qualité méthodologique. Au total, près de 100 patients s'ajoutent aux 109 pris en considération lors de l'évaluation précédente effectuée par l'INESSS. Même si cet ajout augmente la taille de l'échantillon, les lacunes méthodologiques qui limitaient la portée et l'interprétation des résultats s'appliquent toujours.
- Les résultats obtenus des récentes mises à jour de l'analyse intégrée sont cohérents avec ceux de l'évaluation précédente et indiquent des taux et des durées de réponse cliniquement importants pour l'ensemble de l'échantillon. Ces résultats sont empreints d'incertitudes et l'ampleur de l'effet est toujours difficile à quantifier, pour les mêmes raisons que celles évoquées lors de l'évaluation précédente.
- Les limites méthodologiques inhérentes au regroupement de données obtenues sur des sujets atteints de cancers différents aux pronostics variables font que les analyses de survie sont incertaines et difficiles à interpréter.
- La démonstration du caractère agnostique quant à l'efficacité du biomarqueur est incertaine en raison des éléments suivants : les analyses de sous-groupes selon le type tumoral indiquent des taux de réponse très variables, l'ajout de quelques patients dans certaines cohortes fait fluctuer les résultats de façon importante et aucune donnée ne permet d'exclure que la variabilité des taux de réponse soit due à une efficacité différente du larotrectinib selon le type tumoral.
- Le larotrectinib est bien toléré et il ne semble pas avoir un effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients.
- L'analyse intégrée ne répond pas aux critères requis au devis d'une étude panier. Elle pourrait s'apparenter à une série de cas. Faute d'ajustement pour la multiplicité des analyses liées aux

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).

nombreuses cohortes tumorales, ce devis oblige à considérer l'échantillon étudié comme une entité indivisible.

- Pour certains sites tumoraux, l'altération génomique est fréquente, le nombre de patients recrutés n'est pas négligeable considérant leur rareté, le taux de réponse est très élevé et le besoin de santé est très important.
- Une recension des écrits scientifiques n'a pas permis de repérer l'existence de critères validés permettant d'apprécier l'ampleur du bénéfice clinique d'un traitement dans les essais non comparatifs.
- Des conditions permettant de déterminer les sites tumoraux pour lesquels le besoin de santé des patients est grand et dont les données à ce jour sont jugées d'ampleur raisonnable, tant dans le nombre de patients que dans le taux de réponse tumorale objective ont été définies. Elles ne sont toutefois pas validées et pourront être modifiées selon l'évolution de la documentation scientifique.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO pouvant exercer leur droit de vote reconnaissent unanimement, bien que des incertitudes persistent, le caractère prometteur du larotrectinib pour le traitement du fibrosarcome infantile et du sarcome des tissus mous, porteurs d'une fusion d'un gène *NTRK*. Cependant, ils sont d'avis que la valeur thérapeutique du larotrectinib n'est pas démontrée pour le traitement de l'ensemble des tumeurs solides porteuses d'une fusion d'un gène *NTRK*.

Motifs de la position unanime

- Les nouvelles données se présentent sous la forme de plusieurs mises à jour des résultats de l'analyse intégrée des études de faible niveau de preuve LOXO-TRK-14001, SCOUT et NAVIGATE. Hormis le fait qu'elles incluent un plus grand nombre de sujets, suivis sur une plus longue période, les importantes failles méthodologiques relevées lors de la précédente évaluation s'appliquent toujours à ces nouvelles données, ce qui limite la portée et l'interprétation des résultats.
- Bien que les taux et les durées de réponse ainsi que les médianes de survie sans progression obtenus pour la cohorte entière dans les dernières mises à jour de l'analyse primaire élargie concordent avec ceux relevés dans l'évaluation antérieure et que l'ampleur de l'effet soit jugée cliniquement impressionnante, l'interprétation des résultats est toujours restreinte par la faiblesse de la preuve, l'hétérogénéité de la population, la faible représentativité de certains types tumoraux ainsi que l'absence de comparateurs. Les nouvelles données ne permettent donc pas de dissiper les incertitudes soulevées dans la première évaluation.
- Malgré un accroissement notable de la taille de l'échantillon, les analyses de sous-groupes indiquent encore une fois une grande variabilité de la réponse, selon le type tumoral. Certains types tumoraux ne sont toujours pas ou peu représentés, tandis que d'autres, notamment les sarcomes des tissus mous, sont surreprésentés dans l'échantillon étudié et sont les principaux responsables des résultats obtenus. Par ailleurs, aucune évidence ne permet d'exclure que la variabilité observée selon les cancers soit tout simplement due à une efficacité différente du larotrectinib. Par conséquent, les nouvelles données ne permettent toujours pas d'établir que le larotrectinib entraîne un bénéfice clinique sur tous les types de cancer. Le caractère agnostique du traitement sans égard aux types de tumeurs ne peut donc pas être reconnu.

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

- Le larotrectinib est un traitement jugé prometteur, mais les données actuelles ne permettent pas de reconnaître son efficacité sur tous les types de cancer porteurs d'une fusion d'un gène *NTRK*. Toutefois, pour certains types tumoraux, le nombre de patients recrutés jusqu'à maintenant est significatif pour des cancers rares, les taux de réponse sont très élevés, les durées de réponse et les médianes de survie sans progression sont cliniquement importantes et le besoin de santé est grand.
- Le larotrectinib présente certains avantages puisqu'il s'administre par voie orale, qu'il est bien toléré et qu'il ne semble pas avoir un effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients.
- Étant donné que l'analyse intégrée ne correspond pas au devis d'une étude panier, mais s'apparente plutôt à une série de cas, l'échantillon étudié n'a pas été considéré comme une entité indivisible. Il paraît donc acceptable de faire un choix raisonné parmi les sites tumoraux, si celui-ci était basé sur des conditions précises.
- Afin de faire ce choix raisonné et en l'absence de recommandations de sociétés savantes, il paraît acceptable de procéder par conditions afin de déterminer les sites tumoraux pour lesquels le besoin de santé des patients est grand et dont les données à ce jour sont jugées d'ampleur raisonnable, tant dans le nombre de patients que dans le taux de réponse tumorale objective.
- Selon les données disponibles jusqu'à présent, seuls les sarcomes des tissus mous et le fibrosarcome infantile répondent aux trois conditions établies, soit :
 - Un grand besoin de santé en raison de la rareté de la maladie, de l'absence de traitement à l'intention visée, d'une efficacité modeste ou d'une toxicité élevée des options thérapeutiques disponibles. La faisabilité d'une étude de bonne qualité est également mise en cause;
 - Un nombre de patients supérieur ou égal à 35;
 - Un taux de réponse supérieur ou égal à 60 %.
- Ces conditions pourront être bonifiées à la lumière de l'évolution de la documentation scientifique et une réévaluation du larotrectinib pourra être réalisée lorsque de nouvelles données seront disponibles et soumises par le fabricant afin de déterminer si d'autres sites tumoraux y répondent.

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

Le prix de vente garanti d'une capsule de 25 et 100 mg de larotrectinib est respectivement de ■ et ■ \$. Celui d'un flacon de 100 ml (20 mg/ml) est de ■ \$. Son coût d'acquisition mensuel pour le traitement des adultes est de ■ \$, tandis qu'il varie de ■ à ■ \$ pour les enfants. Ces coûts sont calculés en tenant compte de la posologie recommandée de 100 mg deux fois par jour pour les adultes et de 100 mg/m², jusqu'à concurrence de 200 mg, deux fois par jour pour un enfant d'une surface corporelle variant de 0,3 m² à 1 m².

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a, entre autres, pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) du larotrectinib comparativement aux meilleurs soins de soutien ou à des traitements actifs (par ex. pembrolizumab, nivolumab, lenvatinib, etc.), pour le traitement des adultes et des enfants porteurs d'une tumeur solide qui présente une fusion d'un gène *NTRK* et qui est métastatique ou dont la résection chirurgicale serait susceptible d'entraîner une morbidité grave, et pour lesquels il n'y a pas d'autres options thérapeutiques satisfaisantes. Pour l'estimation du RCUI, deux approches sont proposées. La première, globale, regroupe toutes les données indépendamment du type de tumeur, en considérant le cancer présentant une fusion

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).

de gène *NTRK* comme une entité pathologique unique. La seconde approche est réalisée par site tumoral, ce qui permet de générer des résultats en fonction de chacun des principaux types de tumeur (12 tumeurs sont représentées). Les comparateurs déterminés pertinents sont fonctions de l'arsenal thérapeutique actuellement disponible pour chacun des sites tumoraux. Cette analyse :

- se base sur un modèle de survie partitionnée en trois états de santé, soit la survie sans progression, la survie postprogression et le décès;
- s'appuie principalement, pour le larotrectinib, sur les données d'efficacité et d'innocuité issues du regroupement des études LOXO-TRK-14001, SCOUT et NAVIGATE. Les données retenues pour les traitements comparateurs proviennent de plusieurs études, notamment Demetri (2013), Judson (2014), Nathan (2005) et Orbach (2010); ces données sont extraites au moyen d'une méthode développée par Guyot (2012). Une comparaison indirecte sans ajustement est ensuite effectuée au sein même du modèle, une comparaison indirecte ajustée n'étant pas jugée possible selon le fabricant;
- retient les valeurs d'utilité, pour le larotrectinib, estimées à partir des données de qualité de vie provenant des études SCOUT et NAVIGATE, obtenues respectivement au moyen des questionnaires EQ-5D-5L et PedsQL IS ainsi que PedsQL GCS et FACES. Pour la population pédiatrique, un algorithme de mappage a été utilisé pour obtenir les coefficients d'utilité dérivés du EQ-5D généré à partir des réponses de PedsQL GCS. Pour les traitements comparateurs, des valeurs sont tirées de plusieurs sources provenant de la documentation scientifique.

Selon l'INESSS, bien que la qualité méthodologique de ce modèle pharmacoeconomique semble adéquate, en l'absence des données comparatives répertoriées valides par rapport aux meilleurs soins de soutien ou à différents régimes de chimiothérapies employés pour le traitement du fibrosarcome infantile et du sarcome des tissus mous, les résultats qu'il génère sont hasardeux. De plus, bien qu'il soit présumé que le larotrectinib sera administré dès que l'occasion se présentera, son positionnement au sein de l'arsenal thérapeutique demeure variable selon sa visée thérapeutique et son intention de traitement. De fait, ce positionnement incertain pose des difficultés additionnelles en termes d'évaluation comparative du larotrectinib et, donc, de son efficacité. Enfin, l'analyse du fabricant comporte d'autres incertitudes, notamment en lien avec la validité des valeurs d'utilité retenues. Suivant ces constats, l'INESSS estime que l'évaluation de l'efficacité du larotrectinib n'est pas réalisable.

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)

Analyses biomédicales

Dans le cadre des travaux d'évaluation du larotrectinib, l'INESSS a procédé de manière simultanée à l'évaluation des tests compagnons associés au médicament. Les recommandations relatives aux tests compagnons du larotrectinib et issues de cette évaluation sont présentées dans un Avis complémentaire ([INESSS 2021](#)).

Analyses actuellement disponibles

Il existe actuellement dans le [Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale](#) du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), ci-après nommé Répertoire, une analyse permettant la détection des fusions des gènes *NTRK* pour les cas de fibrosarcomes infantiles. L'analyse réalisée par la technique d'amplification par RT-PCR (de l'anglais *reverse transcriptase-polymerase chain*

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).

reaction) consiste à rechercher la fusion ETV6/NTRK3 dans un échantillon sanguin, tumoral ou de moelle osseuse. Le Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ) est le centre désigné pour réaliser cette procédure.

En 2019, l'INESSS a recommandé l'ajout au Répertoire d'une analyse visant la recherche de translocations diagnostiques par séquençage de nouvelle génération (SNG) pour les cas de sarcomes des tissus mous et osseux. L'analyse est réalisée au moyen d'un panel ciblant 507 fusions impliquant plus de 90 gènes, dont les gènes *NTRK*. Les centres désignés pour réaliser cette procédure sont le Centre universitaire de santé McGill (CUSM), le Centre hospitalier universitaire de Québec-Université Laval (CHU de Québec-UL), l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont (HMR) et le CHUSJ.

Considérations éthiques

L'INESSS a jusqu'à présent fait preuve de prudence par rapport aux panels de gènes. Il est crucial que l'analyse des anomalies génétiques effectuée par panel le soit dans le but de confirmer un diagnostic. C'est une des raisons pour lesquelles, pour certains panels, l'INESSS recommande que les résultats liés à des gènes en particulier soient masqués pour cause de données probantes insuffisantes quant à leur utilité clinique. La surinvestigation, la prise en charge associée à des anomalies génétiques de signification inconnue ou encore les découvertes fortuites constituent dans ce contexte un enjeu éthique important.

Coûts liés aux analyses biomédicales

L'INESSS n'envisage pas, selon les recommandations formulées, de coûts supplémentaires liés à ces analyses advenant l'inscription du larotrectinib sur les listes, puisque dans les cas de fibrosarcomes infantiles et de sarcomes des tissus mous, la majorité des patients sont déjà testés au diagnostic. Par ailleurs, il est probable que pour des raisons d'efficacité et d'optimisation des ressources en laboratoire, la détection de la surexpression d'un gène *NTRK* se fasse plutôt par immunohistochimie (IHC) pour le sarcome des tissus mous. Le cas échéant, des économies pourraient être attendues.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement du larotrectinib pour le traitement des adultes et des enfants porteurs de tumeurs solides qui présentent une fusion d'un gène *NTRK* sans mutation de résistance acquise connue et qui sont métastatiques ou dont la résection chirurgicale serait susceptible d'entraîner une morbidité grave et pour lesquels il n'y a pas d'autres options thérapeutiques satisfaisantes. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques et des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Tout comme le fabricant, l'INESSS a utilisé une approche par site tumoral pour estimer la population admissible au traitement. Toutefois, il a restreint la présentation des résultats du fabricant ainsi que sa propre analyse au fibrosarcome infantile et au sarcome des tissus mous. Les principales hypothèses retenues pour ces sites sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de nouveaux cas par type de tumeur (sur 3 ans)		
Fibrosarcome infantile	s. o.	2, 2 et 2 ^a
Sarcome des tissus mous ^b	s. o.	241, 243 et 246 ^c

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).

Proportion de patients aux stades III/IV de la maladie		
Fibrosarcome infantile	s. o.	30 %
Sarcome des tissus mous ^b	s. o.	35 %
Nombre de patients aux stades III/IV de la maladie ^d		
Fibrosarcome infantile	■, ■ et ■	s. o.
Sarcome des tissus mous ^b	■, ■ et ■	s. o.
Proportion de patients évoluant vers un stade métastatique de la maladie		
Fibrosarcome infantile	s. o.	0 % ^e
Sarcome des tissus mous ^b	s. o.	50 %
Proportion de patients pour lesquels aucune option thérapeutique n'est jugée satisfaisante	s. o.	100 %
Taux de traitement	■ %	90 %
Proportion de patients pour lesquels une quantité de tissus est suffisante pour effectuer un test	■ %	95 %
Proportion de patients testés pour une fusion d'un gène <i>NTRK</i> (sur 3 ans)		
Fibrosarcome infantile	■, ■ et ■ %	100 %
Sarcome des tissus mous ^b	■, ■ et ■ %	100 %
Fréquence d'une fusion d'un gène <i>NTRK</i>		
Fibrosarcome infantile	■ %	90 %
Sarcome des tissus mous ^b	■ %	1 %
Proportion de patients assurés par le régime public d'assurance médicaments		
Fibrosarcome infantile	■ %	30 %
Sarcome des tissus mous ^b	■ %	80 %
Nombre estimé de patients admissibles (sur 3 ans)	■, ■ et ■	1, 1 et 1
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du larotrectinib (sur 3 ans)	■, ■ et ■ %	90, 90 et 90 %
Provenance de ces parts de marché	Meilleurs soins de soutien	Meilleurs soins de soutien
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Durée moyenne de traitement par le larotrectinib		
Fibrosarcome infantile	■ mois	■ mois ^f
Sarcome des tissus mous ^b	■ mois	Moyenne faible : ■ mois Moyenne élevée : ■ mois
Coût moyen de traitement par le larotrectinib		
Fibrosarcome infantile	■ \$	45 799 à 151 311 \$ ^g
Sarcome des tissus mous ^b	■ \$	Moyenne faible ^h : 187 405 \$ Moyenne élevée ^h : 326 909 \$

NTRK : Récepteur tyrosine-kinase de la neurotrophine; s. o. : Sans objet.

a Ce nombre est estimé à partir des données de Statistiques Canada (estimation de la population au 1^{er} juillet 2020), de celles de Ries (1999) et de celles Perreault (2021).

b Sarcome des tissus mous, sauf le fibrosarcome infantile.

c Ce nombre est estimé à partir des données de Bebb (2021).

d Cette donnée provient d'une estimation du groupe de travail CANTRK.

e L'évolution d'un stade antérieur vers le stade métastatique est jugée rare (Lagree 2011).

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).

-
- f Selon l'avis d'experts, cette durée est considérée comme la durée maximale de traitement chez les patients pédiatriques.
- g Ces coûts tiennent compte d'une durée maximale de traitement de ■ mois chez les enfants dont la surface corporelle varie de 0,3 m² à 1 m².
- h Ces coûts sont estimés à partir des délais moyens jusqu'à l'arrêt des traitements, issus du modèle pharmacoéconomique du fabricant dans son approche globale, représentant les durées moyennes de traitement.
-

En ne considérant que le fibrosarcome infantile et le sarcome des tissus mous, le fabricant s'attend à ce que le traitement de ■ patients ait une incidence sur trois ans de ■ \$ sur le budget de la RAMQ.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il a modifié certaines hypothèses et celles présentées plus bas ont le plus d'effets sur les résultats :

- Proportion de patients évoluant vers un stade métastatique de la maladie : Dans son analyse, le fabricant n'a pas considéré que des patients présentant un cancer à un stade précoce puissent évoluer vers le stade métastatique. L'INESSS les a intégrés dans son analyse. Si cette évolution est jugée rare pour le fibrosarcome infantile (Lagree 2011), elle touche environ la moitié des patients avec d'autres sarcomes des tissus mous (Thebaud 2012).
- Proportion de patients testés pour une fusion d'un gène *NTRK* : Les estimations du fabricant ont été faites pour l'ensemble du Canada, à partir d'une consultation auprès d'un groupe de travail formé par des experts (CANTRK 2018). L'INESSS a noté que l'analyse permettant la détection de la fusion d'un gène *NTRK* chez les patients atteints du fibrosarcome infantile et du sarcome des tissus mous est inscrite au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*. Ainsi, l'Institut prévoit que la réalisation du test se fera de manière systématique pour l'ensemble des patients atteints de ces tumeurs.
- Proportion de patients assurés par le régime public d'assurance médicaments : L'estimation du fabricant pour le fibrosarcome infantile est élevée. À partir des données publiées de la RAMQ, l'INESSS obtient plutôt une valeur plus faible, soit de 30 %. Elle s'explique par le fait qu'une proportion importante d'enfants serait couverte par l'assurance de leurs parents.
- Parts de marché du larotrectinib : L'estimation de ces parts est faite sur la base des projections internes du fabricant pour l'ensemble des cancers. Sur la base de l'indication de paiement proposée, l'INESSS a élargi les parts de marché à la quasi-totalité des patients, en considérant qu'aucun traitement satisfaisant n'est disponible pour ces patients.
- Durée moyenne de traitement au larotrectinib : Le fabricant estime une durée de traitement de ■ mois en se basant sur la durée médiane de la survie sans progression issue des données de l'analyse primaire élargie (ePAS4). L'INESSS a quant à lui considéré plusieurs situations, en s'appuyant également sur les données de cette analyse. Premièrement, pour les patients qui présentent un fibrosarcome infantile, une période de ■ mois de traitement a été retenue en supposant un usage restreint dans le temps pour en limiter l'exposition. Dans certains contextes, une utilisation à visée néoadjuvante pourrait être faite dans le but de diminuer la taille de la tumeur en vue d'une résection chirurgicale non mutilante (DuBois, 2018). Deuxièmement, pour les patients atteints d'un sarcome des tissus mous, l'INESSS a conservé l'approche retenue par le fabricant dans son analyse pharmacoéconomique pour calculer le coût moyen d'acquisition du larotrectinib et tenir compte de l'incertitude entourant l'estimation de la durée de traitement. Cette approche consiste à regrouper les données disponibles de temps de traitement des patients atteints de l'ensemble des cancers, dont les résultats sont au-dessus de la moyenne générale, et à faire de même avec ceux qui sont en dessous. Ainsi, deux moyennes de temps de traitement sont obtenues, une durée moyenne élevée et une durée moyenne faible. Cette approche comporte une limite

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).

importante, car est liée au regroupement de cancers avec des histologies et des patients aux profils variés. Ces modifications ont pour effet de diminuer l'impact budgétaire.

Impacts budgétaires de l'inscription de Vitrakvi^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement des patients atteints d'un fibrosarcome infantile ou d'un sarcome des tissus mous qui présentent une fusion d'un gène *NTRK* (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a				
Scénario inférieur ^b	54 137 \$	132 219 \$	171 430 \$	357 786 \$
Scénario supérieur ^c	72 773 \$	195 909 \$	285 971 \$	554 654 \$
Nombre de personnes	1	2	2	3 ^d
IMPACT NET^e				
RAMQ				
Scénario inférieur ^b	54 343 \$	132 722 \$	172 082 \$	359 147 \$
Scénario supérieur ^c	73 050 \$	196 654 \$	287 058 \$	556 763 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^f			108 685 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^g			629 813 \$

NTRK : Récepteur tyrosine-kinase de la neurotrophine.

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Les estimations tiennent compte de la durée de traitement moyenne basse d'environ [] mois chez les adultes.

c Les estimations tiennent compte de la durée de traitement moyenne haute d'environ [] mois chez les adultes.

d Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse selon laquelle certains patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.

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

f Les estimations tiennent compte de la durée de traitement moyenne faible ([] mois) chez les adultes, d'une proportion de patients de stade III/IV du fibrosarcome infantile de 10 % et de la fréquence de la fusion d'un gène *NTRK* de 0,21 % pour le sarcome des tissus mous.

g Les estimations tiennent compte de la durée de traitement moyenne élevée ([] mois) chez les adultes, d'une proportion de patients de stade III/IV de 50 et 40 %, respectivement, pour le fibrosarcome infantile et le sarcome des tissus mous, et de la fréquence de la fusion d'un gène *NTRK* de 100 % pour le fibrosarcome infantile.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts d'environ 359 000 à 557 000 \$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'inscription du larotrectinib. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 3 patients seraient traités au cours de ces années.

Considérations éthiques

D'un point de vue éthique les incertitudes en ce qui concerne la durée des traitements requis pour traiter les patients rendent difficile une évaluation juste de l'impact budgétaire associé à l'introduction du larotrectinib. Des clarifications en ce sens donneraient une plus grande transparence en ce qui concerne cet impact budgétaire.

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 expérientielles et des considérations éthiques. Ils servent d'assise à la délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi :

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 fusions des gènes *NTRK* sont rares et leur incidence varie selon le site tumoral. Celle-ci est généralement très faible dans certains sites de cancer dont l'incidence est élevée, alors qu'elle est très élevée dans des cancers dont l'incidence est faible.
- Le pronostic des patients atteints d'une tumeur solide présentant une fusion d'un gène *NTRK* n'est pas clairement établi, mais les données disponibles ne laissent pas entrevoir qu'elle pourrait conférer un avantage de survie aux patients qui en sont porteurs.
- L'ampleur du besoin de santé diffère selon le site tumoral. Certains cancers ont plusieurs thérapies disponibles avérées efficaces pour traiter les stades localement avancé et métastatique, tandis que d'autres ont très peu d'options thérapeutiques efficaces ou celles-ci sont très toxiques.
- Le larotrectinib s'administre par voie orale; son remboursement sera assumé par le régime général d'assurance médicaments.
- Les résultats obtenus des récentes mises à jour de l'analyse intégrée, bien que cohérents avec ceux de l'évaluation précédente, sont empreints d'incertitudes et l'ampleur de l'effet est toujours difficile à quantifier. Par ailleurs, le caractère agnostique du larotrectinib dans l'ensemble des tumeurs solides n'a pas été démontré.
- Pour certains sites tumoraux dont le besoin de santé est important, l'altération génomique est fréquente, le nombre de patients recrutés n'est pas négligeable considérant leur rareté, le taux de réponse est très élevé et le besoin de santé est important.
- L'analyse intégrée ne répond pas aux critères requis au devis d'une étude panier. Elle s'apparente à une série de cas. Faute d'ajustements pour la multiplicité des analyses liées aux nombreuses cohortes tumorales, ce devis n'oblige pas à considérer l'échantillon étudié comme une entité indivisible.
- Une recension des écrits scientifiques n'a pas permis de repérer l'existence de critères validés permettant d'apprécier l'ampleur du bénéfice clinique d'un traitement dans les essais non comparatifs. Afin de faire ce choix raisonné et en l'absence de recommandations de sociétés savantes, il apparaît acceptable de définir des conditions afin de déterminer les sites tumoraux pour lesquels le besoin de santé des patients est grand et dont les données à ce jour sont jugées d'ampleur raisonnable, tant dans le nombre de patients que dans le taux de réponse tumorale objective. Elles ne sont toutefois pas validées.
- Compte tenu de la faiblesse méthodologique et selon les données disponibles, seuls le fibrosarcome infantile et le sarcome des tissus mous satisfont aux conditions établies. Étant donné que les incertitudes au regard de l'efficacité du larotrectinib sont très importantes, seul un caractère prometteur a pu être reconnu au larotrectinib pour le traitement de ces deux sites tumoraux.
- Le coût mensuel d'acquisition du larotrectinib est de ■■■ \$ pour les adultes et varie de ■■■ à ■■■ \$ pour les enfants.
- En l'absence de données comparatives valides, l'efficacité du larotrectinib ne peut être évaluée pour le traitement du fibrosarcome infantile et du sarcome des tissus mous. De plus, bien qu'il soit présumé que le larotrectinib sera administré dès que l'occasion se présentera, son positionnement au sein de l'arsenal thérapeutique demeure variable selon sa visée thérapeutique et son intention de traitement. De fait, ce positionnement incertain pose des difficultés additionnelles en termes d'évaluation comparative du larotrectinib et, donc, de son efficacité.
- Un faible nombre de patients admissibles au larotrectinib est attendu, soit trois patients sur un horizon de trois ans. Une incertitude demeure toutefois quant à la durée moyenne de traitement de ces patients : elle pourrait varier de ■■■ à ■■■ mois, selon le site tumoral. Cette différence de durée

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).

a une incidence sur le coût moyen de traitement du fibrosarcome infantile (45 799 à 151 311 \$) et du sarcome des tissus mous (187 405 à 326 909 \$).

- Le remboursement du larotrectinib pour ces patients entraînerait un impact budgétaire net sur trois ans de 359 000 à 557 000 \$.
- Aucun coût additionnel relatif aux analyses biomédicales permettant la détection d'une fusion d'un gène *NTRK* n'est à prévoir advenant l'inscription du larotrectinib pour les deux indications ciblées.

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 le larotrectinib sur les listes des médicaments pour le traitement du fibrosarcome infantile et du sarcome des tissus mous, porteurs d'une fusion d'un gène *NTRK*, si certaines conditions sont respectées.

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

Motifs de la position unanime

- Les nouvelles données ne permettent toujours pas d'établir que le larotrectinib entraîne un bénéfice clinique sur tous les types de cancer. Le caractère agnostique du traitement sans égard aux types de tumeurs ne peut donc être reconnu.
- Pour le traitement du fibrosarcome infantile et du sarcome des tissus mous porteurs d'une fusion d'un gène *NTRK*, les résultats rapportés avec le larotrectinib sont suffisamment prometteurs pour justifier que l'INESSS en recommande le remboursement. En effet, pour ces cancers rares, le besoin de santé est important, peu ou pas d'options thérapeutiques sont disponibles et le nombre de patients recrutés de même que le taux de réponse tumorale objective obtenu sont d'ampleur raisonnable. Cette position pourrait évoluer dans le temps, selon la publication de nouvelles données.
- Le larotrectinib est bien toléré et il n'altérerait pas la qualité de vie des patients.
- En l'absence de données comparatives valides permettant d'apprécier et de quantifier l'effet du larotrectinib, son coût de traitement très élevé ne peut être justifié.
- Le remboursement du larotrectinib pour le fibrosarcome infantile et le sarcome des tissus mous engendrerait sur le budget de la RAMQ des coûts d'au plus 557 000 \$ sur trois ans.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, l'INESSS considère que le remboursement du larotrectinib pour le traitement des personnes atteintes d'un fibrosarcome infantile ou d'un sarcome des tissus mous, porteurs d'une fusion d'un gène *NTRK* constituerait une décision juste et raisonnable, s'il était inscrit sur les listes des médicaments avec des indications reconnues encadrant son utilisation et si le fabricant contribuait à réduire le fardeau économique pour le système de santé.

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES À LA RECOMMANDATION

- À partir des présentes analyses, chaque réduction de 1 % du prix du larotrectinib diminue l'impact budgétaire net sur trois ans de 3 600 \$ (scénario inférieur) et 5 500 \$ (scénario supérieur).

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).

- Un partage de risques financiers a été proposé par le fabricant [REDACTED]. Advenant que ce partage de risques soit appliqué aux deux indications reconnues pour le paiement, l'impact net sur trois ans serait réduit d'environ 88 000 \$ (scénario inférieur) et 95 000 \$ (scénario supérieur).

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Amatu A, Sartore-Bianchi A, Siena S.** NTRK gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types. *ESMO Open* 2016;1(2):e000023.
- **Bebb DG, Banerji S, Blais N, et coll.** Canadian consensus for biomarker testing and treatment of TRK fusion cancer in adults. *Curr Oncol* 2021;28(1):523-48.
- **Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, et coll.** ESMO-magnitude of clinical benefit scale version 1.1. *Ann Oncol* 2017;28(10):2340-66.
- **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer:** Statistiques canadiennes sur le cancer, 2020. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer; 2020.
- **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.
- **Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et coll.** Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Eng J Med* 2018;378(8):731-9.
- **DuBois SG., Laetsch TW, Federman N, et coll.** The use of neoadjuvant larotrectinib in the management of children with locally advanced TRK fusion sarcomas. *Cancer.* 2018;124(21): 4241–4247.
- **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;45:228-47.
- **European Medicines Agency (EMA).** Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2017. Disponible à : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancermedicinal-products-man-revision-5_en.pdf.
- **Food and drug administration (FDA).** Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Rozlytrek (NDA 212726). Multi-discipline review. Émis le 15 août 2019. 632 p. Disponible à : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/212725Orig1s000,%20212726Orig1s000MultidisciplineR.pdf
- **Gatalica Z, Xiu J, Swensen J, et coll.** Molecular characterization of cancers with NTRK gene fusions. *Mod Pathol* 2019;32(1):147-53.
- **Guyot P, Ades AE, Ouwens MJNM, Welton NJ.** Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Medical Research Methodology.* 2012;12(1):9.
- **Hong DS, Bauer TM, Lee JJ, et coll.** Larotrectinib in adult patients with solid tumours: a multi-centre, open-label, phase I dose-escalation study. *Ann Oncol* 2019;30(2):325-31.
- **Hong DS, DuBois SG, Kummar S, et coll.** Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol* 2020;21(4):531-40.
- **Hong DS, Shen L, van Tilburg CM, et coll.** Long-term efficacy and safety of Larotrectinib in an integrated dataset of patients with TRK fusion cancer. Affiche présentée au congrès annuel de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2021; 4 au 8 juin, virtuel.
- **Italiano A, Hong DS, Briggs A, et coll.** Growth modulation index (GMI) of larotrectinib versus prior systemic treatments in patients with tropomyosin receptor kinase (TRK) fusion cancer. Affiche au congrès de l'European Society of Medical Oncology (ESMO), 2020; 19 au 21 septembre, virtuel.

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).

- **Judson I, Verweij J, Gelderblom H, et coll.** Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(4):415-423.
- **Kirch R, Reaman G, Feudtner C, et coll.** Advancing a comprehensive cancer care agenda for children and their families: Institute of medicine workshop highlights and next steps. *CA Cancer J Clin.* 2016;66:398–407.
- **Laetsch TW, DuBois SG, Mascarenhas L, et coll.** Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions: phase 1 results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 2018;19(5):705-14.
- **Laetsch TW, Hawkins DS.** Larotrectinib for the treatment of TRK fusion solid tumors. *Expert Rev Anticancer Ther* 2019;19(1):1-10.
- **Lagree M, Toutain F, Revillon Y, et coll.** Fibrosarcome infantile récidivant et métastatique: à propos d'un cas. *Archives de Pédiatrie.* 2011;18(1):28-32.
- **Lange AM, Lo HW.** Inhibiting TRK proteins in clinical cancer therapy. *Cancers (Basel)* 2018;10(4):105.
- **Lassen U, Albert CM, Kummar S, et coll.** Larotrectinib efficacy and safety in TRK fusion cancer: an expanded clinical dataset showing consistency in an age and tumor agnostic approach. Présentation orale au congrès annuel de l'European Society of Medical Oncology (ESMO), 2018; 19 au 23 octobre, Munich, Allemagne.
- **McDermott R, van Tilburg CM, Farago AF, et coll.** Survival benefits of larotrectinib in an integrated dataset of patients with TRK fusion cancer. Présentation orale au congrès annuel de l'European Society of Medical Oncology (ESMO), 2020; 19 au 21 septembre, virtuel.
- **Nathan PC, Tsokos M, Long L, et coll.** Adjuvant chemotherapy for the treatment of advanced pediatric nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma: the National Cancer Institute experience. *Pediatr Blood Cancer.* 2005;44(5):449-454.
- **Orbach D, Rey A, Cecchetto G, et coll.** Infantile fibrosarcoma: management based on the European experience. *J Clin Oncol.* 2010;28(2):318-323.
- **Okamura R, Boichard A, Kato S, et coll.** Analysis of *NTRK* alterations in pan-cancer adult and pediatric malignancies: implications for NTRK-targeted therapeutics. *JCO Precis Oncol* 2018.
- **Perreault S, Chami R, Deyell RJ, et coll.** Canadian consensus for biomarker testing and treatment of TRK fusion cancer in pediatric patients. *Curr Oncol* 2021;28(1):346-66.
- **Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, et coll.** *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995.* National Cancer Institute, Bethesda, MD, 1999. Pub. No. 99-4649.
- **Thebaud E, Mezel A, Leroy X, et coll.** Les « fibrosarcomes » de l'enfant et de l'adolescent : un même nom pour différentes entités. *Bull Cancer.* 2012;99(6):715-22.
- **Von Hoff DD.** There are no bad anticancer agents, only bad clinical trial designs--twenty-first Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture. *Clin Cancer Res* 1998;4(5):1079-86.

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).

Fabricant	Marque de con	Dénomination comr	Forme	Teneur	Recommandation	Listes/conditions/précisions
AMGEN	MVASI	bevacizumab	Sol. Perf. I.V.	25 mg/ ml (4 ml)	Modification d'une indication reconnue	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
AMGEN	MVASI	bevacizumab	Sol. Perf. I.V.	25 mg/ml (16 ml)	Modification d'une indication reconnue	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
AMGEN	Vectibix	panitumumab	Sol. Perf. I. V.	20 mg/ml (5 ml)	Modification d'une indication reconnue	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
AMGEN	Vectibix	panitumumab	Sol. Perf. I. V.	20 mg/ml (20 ml)	Modification d'une indication reconnue	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
MERCK	Keytruda	pembrolizumab	Sol. Perf. I.V.	25 mg /ml (4 ml)	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Ajout d'une indication reconnue à Keytruda ^{MC} Modiciation d'une indication reconnue au Bevacizumab et au Panitumumab
PFIZER	Zirabev	bevacizumab	Sol. Perf. I.V.	25 mg/ml (16 ml)	Modification d'une indication reconnue	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
PFIZER	Zirabev	bevacizumab	Sol. Perf. I.V.	25 mg/ml (4 ml)	Modification d'une indication reconnue	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
BAYER	Vittrakvi	panitumumab	Caps.	25 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Pour le traitement du fibrosarcome infantile et sarcome des tissus mous
BAYER	Vittrakvi	panitumumab	Caps.	100 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Pour le traitement du fibrosarcome infantile et sarcome des tissus mous

Fabricant	Marque de con	Dénomination comr	Forme	Teneur	Recommandation	Listes/conditions/précisions
BAYER	Vittrakvi	panitumumab	Sol. Orale	20 mg/ml (100 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Pour le traitement du fibrosarcome infantile et sarcome des tissus mous
BAYER	Vittrakvi	panitumumab	Caps.	25 mg	Refus d'inscription	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Pour le traitement des autres tumeurs solides
BAYER	Vittrakvi	panitumumab	Caps.	100 mg	Refus d'inscription	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Pour le traitement des autres tumeurs solides
BAYER	Vittrakvi	panitumumab	Sol. Orale	20 mg/ml (100 ml)	Refus d'inscription	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Pour le traitement des autres tumeurs solides

