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 :
31 mai 2021

Québec

Avis transmis au ministre le 31 mai 2021

TABLE DES MATIÈRES

BRAFTOVI[MC] 4
CANCER COLORECTAL MÉTASTATIQUE *4*
CÉTUXIMAB (ERBITUX[MC]) ET PANITUMUMAB (VECTIBIX[MC]) 20
BEVACIZUMAB (ZIRABEV[MC] ET MVASI[MC]) 21
BRAFTOVI[MC] ET MEKTOVI[MC] 23
MÉLANOME NON RÉSÉCABLE OU MÉTASTATIQUE *23*
CREON MINIMICROSPHÈRES[MC] 35 41
INSUFFISANCE PANCRÉATIQUE EXOCRINE *41*
HYRIMOZ[MC] 45
TRAITEMENT DE L'ARTHRITE JUVÉNILE IDIOPATHIQUE POLYARTICULAIRE *45*
IMFINZI[MC] 51
CANCER DU POUMON À PETITES CELLULES *51*

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 31 mai 2021

Veuillez 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.

CONSEIL D'ADMINISTRATION DE L'INESSS

Président

M. Roger Paquet, consultant

Membres

Dr Howard Bergman, directeur département de médecine familiale, Centre universitaire de santé McGill

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

M. Nicolas Fernandez, membre patient/usager

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

Mme Michèle Laroche, gestionnaire retraité du réseau de la santé et des services sociaux

Mme Patricia Lefebvre, pharmacienne, directrice de la qualité, de la sécurité des patients et de la performance, Centre universitaire de santé McGill

Mme 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

Dre Maryse Turcotte, directrice des services professionnels par intérim, CHU de Québec – Université Laval

Mme 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

Dre Sylviane Forget, gastroentérologue pédiatre – Hôpital de Montréal pour enfants – Centre universitaire de santé McGill

Vice-président

M. Luc Poirier, pharmacien d'établissement de santé

Membres

Dr 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

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

Mme 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

Dr 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

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

Mme Geneviève Giroux, pharmacienne en établissement de santé et pharmacienne communautaire

Mme Béatrice Godard, professeure titulaire, Département de médecine sociale et préventive, École de santé publique, Université de Montréal

Me 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).

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

Dr Daniel Rizzo, médecin de famille, Médiclinique de la Capitale, Urgence CHU de Québec – Université Laval, professeur agrégé de médecine, Faculté de médecine, Université Laval

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

Membres citoyens

Mme Mélanie Gagnon

M. Claude Roy

Spécialité des autres experts consultés : chirurgie, hématologie oncologique, ophtalmologie, pharmacie, pneumologie 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).

BRAFTOVI[MC]

Cancer colorectal métastatique

Avis transmis au ministre en mai 2021

Marque de commerce : Braftovi
Dénomination commune : Encorafénib
Fabricant : Pfizer
Forme : Capsule
Teneur : 75 mg

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Braftovi[MC], en association avec un inhibiteur du récepteur du facteur de croissance épidermique humain (EGFR), sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) avec mutation V600E du gène *BRAF*, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue

- en association avec un inhibiteur du récepteur du facteur de croissance épidermique humain, pour le traitement du cancer colorectal métastatique présentant une mutation V600E du gène *BRAF* après un traitement antérieur, chez les personnes :

  - présentant un gène *RAS* non muté;
    et
  - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

  La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

  Si l'un des médicaments de l'association doit être cessé en raison d'une intolérance, l'autre médicament ne peut être poursuivi au-delà de 3 semaines.

  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 cette association de médicaments ne sera pas autorisée si un anti-EGFR a déjà été administré pour le traitement du cancer colorectal.

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

Évaluation

L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens 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'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. 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 également à l'évaluation et à la délibération concernant la valeur thérapeutique. Ce comité est composé d'hématologues et d'oncologues médicaux, de chirurgiens, de radio-oncologues et de pharmaciens spécialisés en oncologie. L'appréciation de la valeur globale tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques telles que la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et autres experts, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'encorafénib est un inhibiteur de la kinase *rapidly accelerated fibrosarcoma B* (BRAF), administré par voie orale, qui cible la mutation V600E. Le cétuximab est un anticorps monoclonal partiellement humanisé, administré par voie intraveineuse (IV), qui inhibe l'EGFR. L'association d'un inhibiteur BRAF et d'un anti-EGFR inhibe, à deux niveaux différents, la prolifération des cellules cancéreuses et stimule leur apoptose en empêchant l'activation constitutive de la voie de signalisation intracellulaire *mitogen-activated protein kinases* (MAPK) causée par la mutation V600E.

L'encorafénib est indiqué « en association avec le cétuximab, pour le traitement des patients atteints d'un cancer colorectal (CCR) métastatique porteur d'une mutation V600E du gène *BRAF*, objectivée par une épreuve validée, après un traitement antérieur ». Il s'agit de la première évaluation de Braftovi[MC], évaluation commencée avant l'octroi de l'avis de conformité et 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 auront été diagnostiqués au Québec et que 2 700 décès auront été enregistrés (Société canadienne du cancer 2020). Pour la maladie métastatique, le taux de survie à cinq ans est de 14,3 % (SEER 2020). Pour le CCR, 90 % des mutations du gène *BRAF* sont de type V600E. La prévalence de la mutation V600E du gène *BRAF* varie de 6,5 à 8,8 % chez les patients atteints d'un CCRm (Bylsma 2020, Cremolini 2015, Levin-Sparenberg 2020, Modest 2016, Mohamed 2019, Moosazadeh 2019, Venderbosch 2014). La présence de cette mutation est un facteur de mauvais pronostic qui a pour effet de réduire la survie des patients. La mutation V600E du gène *BRAF* se retrouve

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).

exclusivement en présence d'un gène *RAS* non muté, de sorte que la concurrence des mutations *RAS* et *BRAF* est quasi inexistante (De Roock 2010). La localisation primaire de la tumeur et la présence ou non d'une mutation sur les gènes *RAS* ou *BRAF* sont des facteurs prédictifs de l'efficacité des traitements et de la survie du patient qui sont considérés dans le choix du traitement.

Actuellement, il n'existe aucun traitement spécifique pour le CCRm avec mutation V600E du gène *BRAF*. Chez les patients atteints d'une maladie métastatique, le traitement de première intention consiste généralement en l'administration d'une chimiothérapie composée de 5-fluorouracile (5-FU) et de leucovorine, en combinaison avec l'oxaliplatine (FOLFOX) ou l'irinotécan (FOLFIRI). Cette chimiothérapie peut être combinée au bevacizumab, agent biologique ciblant le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF). Le panitumumab, anticorps monoclonal entièrement humanisé dirigé contre l'EGFR qui s'administre par voie IV, peut être une alternative au bevacizumab dans certaines conditions. Cependant, l'efficacité des anti-EGFR est remise en question chez les patients ayant une mutation du gène *BRAF* lorsque ceux-ci ne sont pas administrés avec un inhibiteur BRAF (Pietrantonio 2015, Rowland 2015). Les décisions concernant le choix des thérapies subséquentes dépendent principalement des traitements reçus en première intention. Actuellement, le FOLFIRI est généralement offert aux patients qui ont reçu le FOLFOX, et inversement. Le panitumumab et le cétuximab sont remboursés en monothérapie pour le traitement de troisième intention du CCRm qui exprime l'EGFR et dont le gène *RAS* est non muté, si un anti-EGFR n'a pas déjà été administré. L'association trifluridine/tipiracil est réservée après l'échec de toutes ces thérapies. À cette intention, les meilleurs soins de soutien sont aussi offerts à une proportion significative de patients.

Besoin de santé

Le traitement du CCRm repose sur divers protocoles de chimiothérapie, lesquels sont associés à des effets indésirables importants, notamment la fatigue, les nausées et les vomissements. Aucune thérapie ciblée n'est actuellement disponible pour le traitement d'un CCRm BRAF V600E muté. Les patients reçoivent donc le traitement standard offert pour ce type de cancer. La mutation BRAF V600E est un facteur de mauvais pronostic qui réduit la survie des patients atteints d'un CCRm. Un besoin est présent pour des traitements, ciblant la mutation V600E du gène *BRAF*, qui prolonge la survie tout en ayant un profil d'effets indésirables acceptable et un impact favorable sur la qualité de vie.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude BEACON CRC (Kopetz 2019, Kopetz 2020, Tabernero 2021) ainsi que des données non publiées sur la survie globale ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Une comparaison indirecte non publiée a également été analysée.

<u>Étude BEACON CRC</u>

L'étude BEACON CRC est un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à devis ouvert. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association encorafénib/cétuximab, avec ou sans binimétinib, à celles d'une chimiothérapie à base d'irinotécan. Elle a été réalisée sur 665 adultes présentant un CCRm porteur d'une mutation V600E du gène *BRAF.* Pour être inclus, les sujets devaient notamment avoir un cancer ayant progressé après un ou deux traitements pour une maladie métastatique, avoir un gène *RAS* non muté, ainsi qu'un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1. Les sujets ayant reçu antérieurement un inhibiteur BRAF, MEK ou EGFR étaient exclus.

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 répartition aléatoire a été stratifiée pour le statut de performance selon l'ECOG (0 ou 1), l'exposition antérieure à l'irinotécan (oui ou non) et la formulation du cétuximab reçue (européenne ou américaine). Les sujets ont été répartis pour recevoir un des trois traitements suivants, en association avec le cétuximab :

- Encorafénib 300 mg une fois par jour par voie orale;
- Encorafénib 300 mg une fois par jour, en association avec binimétinib 45 mg deux fois par jour, par voie orale;
- Une des deux chimiothérapies suivantes, au choix de l'investigateur, administrée par voie IV toutes les deux semaines :
  - FOLFIRI (irinotécan 180 mg/m^2, leucovorine 400 mg/m^2, 5-FU 400 mg/m^2 en bolus puis 1200 mg/m^2 en perfusion continue);
  - Irinotécan 180 mg/m^2.

Tous les sujets ont reçu une dose initiale de 400 mg/m^2 de cétuximab; les doses subséquentes hebdomadaires étaient de 250 mg/m^2. Les traitements étaient poursuivis jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'un effet indésirable inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, l'encorafénib pouvait être poursuivi durant au plus trois semaines en monothérapie si le cétuximab était cessé, et vice versa. Le *crossover* n'était pas permis.

Les principaux paramètres d'évaluation sont la réponse tumorale objective (RTO), évaluée par un comité indépendant, et la survie globale (SG) comparant l'association encorafénib/binimétinib/cétuximab à la chimiothérapie. Pour tenir compte de la multiplicité des analyses et contrôler l'inflation du risque d'erreur de type I (alpha), une analyse hiérarchisée était prévue pour les paramètres d'évaluation secondaires, soit la SG pour l'association encorafénib/cétuximab, puis la RTO pour la combinaison encorafénib/cétuximab, puis la survie sans progression (SSP) pour l'encorafénib/binimétinib/cétuximab, puis la SSP pour l'encorafénib/cétuximab, le tout comparativement à la chimiothérapie. Une analyse intermédiaire et une analyse finale étaient prévues. Comme la borne de supériorité, déterminée par la méthode Lan DeMets, a été atteinte dans l'analyse intermédiaire, celle-ci devient l'analyse finale. L'étude n'a pas été conçue pour comparer les deux thérapies ciblées entre elles. Bien que seule l'association encorafénib/cétuximab soit reconnue par Santé Canada, les résultats des trois groupes sont présentés en raison du plan statistique. Cependant, seuls les résultats concernant la comparaison de l'association encorafénib/cétuximab comparativement à la chimiothérapie sont considérés dans les présents travaux. Les principaux résultats de l'analyse de février 2019, de la 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 paramètres d'évaluation de l'analyse intermédiaire[a] de l'étude BEACON CRC après un suivi médian de 7,8 mois (Kopetz 2019)

Paramètre d'évaluation	Encorafénib/ binimétinib/ cétuximab (n = 224)	Encorafénib/ cétuximab (n = 220)	Chimiothérapie (n = 221)
Réponse tumorale objective p/r à la chimiothérapie[b,c] Valeur p	26 % p < 0,0001[d]	20 % p < 0,0001[e]	2 % s. o.
Survie médiane globale p/r à la chimiothérapie RRI (IC95 %) Valeur p	9,0 mois 0,52 (0,39 à 0,70) p < 0,0001[f]	8,4 mois 0,60 (0,45 à 0,79) p = 0,0002[g]	5,4 mois s. o.
Survie médiane sans progression p/r à la chimiothérapie[c] RRI (IC95 %) Valeur p	4,3 mois 0,38 (0,29 à 0,49) p < 0,0001[h]	4,2 mois 0,40 (0,31 à 0,52) p < 0,0001[i]	1,5 mois s. o.

Intervalle de confiance à 95 %; p/r : Par rapport; RRI : Rapports des risques instantanés; s. o. : Sans objet.

a L'analyse intermédiaire est considérée comme l'analyse finale en raison du plan statistique.

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

c Évalué par un comité indépendant.

d Le résultat est statistiquement significatif, selon le seuil de signification de 0,005.

e Le résultat est statistiquement significatif, selon le seuil de signification de 0,025.

f Le résultat est statistiquement significatif, selon le seuil de signification de 0,0102.

g Le résultat est statistiquement significatif, selon le seuil de signification de 0,0042.

h Le résultat est statistiquement significatif, selon le seuil de signification de 0,0112.

i Le résultat est statistiquement significatif, selon le seuil de signification de 0,0117.

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

- Cette étude est jugée de bonne qualité méthodologique. Elle inclut un nombre adéquat de sujets pour cette pathologie. Il y a peu de pertes au suivi. Les déviations majeures du protocole sont nombreuses, mais ne semblent pas favoriser un groupe au détriment des autres. La répartition aléatoire a été stratifiée selon des éléments jugés pertinents.
- Le devis ouvert constitue une faiblesse, puisqu'en l'absence d'une évaluation à l'aveugle, un risque de biais de détection ne peut être exclu pour les paramètres subjectifs tels que la réponse, l'innocuité et la qualité de vie. Toutefois, un comité indépendant a évalué la réponse, ce qui permet d'uniformiser l'évaluation et d'atténuer ce biais.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont jugés adéquats.
- Les caractéristiques de base sont bien détaillées. Les sujets sont d'un âge médian de 60 à 62 ans, 47 % sont des hommes, 50,5 % ont un statut de performance selon l'ECOG de 0 et 65,7 % ont reçu un seul traitement antérieur.
- L'INESSS n'a jamais évalué la valeur thérapeutique des comparateurs de l'étude BEACON CRC. Les associations FOLFIRI/cétuximab et irinotécan/cétuximab ne sont pas des chimiothérapies utilisées au Québec en deuxième intention ou plus, puisque le cétuximab, en association avec une chimiothérapie, n'est pas remboursé à ces intentions de traitement. Les traitements utilisés au Québec à cette intention de traitement sont les protocoles FOLFIRI et FOLFOX. L'INESSS a déjà reconnu que ces deux protocoles étaient d'efficacité similaire pour le traitement du CCRm

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).

(INESSS 2008a, INESSS 2008b). Comme l'efficacité des anti-EGFR non associés à un inhibiteur BRAF est remise en question en présence d'un CCRm porteur d'une mutation V600E du gène *BRAF,* les experts sont d'avis que les comparateurs de l'étude sont au moins aussi efficaces que le protocole FOLFIRI ou l'irinotécan.

- Selon les experts, la population étudiée est somme toute représentative de celle traitée au Québec à ce stade de la maladie. Toutefois, la moitié des patients du groupe ayant reçu de la chimiothérapie avaient déjà reçu de l'irinotécan antérieurement, alors qu'il est peu commun d'exposer les patients à deux chimiothérapies à base du même agent.
- En pratique clinique, les imageries sont réalisées toutes les 8 à 12 semaines, plutôt que toutes les 6 semaines, ce qui pourrait retarder la détection d'une progression.
- Parmi les paramètres d'évaluation principaux, la survie globale constitue le paramètre d'importance clinique reconnu et pertinent dans le contexte du traitement du CCRm.
- L'évaluation de la réponse a été réalisée selon les critères RECIST V1.1, ce qui est usuel.
- Le plan statistique est jugé adéquat malgré les amendements qui y ont été apportés.

Après un suivi médian de 7,8 mois, l'association encorafénib/cétuximab permet de prolonger la survie globale de 3,0 mois et la SSP de 2,7 mois comparativement à la chimiothérapie. Ces différences, statistiquement significatives selon la séquence d'analyse hiérarchisée, sont jugées cliniquement importantes chez cette population ayant un mauvais pronostic. Il en va de même pour le pourcentage de patients ayant obtenu une RTO avec l'association encorafénib/cétuximab comparativement à la chimiothérapie. Les analyses de sous-groupes pour la survie globale montrent que les patients semblent répondre de façon homogène dans tous les sous-groupes de taille suffisante.

En ce qui a trait à l'innocuité, des effets indésirables de tous grades sont présents chez 98,1 % des patients recevant l'association encorafénib/cétuximab et 98,4 % recevant de la chimiothérapie. Les principaux effets indésirables pour la combinaison encorafénib/cétuximab comparativement à la chimiothérapie sont la diarrhée (33 % contre 48 %), la dermatite acnéiforme (29 % contre 39 %), les nausées (34 % contre 41 %), les vomissements (21 % contre 29 %) et la fatigue (30 % contre 27 %). Des effets indésirables de grade 3 ou plus ont été observés chez 50 % et 61 % des patients dans les groupes encorafénib/cétuximab et chimiothérapie, respectivement, alors que le traitement a dû être arrêté en raison d'effets indésirables chez 8 et 11 % des patients. Il y a eu deux décès liés au traitement, soit une anaphylaxie (chimiothérapie) et une détresse respiratoire (chimiothérapie). Selon les experts, les effets indésirables sont gérables et correspondent à ceux observés dans d'autres types de cancer traité par des inhibiteurs BRAF ou EGFR.

Des données de qualité de vie provenant de l'étude BEACON CRC avec un suivi médian de 7,8 mois ont été présentées, sous forme d'affiche, au symposium annuel de gastroentérologie de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) (Kopetz 2020). Le paramètre d'évaluation exploratoire de la qualité de vie est le délai de détérioration de la qualité de vie. Celui-ci est défini comme le temps écoulé entre la date de la répartition aléatoire et la date à laquelle une détérioration d'au moins 10 % est observée sur l'échelle de référence, et ce, sans amélioration ultérieure au-dessus de ce seuil. Il a été mesuré sur trois échelles, soit l'*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 items* (EORTC QLQ-30), le *Functional Assessment of Cancer Therapy Colon Cancer* (FACT-C) et *l'EuroQol five level descriptive scale* (EQ-5D-5L). Il s'agit de questionnaires validés. Les résultats montrent que le délai de détérioration de la qualité de vie est plus long avec l'association encorafénib/cétuximab comparativement à la chimiothérapie. Quoique la qualité de vie soit un paramètre d'évaluation subjectif dont les résultats

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).

peuvent être influencés par le devis ouvert de l'étude, la thérapie ciblée ne semble pas affecter négativement la qualité de vie des patients comparativement à une chimiothérapie à base d'irinotécan.

Après un suivi médian de 12,8 mois (Tabernero), la survie globale est de 9,3 mois avec l'association encorafénib/cétuximab et de 5,9 mois avec la chimiothérapie, alors que la SSP est de 4,3 et 1,5 mois, respectivement. Le gain de survie observé dans la première analyse se maintient dans le temps, ce qui est rassurant. Une RTO plus importante est observée avec la combinaison encorafénib/cétuximab comparativement à la chimiothérapie (19,5 % contre 1,8 %), comme dans l'analyse précédente. Pour les analyses de sous-groupes de la survie globale, les tendances observées dans l'analyse précédente se précisent. Des traitements subséquents ont été reçus par 45 et 47 % avec l'encorafénib/cétuximab et la chimiothérapie, respectivement. Le profil d'effets indésirables est comparable à celui de l'analyse précédente et aucun nouveau signal d'innocuité n'a été détecté. Les données de qualité de vie sont similaires à celles observées après un suivi médian de 7,8 mois. De plus, une autre mise à jour des données de survie globale en mai 2020 (non publiée) permet de constater que l'effet observé précédemment se maintient dans le temps.

Comparaison indirecte

Le fabricant a soumis une méta-analyse en réseau non publiée ayant pour but de comparer l'efficacité de l'encorafénib, en association avec le cétuximab ou le panitumumab, aux protocoles FOLFIRI et FOLFOX chez les patients atteints d'un CCRm ayant une mutation V600E du gène *BRAF*.

Plusieurs limites méthodologiques ont été relevées lors de l'analyse de cette comparaison. En effet, les publications incluses comportent plusieurs lacunes, soit un petit nombre de patients ayant une mutation du gène *BRAF*, un manque de puissance statistique et l'absence de stratification en fonction du statut mutationnel *BRAF*. De plus, aucune étude ne permet de lier directement le réseau à l'étude BEACON CCR; de nombreuses hypothèses doivent alors être posées pour permettre de relier cette étude au réseau. Chacune d'entre elles pourrait avoir une incidence importante sur les estimations. En raison de ces limites, cette comparaison indirecte n'est pas retenue.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation, l'INESSS a reçu deux lettres d'associations de patients, soit du Cancer Colorectal Canada et du Colorectal Cancer Resource & Action Network's.

L'association Cancer Colorectal Canada a réalisé un sondage auprès de cinq personnes ayant reçu de l'encorafénib. Toutes les personnes n'ont pas reçu le traitement dans le cadre d'une étude clinique et certaines l'ont reçu en association avec du binimétinib. La durée du traitement variait de six semaines à trois mois. Les principaux effets indésirables rapportés avec l'encorafénib sont la fatigue et les troubles cutanés. Les personnes mentionnent l'importance d'avoir des traitements qui prolongent la vie, ont peu d'effets indésirables et améliorent la qualité de vie. Certaines personnes déclarent avoir eu des difficultés d'accès ou avoir dû payer leur traitement. Cependant, aucun sujet ne réside au Canada.

L'association Colorectal Cancer Resource & Action Network's a réalisé un sondage auprès de Canadiens atteints d'un CCR, mené un groupe de discussion avec des personnes ayant une maladie métastatique et conduit des entrevues téléphoniques avec des personnes ayant une mutation V600E du gène *BRAF*. L'importance de détecter rapidement la mutation V600E du gène *BRAF* est soulignée, de même que le

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

sombre pronostic des patients ayant cette mutation. Parmi les 85 répondants au sondage, 37 personnes avaient un cancer de stade IV et l'un d'eux présentait une mutation V600E du gène *BRAF*. Ces personnes désirent avoir des traitements qui permettent de guérir, ou du moins qui prolongent leur vie en leur permettant de maintenir une bonne qualité de vie. Chez les personnes ayant une maladie métastatique, les principaux symptômes de la maladie sont l'inconfort abdominal, la fatigue et les douleurs. Une entrevue téléphonique a été réalisée auprès de trois personnes recevant l'association encorafénib/cétuximab. Les effets indésirables ressentis par ces personnes sont des inconforts gastro-intestinaux, de la fatigue, du prurit, une sensation de brûlure au niveau de la peau et de l'acné. De plus, ce traitement a permis de diminuer les douleurs causées par leur cancer. Les personnes ont pu reprendre des activités qu'elles étaient incapables de faire durant leur chimiothérapie. Globalement, les personnes recevant l'association encorafénib/cétuximab considèrent leur qualité de vie meilleure et les effets indésirables moindres avec cette thérapie qu'avec leur chimiothérapie antérieure.

Perspective du clinicien

Au cours de l'évaluation, l'INESSS a reçu la lettre d'un clinicien. Les éléments mentionnés proviennent de cette lettre et ainsi que des cliniciens consultés par l'INESSS.

Dans le CCRm, la mutation V600E du gène *BRAF* est un facteur de mauvais pronostic; la survie des patients dont la tumeur en est porteuse est réduite comparativement aux patients dont la tumeur ne l'est pas. Bien que la détection de cette mutation figure au Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale, certains cliniciens mentionnent que, dans leur centre, elle n'est pas effectuée lors du diagnostic, puisqu'il n'y a actuellement aucun traitement remboursé pour les patients présentant une mutation V600E du gène *BRAF*. En deuxième intention de traitement, les patients reçoivent actuellement des chimiothérapies à base d'oxaliplatine ou d'irinotécan, selon les traitements reçus antérieurement et leur statut de performance.

Notons que les cliniciens ne se sont pas prononcés sur l'association encorafénib/binimétinib/cétuximab étant donné qu'elle n'a pas d'avis de conformité au Canada, notamment parce qu'elle présente un profil d'innocuité défavorable comparativement à l'association encorafénib/cétuximab, et ce, sans procurer de bénéfice d'efficacité incrémental. Les cliniciens considèrent que les résultats de l'étude BEACON CRC font de la combinaison encorafénib/cétuximab le nouveau standard de soins pour les patients ayant une mutation V600E du gène *BRAF* au sein de leur tumeur puisque cette association prolonge la survie, diminuent les effets indésirables de grade 3 ou plus et permet de maintenir plus longtemps la qualité de vie comparativement à une chimiothérapie à base d'irinotécan.

Les cliniciens ont été interrogés sur l'usage de l'encorafénib en association avec un anti-EGFR, c'est-à-dire le cétuximab ou le panitumumab. La majorité des cliniciens sont d'avis qu'il est raisonnable de présumer que l'efficacité de l'association avec le panitumumab est comparable à celle avec le cétuximab. En effet, l'équivalence entre le panitumumab et le cétuximab, en monothérapie, a déjà été reconnue pour le traitement du CCRm (INESSS 2012). De plus, le panitumumab est un anticorps entièrement humanisé pour lequel le risque de réaction immunitaire est moindre qu'avec le cétuximab, qui est partiellement humanisé. Comparativement au cétuximab, le panitumumab s'administre moins fréquemment, a un coût moindre et ne nécessite pas de prémédication, ce qui contribue à réduire le temps d'administration. Bien que dans la documentation scientifique le cétuximab semble pouvoir s'administrer à une dose de 500 mg/m^2 toutes les deux semaines plutôt que 250 mg/m^2 toutes les semaines, cette pratique ne semble

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).

pas répandue au Québec. L'administration toutes les deux semaines plutôt que chaque semaine est aussi un avantage non négligeable du panitumumab pour les patients. Cependant, d'autres cliniciens sont plutôt d'avis d'utiliser seulement le cétuximab en association avec l'encorafénib afin de respecter le cadre d'évaluation de l'étude pivot. Ces derniers mentionnent qu'ils ne sont pas à l'aise avec l'extrapolation des indications, comme dans le cas des médicaments biologiques.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO pouvant exercer leur droit de vote sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'encorafénib, en association avec un anti-EGFR, est démontrée pour le traitement du cancer colorectal métastatique (CCRm) présentant une mutation V600E du gène *BRAF* après un traitement antérieur.

Motifs de la position unanime

- L'association encorafénib/cétuximab permet de prolonger la survie globale de 3 mois et la survie sans progression de 2,7 mois comparativement à une chimiothérapie à base d'irinotécan combinée au cétuximab. Ces gains sont statistiquement significatifs et jugés cliniquement importants.
- Le taux de réponse tumorale objective est statistiquement plus élevé avec l'association encorafénib/cétuximab qu'avec la chimiothérapie/cétuximab.
- La fréquence des effets indésirables est comparable entre les traitements à l'étude, mais l'association encorafénib/cétuximab présente moins d'effets indésirables de grade 3 ou plus que les chimiothérapies à base d'irinotécan combinées au cétuximab. Ces effets indésirables sont gérables et comparables à ceux observés avec les inhibiteurs BRAF dans d'autres types de cancer.
- L'association encorafénib/cétuximab semble prolonger le délai de détérioration de la qualité de vie comparativement à la chimiothérapie/cétuximab.
- La majorité des membres sont d'avis qu'il n'y a pas raison de croire que l'efficacité et l'innocuité de l'association encorafénib/panitumumab soient différentes de celles de la combinaison encorafénib/cétuximab.
- L'association encorafénib/anti-EGFR représente l'option de traitement à privilégier en deuxième intention de traitement ou plus du CCRm et viendrait combler un besoin de santé à ce stade de la maladie.

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

Le prix de vente garanti d'une capsule de 75 mg d'encorafénib est de [redacted] $. Le coût d'acquisition de l'association encorafénib/cétuximab est de [redacted] $ pour la première période de 28 jours et de [redacted] $ les périodes subséquentes. Il est supérieur à celui de l'encorafénib en association avec le panitumumab ([redacted] $). Ces coûts sont supérieurs à ceux du FOLFIRI (272 $) et du FOLFOX (241 $). Les coûts sont calculés pour une personne d'un poids de 76 kg ou d'une surface corporelle de 1,85 m^2 et tiennent compte des pertes en médicaments.

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) de l'encorafénib en association avec le cétuximab ou le panitumumab comparativement aux chimiothérapies

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).

FOLFIRI/cétuximab et irinotécan/cétuximab, au FOLFOX ainsi qu'au FOLFIRI, chez les patients atteints d'un CCRm présentant une mutation V600E du gène *BRAF* après un traitement antérieur. Cette analyse :

- se base sur un modèle de survie cloisonnée à trois états de santé, soit la survie sans progression, la survie après la progression de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 10 ans, représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité des patients;
- s'appuie principalement sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude BEACON CRC (mai 2020) pour la comparaison avec une chimiothérapie à base d'irinotécan, ainsi que de la méta-analyse en réseau précitée pour la comparaison avec les protocoles FOLFOX et FOLFIRI. Les données de survie sont projetées sur l'horizon temporel au moyen d'une approche paramétrique;
- retient des valeurs d'utilité estimées à partir des données collectées au moyen du questionnaire EQ-5D-5L soumis aux patients de l'étude BEACON CRC. Le fabricant suppose des valeurs d'utilité comparables entre les protocoles de chimiothérapies pour l'état de survie sans progression et comparables entre l'ensemble des traitements pour l'état de survie après la progression;
- est réalisée selon la perspective sociétale, dans laquelle sont inclus notamment les coûts d'acquisition des médicaments et de leur administration, des tests permettant l'identification de la mutation V600E du gène *BRAF*, du suivi médical, de la prise en charge des effets indésirables, des traitements subséquents, des soins de fin de vie ainsi que ceux en lien avec les pertes de productivité des proches aidants.

Selon une approche probabiliste, comparativement au FOLFIRI/cétuximab ou à l'irinotécan/cétuximab, le RCUI de l'encorafénib en association avec le cétuximab est estimé en moyenne à [redacted] $ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné). Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 ou 100 000 $/QALY gagné est de [redacted] ou [redacted] %, respectivement. Selon les analyses de sensibilité déterministes univariées effectuées, celui-ci pourrait varier de [redacted] à [redacted] $/QALY gagné. De plus, comparativement au FOLFOX et au FOLFIRI, les RCUI sont estimés en moyenne à [redacted] et [redacted] $/QALY gagné, respectivement.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, bien que les protocoles FOLFOX et le FOLFIRI constituent des standards de soins à ce stade de la maladie, la comparaison avec ces derniers ne peut être retenue puisqu'elle repose sur la comparaison indirecte précitée, dont les conclusions n'ont pas été retenues en raison des nombreuses limites. C'est pourquoi il est jugé que la comparaison avec les protocoles FOLFIRI/cétuximab ou irinotécan/cétuximab, dont les données proviennent de l'étude BEACON CRC, constitue une meilleure base pour évaluer l'efficience de l'encorafénib. De plus, selon la documentation scientifique et les experts consultés, l'efficacité attendue de ces associations de chimiothérapies utilisées au sein de l'étude BEACON CRC devrait être au moins équivalente à celle de FOLFIRI, une comparaison d'intérêt pour l'INESSS, car l'association FOLFIRI/cétuximab n'est pas remboursée. Rappelons que le FOLFIRI et le FOLFOX ont une efficacité, une innocuité et un coût somme toute jugés comparables. Ainsi, en émettant l'hypothèse d'une efficacité comparable entre FOLFIRI/cétuximab et FOLFIRI, l'INESSS a relevé, à partir de l'analyse soumise, des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du RCUI par rapport au FOLFIRI et il a apporté notamment les modifications suivantes :

- Coût du comparateur : Afin de correspondre aux coûts d'acquisition de FOLFIRI, ceux d'acquisition du cétuximab, de son administration ainsi que ceux associés à la gestion des effets indésirables, ont

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).

été retirés. En outre, il a été considéré que la totalité des patients reçoit le FOLFIRI au lieu de 58 % comme dans le groupe contrôle de l'étude clinique.

- Survie globale : La distribution log-logistique retenue par le fabricant pour extrapoler les données de survie à long terme semble adéquate, et ce, bien que les experts consultés estiment qu'il est anecdotique dans leur pratique que des patients atteints de CCRm soient encore en vie après cinq ans. La distribution exponentielle semble aussi avoir une bonne correspondance visuelle et statistique avec les données de la dernière mise à jour sur la survie globale (mai 2020); pour cette raison, elle est explorée en analyses de sensibilité.
- Survie sans progression : La distribution log-logistique retenue par le fabricant présente une bonne correspondance visuelle et statistique avec l'estimateur du Kaplan Meier de l'étude BEACON CRC. Toutefois, deux autres distributions (Weibull et exponentielle) se collent aussi bien à ces données. Celles-ci sont explorées en analyses de sensibilité pour évaluer leur impact sur les résultats.
- Encorafénib/anti-EGFR : En pratique clinique, le cétuximab et le panitumumab peuvent être considérés comme d'efficacité comparable pour le traitement du CCRm, selon l'avis d'experts. L'INESSS a d'ailleurs reconnu que ces deux agents en monothérapie sont d'efficacité similaire pour le traitement de troisième intention du CCRm (INESSS 2012). De plus, le panitumumab a un coût d'acquisition inférieur, ne nécessite pas de prémédication et s'administre moins fréquemment (toutes les deux semaines plutôt que chaque semaine). Pour ces raisons, certains centres hospitaliers privilégient son utilisation. C'est donc dans cette perspective qu'une analyse est réalisée pour tenir compte d'une proportion attendue d'utilisation de 75 % pour le panitumumab et de 25 % pour le cétuximab, tous deux en association avec l'encorafénib.
- Traitements subséquents : Les pourcentages des traitements subséquents retenus par le fabricant et basés sur l'étude BEACON CRC sont jugés sous-estimés. Les experts considèrent qu'avec les traitements actuellement disponibles, au moins 50 % de leurs patients en recevraient. Aussi, le fabricant retient les traitements subséquents de l'étude BEACON CRC, dont plusieurs ne sont pas utilisés dans le contexte de soins québécois. L'INESSS a donc apporté des modifications afin de renforcer la validité externe de la modélisation. Ainsi, à la progression de la maladie et selon le traitement reçu antérieurement, le protocole FOLFIRI, le protocole FOLFOX, un anti-EGFR en monothérapie, ou l'association trifluridine/tipiracil seraient majoritairement employés, sous certaines conditions.
- Ressources médicales : Celles présumées par le fabricant pour les hospitalisations ont été jugées surestimées. En effet, l'estimation du coût de ces ressources repose sur celui d'une hospitalisation d'une durée variable. Or, selon l'avis des experts, les patients en deuxième intention de traitement d'un CCRm ne sont généralement pas hospitalisés, du fait qu'ils ne présentent pas de complications significatives.

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 l'association encorafénib/anti-EGFR au FOLFIRI pour le traitement du CCRm BRAF V600E muté, après au moins un traitement antérieur (INESSS)

Perspective sociétale	**ΔAVG**	**ΔQALY**	**ΔCoût** ($)	**RCUI** ($/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DE BASE (PROBABILISTE)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES DÉTERMINISTES EFFECTUÉES				
1. Coût du comparateur	0,48	0,39	64 947	166 023
2. Survie globale (distribution exponentielle)	0,46	0,37	54 552	147 743
3. Survie sans progression a. Distribution Weibull b. Distribution exponentielle	 0,48 0,48	 0,38 0,39	 53 087 53 087	 137 931 137 282
4a. Encorafénib/anti-EGFR 4b. Encorafénib/panitumumab	0,48 0,48	0,39 0,39	49 655 47 613	127 729 122 478
5. Traitements subséquents	0,48	0,39	50 833	130 759
6. Ressources médicales	0,48	0,39	50 364	129 553
SCÉNARIO DE BASE (PROBABILISTE)				
1+4a+5+6	0,48	0,39	60 206	146 041[b]
BORNE INFÉRIEURE				
1+4b+5+6	0,48	0,39	54 732	140 789
BORNE SUPÉRIEURE				
1+2+3a+4+5+6	0,46	0,37	62 345	170 569
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	La probabilité est de : 0,0 % que le RCUI soit ≤ 50 000 $/QALY gagné et de 31,9 % que le RCUI soit ≤ 100 000 $/QALY gagné.			

ΔAVG : Différence d'années de vie gagnées; ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; BRAF : Rapidly accelerated fibrosarcoma B ; CCRm : Cancer colorectal métastatique; EGFR : Récepteur du facteur de croissance épidermique; FOLFIRI : Protocole de chimiothérapie associant irinotécan, leucovorine et 5-fluorouracile; MSSS : Ministère de la Santé et des Services sociaux; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

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

b La perspective de l'analyse a un impact faible sur les résultats : le RCUI, selon une perspective MSSS, est de 146 748 $/QALY gagné.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, comparativement au protocole FOLFIRI, le RCUI moyen le plus vraisemblable de l'association encorafénib/cétuximab est de 146 041 $/QALY gagné. Selon les analyses de sensibilité effectuées, il varie de 140 789 à 170 569 $/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal 50 000 ou 100 000 $/QALY gagné est de 0 % ou 31,9 %, respectivement. Bien que cette mesure de l'efficience de l'association encorafénib/cétuximab repose sur une comparaison par rapport au FOLFIRI, il n'est pas attendu qu'elle soit affectée si l'association devait plutôt être comparée au FOLFOX.

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)

Bien que l'encorafénib s'administre par voie orale, les patients devront se présenter à l'hôpital toutes les semaines pour recevoir le cétuximab. Les visites sont plus fréquentes qu'avec les protocoles FOLFOX et

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).

FOLFIRI, qui s'administrent toutes les deux semaines, ce qui se traduit par une augmentation des ressources nécessaires pour l'administration et une augmentation de la perte de productivité pour les patients et leurs proches aidants. Toutefois, selon les cliniciens consultés, l'extrapolation de l'efficacité de l'association encorafénib/cétuximab à celle combinant l'encorafénib au panitumumab est raisonnable. Son administration toutes les deux semaines permet de ne pas augmenter le fardeau des patients comparativement à la fréquence d'administration des chimiothérapies actuelles.

Rappelons que la Circulaire du ministère de la Santé et des Services sociaux prévoyant les responsabilités des établissements en regard de la chimiothérapie contre le cancer (Circulaire 2000-028) impute aux établissements de santé de la responsabilité de fournir l'encorafénib sans frais aux patients.

Test compagnon

L'utilisation de l'encorafénib pour le traitement du CCRm est tributaire du statut mutationnel du gène *BRAF*, plus précisément de la présence de la mutation V600E au sein de la tumeur. Actuellement, une analyse figurant au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* permet la recherche des mutations des gènes *KRAS-NRAS-BRAF* par séquençage de nouvelle génération (SNG). Les centres désignés pour effectuer l'analyse sont l'Hôpital général juif (HGJ), le Centre hospitalier universitaire de Montréal (CHUM), le centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS) et le Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ). Advenant l'inscription de l'encorafénib sur les listes, il est attendu que la recherche de la mutation V600E du gène *BRAF* et celle des mutations des gènes *KRAS* et *NRAS* soient effectuées simultanément, et ce, de manière réflexe chez la majorité des patients. Ce changement de l'algorithme diagnostic du CCRm pourrait faire varier à la hausse la volumétrie des tests réalisés.

Cette hausse attendue de la volumétrie correspond à environ 2 390 tests sur 3 ans. Une incidence budgétaire d'environ 960 000 $ a été estimée pour la réalisation de ces tests. Cette estimation repose sur la valeur pondérée du coût du test permettant la détection de la mutation V600E du gène *BRAF* figurant à l'annexe B du *Répertoire* (402 $). Notons que des coûts d'honoraires liés à l'interprétation de ces tests par un médecin spécialiste en cytopathologie sont aussi à prévoir.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement de l'encorafénib en association avec le cétuximab ou le panitumumab pour le traitement du CCRm chez les patients dont la tumeur présente une mutation V600E du gène *BRAF* après un traitement antérieur. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de nouveaux cas du CCR au Québec en 2020	5 033	7 000[a]
Pourcentage de patients dont la maladie est au stade métastatique	[redacted] %	55 %
Proportion de patients pour lesquels un test BRAF est réalisé Actuellement Avec le remboursement de l'encorafénib	 [redacted] % [redacted] %	 73,4 % 95 %
Proportion de patients dont la tumeur présente une mutation BRAF V600E	[redacted] %	7,7 %
Proportion de patients admissibles à un traitement de première intention	[redacted] %	90 %
Proportion de patients admissibles à un traitement de deuxième intention	[redacted] %	80 %
Proportion de patients admissibles à un traitement de troisième intention	s. o.	50 %
Nombre de patients admissibles au traitement (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	302, 302 et 302
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché actuelles des comparateurs en deuxième intention (sur 3 ans) FOLFIRI FOLFOX	 [redacted], [redacted] et [redacted] % [redacted], [redacted] et [redacted] %	 80, 80 et 80 % 20, 20 et 20 %
Parts de marché de l'encorafénib en deuxième intention (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted] %	70, 80 et 90 %
Provenance de ses parts de marché	FOLFIRI et FOLFOX ([redacted])	FOLFIRI et FOLFOX (proportionnellement)
Parts de marché de l'encorafénib en troisième intention	s. o.	30 %
Intégration des nouveaux patients dans l'analyse	Début d'année	Mi-année
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût d'administration et des effets indésirables	Inclus	Non inclus
Durée moyenne de traitement (mois) Encorafénib/cétuximab Encorafénib/panitumumab FOLFOX FOLFIRI	 [redacted] [redacted] [redacted] [redacted]	 5,75 5,75 2,68 2,68
Coût moyen de traitement par patient Encorafénib/cétuximab Encorafénib/panitumumab FOLFOX FOLFIRI	 [redacted] $ [redacted] $ [redacted] $ [redacted] $	 58 608 $ 54 722 $ 518 $ 540 $

BRAF : *Rapidly accelerated fibrosarcoma B*; CCR : Cancer colorectal; FOLFIRI : Irinotécan/Leucovorin/5-fluorouracile; FOLFOX : Oxaliplatine, leucovorin/5-fluorouracile; s. o. : Sans objet.

a Selon les statistiques canadiennes sur le cancer 2020.

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de [redacted] patients, un impact budgétaire net de [redacted] $ est estimé sur le budget des établissements de santé au cours des 3 premières années suivant l'inscription de l'association encorafénib/cétuximab.

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

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il a apporté un ensemble de modifications et celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Nombre de nouveaux cas de CCR au Québec : Selon les statistiques canadiennes sur le cancer en 2020, les estimations représentent environ 7 000 personnes par année au Québec. Ce nombre est significativement plus élevé que l'incidence calculée par le fabricant. Cette modification augmente l'impact budgétaire.
- Proportion de patients avec mutation du gène *BRAF* : Selon la documentation scientifique consultée, la prévalence de la mutation BRAF V600E varierait de 6,5 à 8,8 % chez les patients atteints d'un CCRm (Bylsma, Cremolini, Levin-Sparenberg, Modest, Mohamed, Moosazadeh, Venderbosch). L'INESSS retient pour son scénario la valeur mitoyenne (7,7 %) de cet intervalle et effectue des analyses de sensibilités avec les valeurs inférieure et supérieure de cet intervalle. Cette modification diminue les coûts estimés.
- Proportion de patients diagnostiqués et admissibles à un traitement de première intention : Le fabricant estime que la totalité de ces patients diagnostiqués serait admissible à ce traitement. Selon les experts, environ 1 patient sur 10 référés ne peut recevoir de traitement, notamment à cause de leur état de santé général précaire. De fait, 90 % des patients seraient plutôt admissibles. Cette modification diminue la population admissible.
- Proportion de patients diagnostiqués et admissibles à un traitement de troisième intention : Les experts estiment qu'environ 50 % des patients qui reçoivent un traitement de deuxième intention seraient admissibles à un traitement de troisième intention. De ces patients, environ 30 % seraient aptes à recevoir l'encorafénib en troisième intention s'ils ne l'ont pas reçu précédemment, avec des parts de marché qui proviendraient de l'association trifluridine/tipiracil. Cette modification augmente l'impact budgétaire.
- Coûts d'administration et des effets indésirables : Seuls les coûts d'acquisition en médicaments sont considérés par l'INESSS pour l'analyse. Cette modification augmente l'impact budgétaire net.

Impacts budgétaires de l'inscription de Braftovi^MC^ en association avec un anti-EGFR sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du CCRm BRAF V600E muté, après au moins un traitement antérieur (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements[a]	13 057 034 $	13 438 415 $	15 118 217 $	41 613 666 $
Nombre de personnes	235	242	272	749
IMPACT NET				
Établissements	12 655 388 $	13 343 656 $	15 007 523 $	41 006 567 $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles[b]			34 842 180 $
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés[c]			47 170 952 $

BRAF : *Rapidly accelerated fibrosarcoma B* ; CCRm : Cancer colorectal métastatique.

a L'impact brut concerne le coût de l'encorafénib en association avec un anti-EGFR. Lorsque seul le coût d'acquisition de l'encorafénib est considéré, l'impact brut sur trois ans est de 22 113 939 $.

b Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une proportion moins élevée de patients avec mutation V600E du gène *BRAF* (6,5 % au lieu de 7,7 %).

c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une proportion plus élevée de patients avec mutation V600E du gène *BRAF* (8,8 % au lieu de 7,7 %).

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

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts d'environ 41 M$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé dans les trois premières années suivant l'inscription de l'encorafénib en association avec un anti-EGFR. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle environ 250 patients recevraient le traitement durant chacune des années, pour un total de 749 patients sur 3 ans.

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

L'inscription de l'encorafénib, dont le coût de traitement individuel est élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à environ 13,7 M$ pour le traitement de 250 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'inscription du médicament. Les établissements ont l'obligation d'atteindre l'équilibre budgétaire. L'ajout de nouveaux médicaments sur la *Liste des médicaments – Établissements* leur impose un fardeau économique qui devient de plus en plus difficile à gérer.

Coût d'opportunité lié à l'inscription de Braftovi^MC^ en association avec un anti-EGFR – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 13 668 855 $

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement du CCRm avec mutation V600E du gène *BRAF*	54 758 $ en coût additionnel moyen par patient	250 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	83 $/heure	164 685 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	74 736 $/place	183 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 $/lit	182 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	241 $/jour	56 717 jours

BRAF : *Rapidly accelerated fibrosarcoma B*; CCRm : Cancer colorectal métastatique.

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 l'encorafénib sur la *Liste des médicaments – Établissements*, en association avec un anti-EGFR, pour le traitement du cancer colorectal métastatique (CCRm) présentant une mutation V600E du gène *BRAF* après un traitement antérieur, si certaines conditions sont respectées.

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

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

Motifs de la position unanime

- L'association encorafénib/cétuximab est supérieure aux chimiothérapies à base d'irinotécan combiné au cétuximab quant à la survie globale, la survie sans progression et la réponse tumorale objective.
- Bien que de fréquence similaire, la gravité des effets indésirables de l'association encorafénib/cétuximab est moindre que celle des effets indésirables associés à la chimiothérapie/cétuximab.
- Le traitement par l'association encorafénib/cétuximab semble prolonger le délai de détérioration de la qualité de vie par rapport à une chimiothérapie à base d'irinotécan en combinaison avec le cétuximab.
- L'association encorafénib/cétuximab semble être l'option de traitement à privilégier pour le traitement de deuxième intention ou plus du CCRm BRAF muté et viendrait ainsi combler un besoin de santé.
- Bien que l'étude ait été réalisée en associant l'encorafénib au cétuximab, l'association avec le panitumumab, autre anti-EGFR, est considérée comme raisonnable.
- Comparativement aux protocoles FOLFIRI ou FOLFOX, le coût de traitement de l'encorafénib lorsqu'associé à un anti-EGFR est très élevé. Son ratio coût-utilité incrémental de 146 041 $/QALY gagné en fait une stratégie non efficiente.
- Le remboursement de l'encorafénib associé à un anti-EGFR engendrerait, sur le budget des établissements, des coûts de 41 M$ sur trois ans.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de l'encorafénib, en association avec un anti-EGFR, constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication reconnue et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- À partir des analyses économiques, chaque réduction de 1 % du prix de l'encorafénib diminue d'environ 864 $/QALY gagné le RCUI comparativement au FOLFIRI et réduit l'impact budgétaire net sur trois ans de 221 139 $.
- Il convient de rappeler que l'anti-EGFR représente environ la moitié du coût d'acquisition de l'association encorafénib/anti-EGFR. Ces anti-EGFR, soit le cétuximab (Erbitux[MC]) et le panitumumab (Vectibix[MC]), appartiennent respectivement aux fabricants Eli Lilly et Amgen.

<u>Cétuximab (Erbitux[MC]) et panitumumab (Vectibix[MC])</u>

Par souci de concordance, advenant une entente d'inscription pour Braftovi[MC], une indication reconnue devrait être ajoutée à la *Liste des médicaments – Établissements* pour le cétuximab et le panitumumab, puisque l'encorafénib s'administre en association avec un anti-EGFR. L'indication reconnue serait la suivante :

- pour le traitement des personnes atteintes d'un cancer colorectal présentant une mutation V600E du gène *BRAF*, selon l'indication reconnue pour l'encorafénib.

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).

Bevacizumab (Zirabev[MC] et Mvasi[MC])

Compte tenu du fait que l'encorafénib pourrait se positionner rapidement au sein de l'arsenal thérapeutique, soit dès la deuxième intention de traitement du CCRm présentant une mutation V600E du gène *BRAF*, cela aurait pour conséquence de déplacer certaines chimiothérapies à une intention de traitement ultérieure. Ainsi, advenant le remboursement de l'encorafénib en association avec un anti-EGFR pour le traitement du CCRm, l'indication reconnue suivante devrait être modifiée comme suit :

- 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~~ **à la suite de l'échec d'un anticorps anti-VEGF si celui-ci** a été administré pour le traitement ~~de première intention~~ du cancer colorectal **métastatique**.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bylsma LC, Gillezeau C, Garawin TA, et coll.** Prevalence of RAS and BRAF mutations in metastatic colorectal cancer patients by tumor sidedness: A systematic review and meta-analysis. Cancer Medicine 2020;9(3):1044-57.
- **Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, et coll.** FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. Lancet Oncol 2015;16(13):1306-15.
- **De Roock W, Claes B, Bernasconi D, et coll.** Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. Lancet Oncol 2010;11(8):753-62.
- **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.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux**. Irinotécan – cancer colorectal métastatique. Québec. Qc : INESSS; 2008. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/medicaments-evaluation-aux-fins-dinscription/extrait-davis-au-ministre/irinotecan-1044.html
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux**. Eloxatin[MC] - cancer colorectal métastatique. Québec. Qc : INESSS; 2008. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/medicaments-evaluation-aux-fins-dinscription/extrait-davis-au-ministre/eloxatin-676.html
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux**. Vectibix[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/Vectibix_2012_02.pdf
- **Kopetz S, Grothey A, Van Cutsem E, et coll.** Encorafenib plus cetuximab with or without binimétinib demonstrated longer maintenance of QoL over current standard of care in patients with BRAF V600E-mutant metastatic CRC. ASCO Gastrointestinal symposium. San Francisco. Janvier 2020.
- **Kopetz, S, Grothey, A, Yaeger R, et coll.** Encorafenib, binimetinib, and cetuximab in BRAF V600EMutated Colorectal Cancer. N Engl J Med 2019;381:1632-43.

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).

- **Levin-Sparenberg E, Bylsma LC, Lowe K, et coll.** A systematic literature review and meta-analysis describing the prevalence of KRAS, NRAS, and BRAF gene mutations in metastatic colorectal cancer. Gastroenterology Res 2020;13(5):184-98.
- **Modest DP, Ricard I, Heinemann V, et coll.** Outcome according to KRAS-, NRAS- and BRAF-mutation as well as KRAS mutation variants: pooled analysis of five randomized trials in metastatic colorectal cancer by the AIO colorectal cancer study group. Ann Oncol 2016;27(9):1746-53.
- **Mohamed A, Twardy B, AbdAllah N, et coll.** Clinical Impact of PI3K/BRAF Mutations in RAS Wild Metastatic Colorectal Cancer: Meta-analysis Results. J Gastrointest Cancer 2019;50(2):269-75.
- **Moosazadeh M, Sadough A, Afshari M, et coll.** Prevalence of BRAF gene mutation in samples of primary and metastatic colorectal cancer: A meta-analysis. Eur J Cancer Care (Engl) 2019;28(6):e13160.
- **Pietrantonio F, Petrelli F, Coinu A, et coll.** Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. Eur J Cancer 2015; 51(5): 587-94.
- **Rowland A, Dias MM, Wiese MD, et coll.** Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. Br J Cancer 2015; 112(12): 1888-94.
- **Surveillance Epidemiology and End Results Program** (SEER). Cancer Stat Facts: Colorectal Cancer. 2020 février 2020].
- **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
- **Tabernero J, Grothey A, Van Cutsem E, et coll.** Encorafenib plus cetuximab as a new standard of care for previously treated *BRAF* V600E-mutant metastatic colorectal cancer: updated survival results and subgroup analyses from the BEACON Study. J Clin Oncol 2021;39(4):273284.
- **Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, et coll.** Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. Clin Cancer Res 2014;20(20):5322-30.

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).

BRAFTOVI[MC] et MEKTOVI[MC]

Mélanome non résécable ou métastatique

Avis transmis au ministre en mai 2021

Marque de commerce : Braftovi
Dénomination commune : Encorafénib
Fabricant : Pfizer
Forme : Capsule
Teneur : 75 mg

Marque de commerce : Mektovi
Dénomination commune : Binimétinib
Fabricant : Pfizer
Forme : Comprimé
Teneur : 15 mg

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Braftovi[MC] en association avec Mektovi[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement du mélanome au stade localement avancé non résécable ou métastatique qui présente une mutation V600 du gène *BRAF*, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue pour le paiement de l'encorafénib

- en association avec le binimétinib, pour le traitement de première intention ou de deuxième intention à la suite d'un échec à une chimiothérapie ou à une immunothérapie ciblant le PD-1 ou le CTLA-4, d'un mélanome non résécable ou métastatique présentant une mutation BRAF V600, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

  La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

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

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

Il est à noter que l'encorafénib, en association avec le binimétinib, n'est pas autorisé à la suite d'un échec avec un traitement associant un inhibiteur BRAF et un inhibiteur MEK, s'il a été administré pour le traitement d'un mélanome.

Indication reconnue pour le paiement du binimétinib

- en association avec l'encorafénib, pour le traitement de première intention ou de deuxième intention à la suite d'un échec à une chimiothérapie ou à une immunothérapie ciblant le PD-1 ou le CTLA-4, d'un mélanome non résécable ou métastatique présentant une mutation BRAF V600, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

  La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

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

  Il est à noter que le binimétinib, en association avec l'encorafénib, n'est pas autorisé à la suite d'un échec avec un traitement associant un inhibiteur BRAF et un inhibiteur MEK, s'il a été administré pour le traitement d'un mélanome.

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

L'encorafénib est un inhibiteur de la kinase *rapidly accelerated fibrosarcoma B* (BRAF) qui exprime la mutation V600. Le binimétinib est un inhibiteur des *mitogen-activated extracellular-signal-regulated kinases* 1 et 2 (MEK1 et MEK2). L'association de ces médicaments inhibe à deux niveaux différents la prolifération des cellules cancéreuses et stimule leur apoptose en empêchant l'activation constitutive de la voie de signalisation intracellulaire *mitogen-activated protein kinases* (MAPK), causée par la mutation V600.

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).

L'association encorafénib/binimétinib s'administre par voie orale et est indiquée « pour le traitement des patients atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation V600 du gène *BRAF* objectivée par une épreuve validée ». Il s'agit de la première évaluation de Braftovi[MC] en association avec Mektovi[MC] par l'INESSS pour cette indication, évaluation commencée avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada et 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.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le mélanome est la forme la plus agressive de cancer de la peau. La Société canadienne du cancer a estimé qu'en 2020, 1 090 nouveaux cas de mélanome seraient diagnostiqués au Québec (8 000 au Canada) et 280 décès seraient enregistrés (1 300 au Canada) (Brenner 2020). La majorité est diagnostiquée à un stade précoce (83 %) et efficacement traitée par la chirurgie. Chez 9 à 13 % des patients, le mélanome est détecté à un stade avancé non résécable ou métastatique, ou évolue vers ces stades. L'espérance de vie est alors faible. Selon les données recueillies entre 2011 et 2017 dans le cadre du programme américain *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER), le taux de survie relative à cinq ans est de 99,4 % lorsque la maladie est localisée, de 68,0 % lorsque la propagation de la maladie est régionale et de 29,8 % lorsqu'elle est métastatique (NCI 2021).

Le mélanome est provoqué par la transformation des mélanocytes à la suite de l'acquisition d'altérations géniques affectant les voies de signalisation intracellulaire. L'une des plus courantes, présente dans environ 40 à 60 % des mélanomes, est une mutation somatique du gène *BRAF* (Menzer 2019). Le traitement de première intention des personnes qui expriment cette mutation au stade avancé non résécable ou métastatique comprend actuellement les associations ciblant les kinases BRAF/MEK, telles dabrafénib/tramétinib et vémurafénib/cobimétinib. Une immunothérapie ciblant le récepteur de mort cellulaire programmé 1 (PD-1) ou l'antigène 4 associé aux lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4), soit le pembrolizumab et la combinaison nivolumab/ipilimumab, peut aussi être administrée à cette intention. Le choix de l'une ou l'autre de ces options est guidé principalement par la présence de certaines caractéristiques liées à la maladie ou au patient. Les monothérapies (dabrafénib, vémurafénib, tramétinib ou ipilimumab) sont des options de traitements disponibles, mais très peu utilisées. À la progression de la maladie, les cliniciens optent pour la thérapie non administrée en première intention. La chimiothérapie est rarement utilisée à ces stades de la maladie (NCCN 2021, Seth 2020).

Besoin de santé

De bons taux de réponse sont obtenus avec les combinaisons de thérapies ciblées disponibles actuellement, mais une très faible proportion de patients parvient à obtenir une réponse durable. La survie à long terme demeure aussi un objectif difficile à atteindre pour plusieurs patients et la nécessité de disposer d'options de traitement plus efficaces persiste. De plus, chacune de ces associations possède des effets indésirables qui lui sont propres et qui, même si les cliniciens ont appris à mieux les gérer, peuvent être très incommodants pour les patients. Ainsi, de nouveaux traitements, dotés d'une efficacité supérieure et d'une toxicité moindre, sont toujours souhaités pour les patients atteints d'un mélanome avancé non résécable ou métastatique avec mutation du gène *BRAF*.

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

Analyse des données
Parmi les publications analysées, l'étude COLUMBUS (Dummer mars 2018) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Des mises à jour des données de cette étude (Ascierto 2020, Dummer septembre 2018, Gogas 2020) et deux comparaisons indirectes ont également été appréciées.

Étude COLUMBUS
Il s'agit d'un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à devis ouvert. Cette étude est constituée de deux parties, dont seule la première est d'intérêt pour la présente évaluation. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association encorafénib/binimétinib à celles de l'encorafénib et du vémurafénib chez des patients atteints d'un mélanome localement avancé non résécable ou métastatique, exprimant une mutation V600E ou V600K du gène *BRAF*. Cette étude a été réalisée sur 577 adultes n'ayant reçu aucun inhibiteur BRAF ou MEK. Tous les patients devaient avoir une maladie confirmée par un examen histologique ou cytologique, de stade IIIB/C ou IV selon la 7e édition des critères de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC), au moins une lésion mesurable détectable et présenter un statut fonctionnel selon l'ECOG de 0 ou 1. Les patients atteints d'un mélanome uvéal ou des muqueuses et ceux présentant des métastases symptomatiques au système nerveux central étaient exclus. Une stratification a été réalisée selon le stade AJCC (IIIB, IIIC, IVM1a, IVM1b, IVM1c), le statut de performance selon l'ECOG (0 ou 1) et l'administration antérieure d'une immunothérapie en première intention (oui ou non). Les sujets ont été répartis dans les trois groupes de traitement suivants :

- l'encorafénib à une dose de 450 mg par voie orale une fois par jour, en association avec le binimétinib à une dose de 45 mg par voie orale deux fois par jour;
- l'encorafénib à une dose de 300 mg par voie orale une fois par jour;
- le vémurafénib à une dose de 960 mg par voie orale deux fois par jour.

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 aux traitements, leur administration pouvait être interrompue ou la dose réduite. Le *crossover* n'était pas permis lors de la progression.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie sans progression (SSP) entre le groupe encorafénib/binimétinib et le groupe vémurafénib, évaluée par un comité indépendant selon les critères d'évaluation RECIST version 1.1. Afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha), le paramètre principal ainsi que les paramètres secondaires ont été testés selon une approche hiérarchisée, avec un seuil de signification de 0,05. Trois analyses étaient prévues au protocole, dont une analyse finale du paramètre d'évaluation principal après environ 22 mois et une analyse intermédiaire et finale de la survie globale après environ 37 et 62 mois, respectivement. Puisque l'encorafénib n'a pas l'indication en monothérapie pour le traitement du mélanome au Canada, la comparaison de l'association encorafénib/binimétinib par rapport à cette monothérapie n'est pas retenue pour l'évaluation actuelle. Les principaux résultats obtenus chez la 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 l'étude COLUMBUS (Dummer mars et septembre 2018, Ascierto 2020)

Paramètre d'efficacité[a]	Encorafénib/ binimétinib (n = 192)	Vémurafénib (n = 191)	RRI (IC95 %), valeur p
ANALYSE APRÈS UN SUIVI MÉDIAN DE 16,6 MOIS DE LA SSP			
SSP médiane	14,9 mois	7,3 mois	0,54 (0,41 à 0,71) p < 0,0001[b]
Réponse tumorale objective[c]	63 %	40 %	nd[d]
Taux de réponse complète[e]	8 %	6 %	nd[d]
Durée médiane de la réponse[f]	16,6 mois	12,3 mois	nd[d]
ANALYSE APRÈS UN SUIVI MÉDIAN DE 32,1 MOIS DE LA SSP ET DE 36,8 MOIS DE LA SG			
SSP médiane	14,9 mois	7,3 mois	0,51 (0,39 à 0,67) p < 0,0001[g]
SG médiane	33,6 mois	16,9 mois	0,61 (0,47 à 0,79) p < 0,0001[h]
Taux de SG à un an	75,5 %	63,1 %	nd[d]
ANALYSE APRÈS UN SUIVI MÉDIAN DE 48,8 MOIS DE LA SG			
SG médiane	33,6 mois	16,9 mois	0,61 (0,48 à 0,79)[d]
Taux de SG à trois ans	47 %	31 %	nd[d]

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; nd : Non disponible; RC : Rapport de cotes; RRI : Rapport des risques instantanés; SG : Survie globale; SSP : Survie sans progression.

a Ces résultats proviennent de l'évaluation du comité indépendant sur la population en intention de traiter, sauf pour le paramètre de survie globale.
b Le résultat obtenu est statistiquement significatif, avec un seuil prédéfini de signification de 0,05.
c Pourcentage de patients qui ont une réponse tumorale complète ou partielle selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST) version 1.1 (Eisenhauer 2009).
d Absence d'analyse statistique, car exploratoire.
e Pourcentage de patients qui ont une réponse tumorale complète selon les critères d'évaluation RECIST version 1.1 (Eisenhauer).
f Évaluée sur 121 sujets (encorafénib/binimétinib) et 77 sujets (vémurafénib).
g Analyse non inférentielle et descriptive.
h Analyse exploratoire en raison de la séquence hiérarchisée.

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

- Cette étude est jugée de bonne qualité méthodologique.
- L'étude comporte un nombre suffisant de sujets, la répartition aléatoire a été réalisée adéquatement et une stratification a été effectuée selon des éléments jugés pertinents. Bien que l'étude n'ait pas été réalisée à l'insu des sujets et des investigateurs, la survie sans progression et la réponse tumorale ont été évaluées par un comité indépendant.
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation.
- Le paramètre d'évaluation principal est pertinent, car il permet de bien caractériser les bénéfices potentiels du nouveau médicament en première intention en limitant la contamination par les traitements subséquents.

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

- Le vémurafénib est jugé adéquat comme comparateur, car au début du recrutement, il s'agissait du traitement standard à ce stade de la maladie. Cependant, actuellement, les associations

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'inhibiteurs BRAF/MEK sont les options à privilégier, selon les lignes directrices, lorsqu'une thérapie ciblée est envisagée (Keilholz 2020, NCCN, Seth).

- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont adéquats.
- Les caractéristiques initiales des patients sont suffisamment détaillées. L'âge médian est de 56 ans, 58 % sont des hommes et le statut fonctionnel selon l'ECOG est de 0 pour la majorité (72 %). La plupart des sujets avaient un mélanome de stade IV M1c (64 %), seulement 27 % avaient un taux de lactate deshydrogénase (LDH) supérieur à la normale et 3,6 % avaient des métastases cérébrales lors de la répartition aléatoire. La plupart des patients ont reçu les médicaments à l'étude en première intention (93 %). Bien qu'un traitement antérieur d'immunothérapie ait été administré chez 30 % des sujets, principalement de l'interféron ou de l'interleukine (27 %), celui-ci a été majoritairement administré à un stade adjuvant ou néoadjuvant.
- La population de l'étude ressemble à la population à traiter au Québec à ce stade de la maladie, sauf en ce qui concerne les traitements antérieurs reçus, puisque la façon de traiter le mélanome métastatique a évolué depuis la réalisation de cette étude. En effet, l'interféron et l'interleukine ne sont plus utilisés et, selon les experts, une proportion plus importante de patients sont exposés aux anticorps ciblant le PD-1 ou le CTLA-4, soit dans le cadre d'un traitement adjuvant ou en première intention au stade métastatique. Cependant, selon les experts, il n'est pas attendu qu'une exposition plus importante à ce type d'immunothérapie modifie la réponse au traitement expérimental.

Les résultats obtenus lors de l'analyse principale démontrent que l'association encorafénib/binimétinib prolonge de 7,6 mois la SSP des patients atteints d'un mélanome localement avancé non résécable ou métastatique porteur de la mutation V600 du gène *BRAF,* comparativement au vémurafénib. Ce gain est jugé cliniquement important. Ce bénéfice a été globalement uniforme dans la majorité des sous-groupes prédéfinis, nonobstant l'administration d'un traitement antérieur. Cependant, le bénéfice semble plus modeste chez les patients ayant des métastases cérébrales à la répartition aléatoire. Ce résultat s'explique probablement par un manque de puissance statistique, lié au faible nombre de sujets dans ce sous-groupe. Néanmoins, un test d'interaction n'a pas démontré la présence d'hétérogénéité concernant la réponse au traitement entre les sous-groupes et ces analyses sont de nature exploratoire. L'étude de phase II en cours apportera de plus amples informations sur l'efficacité, l'innocuité et la pharmacocinétique de l'association encorafénib/binimétinib chez les patients atteints d'un mélanome et présentant des métastases cérébrales (POLARIS). En ce qui a trait au taux de réponse objective (TRO) et à la durée de la réponse, bien que les résultats suggèrent des bénéfices importants de l'association par rapport à la monothérapie, l'analyse statistique des paramètres subséquents est exploratoire, en raison de la séquence hiérarchisée. La survie globale n'était pas évaluée dans cette analyse principale.

Quant à l'innocuité, les effets indésirables de tous grades liés aux traitements sont similaires entre les groupes (98,4 % pour l'association contre 99,5 % pour le vémurafénib). Ceux ayant une plus grande incidence dans le groupe encorafénib/binimétinib sont principalement d'ordre gastro-intestinal, soit la diarrhée (36,5 % contre 33,9 %), la constipation (21,9 % contre 6,5 %) et les vomissements (29,7 % contre 15,6 %), de même que l'élévation de la créatine kinase (22,9 % contre 2,2 %) et la vision brouillée (15,6 % contre 2,2 %). Toutefois, les effets indésirables de grade 3 ou plus sont survenus plus fréquemment chez les patients traités au vémurafénib (57,8 % contre 63,4 %). Les effets indésirables d'intérêt particulier plus fréquents avec l'association encorafénib/binimétinib sont les rétinopathies séreuses (19,5 % contre 1,6 %), l'augmentation des transaminases hépatiques (13,5 % contre 10,2 %) et la dysfonction

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).

ventriculaire gauche (7,8 % contre 0,5 %). Le pourcentage de sujets ayant cessé le traitement (12,5 % contre 16,7 %) ou qui ont eu une modification de la dose ou une interruption temporaire (47,9 % contre 61,3 %) en raison d'effets indésirables de tous grades est moindre avec la combinaison. Globalement, le profil d'innocuité de l'association encorafénib/binimétinib est favorable comparativement au vémurafénib. L'INESSS considère qu'elle est bien tolérée, que les effets indésirables qu'elle provoque sont bien connus et qu'ils peuvent être pris en charge.

La qualité de vie a été évaluée à l'aide des questionnaires *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 items* (EORTC QLQ-C30), *EuroQoL Group 5-Dimension Five-Level* (EQ-5D-5L) et *Functional Assessment of Cancer Therapy–Melanoma* (FACT-M). Seuls quelques résultats sont publiés. Notons que plus de 80 % des sujets évaluables ont répondu aux questionnaires dans tous les groupes. À la répartition aléatoire, les sujets possédaient un niveau de qualité de vie comparable entre les groupes sur toutes les échelles examinées. De façon générale, l'association encorafénib/binimétinib semble prolonger le délai avant la détérioration définitive des symptômes de 10 %, comparativement au vémurafénib. Cependant, puisque l'étude a été réalisée à devis ouvert, l'appréciation de ces données doit être faite avec précaution. Leur analyse est descriptive. L'INESSS est d'avis que cette nouvelle combinaison ne semble pas avoir d'effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients en comparaison du vémurafénib.

Globalement, les données d'efficacité et d'innocuité, présentées lors de l'analyse intermédiaire de la survie globale, corroborent celles de la première analyse (Dummer septembre 2018). Un avantage de 16,7 mois de survie globale est observé en faveur de l'association encorafénib/binimétinib comparée au vémurafénib. Il est à noter qu'aucune conclusion n'est possible en ce qui a trait à la signification statistique pour ce paramètre, car l'analyse statistique est exploratoire selon la séquence hiérarchisée. Toutefois, il est plausible que ce gain puisse être réellement observé, en raison notamment de la corrélation démontrée entre la SSP et la survie globale chez les patients atteints de mélanome métastatique (Flaherty 2014, Pasquali 2018). Ce gain est jugé cliniquement important. Ce bénéfice est également observé dans presque tous les sous-groupes prédéfinis. Les traitements subséquemment administrés pourraient cependant entacher les résultats et, même s'ils ne correspondent pas exactement à ce qui est donné actuellement, la différence potentielle entre les groupes demeure vraisemblable. En ce qui concerne l'innocuité, aucun nouveau signal n'a été relevé. Les effets indésirables rapportés sont semblables à ceux de l'analyse principale. Des mises à jour, non planifiées, réalisées après un suivi médian de 48,8 et 60,6 mois, confirment les bénéfices pour la survie globale (Ascierto, Gogas). L'analyse finale de la survie globale de l'étude Columbus n'est pas disponible actuellement.

<u>Comparaisons indirectes</u>

Les comparateurs jugés les plus appropriés pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'association encorafénib/binimétinib sont les associations dabrafénib/tramétinib et vémurafénib/cobimétinib, qui sont maintenant les traitements standards au Québec lorsqu'une thérapie ciblée est envisagée. En l'absence de données les comparant directement, le fabricant a soumis une méta-analyse en réseau (MAenR) non publiée. Elle a pour objectif de comparer l'efficacité de l'association encorafénib/binimétinib à celle des autres combinaisons d'inhibiteurs BRAF/MEK. Les données cliniques sont tirées des études COLUMBUS (Dummer), COMBI-v (Robert 2015) et coBRIM (Larkin 2014), soit des essais de phase III à répartition aléatoire. Les études COMBI-v et coBRIM comparent également les

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

associations au vémurafénib, ce qui permet d'ancrer la comparaison par l'intermédiaire de ce dernier. Les principaux paramètres d'évaluation retenus sont la survie globale et la SSP.

L'appréciation par l'INESSS de cette comparaison indirecte est la suivante :

- La méthodologie de cette comparaison indirecte est jugée adéquate.
- La stratégie de recherche est détaillée et a permis de répertorier les études pertinentes et jugées d'intérêt.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont bien énoncés et ont été établis en fonction des critères PICO, soit la population, l'intervention, le comparateur, les résultats, le devis et les limites.
- La MAenR a été réalisée selon une approche bayésienne.
- Bien que certaines caractéristiques de la population ou certains éléments du devis soient différents entre les études, ceux-ci ne sont pas jugés comme des éléments modificateurs d'effets. De plus, certaines analyses de sensibilité ont été effectuées afin de voir l'effet de ces différences.
- Dans l'étude COLUMBUS, la survie globale était un paramètre dont l'analyse statistique était exploratoire selon la séquence hiérarchisée. Ainsi, ce paramètre doit être interprété avec prudence. Il est à noter aussi que le *crossover* était permis uniquement dans l'étude COMBI-v, mais seulement 9 % des patients du groupe vémurafénib ont reçu l'association dabrafénib/tramétinib à la progression. De plus, le pourcentage de patients ayant reçu un traitement subséquent dans les études est assez différent et varie en fonction de la durée du suivi. Cela a pu influencer les résultats de l'analyse de la survie globale.
- Il est difficile d'évaluer l'impact des durées de suivi médian différentes entre les études COLUMBUS, coBRIM et COMBI-v, qui varient de 14,2 à 48,8 mois.
- Il n'y a pas eu d'évaluation de l'innocuité ni de la qualité de vie.

Pour tous les paramètres évalués, même si les résultats indiquent que le rapport des risques instantanés (RRI) ponctuel est en faveur de l'association encorafénib/binimétinib, la borne supérieure de tous les intervalles de confiance traverse la valeur nulle de un. Ainsi, l'efficacité de ces trois associations est jugée similaire. Aucune conclusion n'a pu être tirée quant à l'innocuité et la qualité de vie comparatives, car celles-ci n'ont pas été évaluées.

Une MAenR publiée a également été appréciée (Consoli). Elle a pour objectif de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association encorafénib/binimétinib à celles des autres combinaisons d'inhibiteurs BRAF/MEK. Les données cliniques sont également tirées des études COLUMBUS, COMBI-v et coBRIM. Les principaux paramètres d'évaluation retenus sont la survie globale, la SSP, le TRO et l'innocuité. Ces deux derniers éléments sont d'intérêt, puisqu'ils n'avaient pas fait l'objet d'une évaluation dans la MAenR soumise par le fabricant. Toutefois, la publication de Consoli utilise des données d'efficacité moins matures.

L'appréciation par l'INESSS de cette MAenR est la suivante :

- La méthodologie est jugée adéquate.
- La stratégie de recherche est détaillée et a permis de répertorier les études pertinentes et jugées d'intérêt.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont bien énoncés.
- Les études incluses sont de bonne qualité méthodologique selon une échelle validée. Le risque de biais a aussi été jugé faible.

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 MAenR a été réalisée selon la méthode de Bucher.
- Il est difficile d'évaluer l'impact des durées de suivi médian différentes entre les études COLUMBUS, coBRIM et COMBI-v.
- Bien que certaines caractéristiques de la population ou certains éléments du devis soient différents entre les études, ceux-ci ce ne sont pas jugés comme des éléments modificateurs d'effets. Contrairement à la MAenR du fabricant, il n'y a pas eu d'analyse de sensibilité afin de voir l'effet de ces précédentes différences.
- L'innocuité a été évaluée en comparant les effets indésirables de grades 3 ou 4. La pyrexie et la photosensibilité n'ont pas été comparées, car elles n'ont pas été rapportées chez au moins 5 % des patients à des grades 3 ou 4. Cependant, même lorsqu'ils sont de grade 2, ces effets peuvent être très incommodants pour les patients, ce qui constitue une faiblesse de cette comparaison indirecte.
- La qualité de vie n'a pas été évaluée.

Comme pour la comparaison indirecte précédente, pour tous les paramètres évalués, bien que les résultats indiquent que le RRI ponctuel est en faveur de l'association encorafénib/binimétinib, la borne supérieure de tous les intervalles de confiance traverse la valeur nulle de un. Ainsi, l'efficacité de ces trois associations est jugée similaire. Il est rassurant de constater qu'ils corroborent ceux de la première comparaison indirecte non publiée. En ce qui concerne l'innocuité, chaque association a un profil de toxicité qui lui est propre. Le fardeau d'effets indésirables est assez semblable entre les trois associations.

Les comparaisons indirectes analysées, de bonne qualité méthodologique, permettent à l'INESSS de croire que l'association encorafénib/binimétinib possède une efficacité comparable à celle des autres associations utilisées actuellement, sans toutefois lui reconnaître un bénéfice clinique incrémental. De plus, quoique différentiel, il considère que le fardeau d'effets indésirables est globalement comparable entre les différentes associations. En raison des constats émis par rapport à l'efficacité et l'innocuité similaires de ces trois traitements, il est présumé que la qualité de vie des patients traités par ces derniers serait semblable.

Perspective du patient
Durant l'évaluation de l'association encorafénib/binimétinib, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patient ou d'association de patients.

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

Place de la thérapie
Actuellement, les autres associations inscrites et utilisées sont autorisées en première et deuxième intention d'un mélanome non résécable ou métastatique. Au moment de l'évaluation de ces associations par l'INESSS (INESSS 2015 et INESSS 2016), il n'y avait aucune donnée d'efficacité en deuxième intention et la décision d'inclure cette intention était basée principalement sur les avis d'experts et les lignes directrices disponibles (Dummer 2015, NCCN 2016). Pour la présente évaluation, très peu de patients ont été traités en deuxième intention dans l'étude COLUMBUS. Or, une étude rétrospective a été réalisée au Japon sur 22 patients recevant l'association encorafénib/binimétinib en deuxième intention de traitement ou plus d'un mélanome avancé non résécable ou métastatique avec mutation du gène *BRAF*

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).

(Fujimura 2021). Les résultats montrent des TRO très intéressants (73,3 %) et une innocuité similaire, peu importe l'intention de traitement. De plus, les plus récentes lignes directrices recommandent toujours les combinaisons de thérapies ciblées, comme l'association encorafénib/binimétinib, en première et deuxième intention (Keilholz, NICE 2021, NCCN, Seth). Enfin, selon l'expérience clinique acquise des autres associations d'inhibiteurs BRAF/MEK, les experts consultés rapportent un excellent profil d'efficacité et d'innocuité en deuxième intention. Puisque la séquence optimale des traitements n'est pas connue à ce jour, il est important de donner l'opportunité aux cliniciens d'opter pour l'immunothérapie ou les thérapies ciblées selon la situation clinique. Pour ces raisons et dans un souci de concordance avec les autres associations, ils sont d'avis qu'il faut permettre l'utilisation de l'association encorafénib/binimétinib en première et deuxième intention de traitement des patients atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation V600 du gène *BRAF*.

Les experts mentionnent également qu'avec les données disponibles actuellement, si une thérapie ciblée doit être utilisée pour un patient qui présente des métastases cérébrales, le premier choix serait l'association dabrafénib/tramétinib en raison des réponses intracrâniennes importantes obtenues dans une étude de phase II avec cette combinaison (Davies 2017). Cette publication n'a pas fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS. Cependant, dans le cas où un tel patient présenterait une intolérance ou une contre-indication à cette association, les cliniciens consultés étaient d'avis qu'ils utiliseraient sans hésiter l'association encorafénib/binimétinib au même titre que la combinaison dabrafénib/tramétinib.

Tous ces éléments font que l'association encorafénib/binimétinib pourrait, selon eux, être une option supplémentaire de traitement en première et deuxième intention, pour les patients atteints d'un mélanome présentant une mutation V600 du gène *BRAF*. Certains précisent que l'association encorafénib/binimétinib sera favorisée en raison de sa tolérance, car son profil d'innocuité est différent. D'autres sont plutôt d'avis que cette nouvelle association serait utilisée seulement en cas d'intolérance aux associations dabrafénib/tramétinib et vémurafénib/cobimétinib.

Retraitement

Les inhibiteurs BRAF/MEK qui sont inscrits sur les listes des médicaments, en association ou en monothérapie, pour le traitement de première ou deuxième intention du mélanome non résécable ou métastatique ne sont pas autorisés après l'échec de ces mêmes inhibiteurs. Selon quelques lignes directrices récentes, un retraitement pourrait être envisagé pour certains patients (Keilholz, NCCN), puisque le phénomène de résistance aux inhibiteurs BRAF/MEK semble être réversible. Bien qu'une telle pratique ait été évaluée dans différents rapports de cas et études rétrospectives portant sur l'utilisation de l'association encorafénib/binimétinib après l'échec d'inhibiteurs BRAF/MEK (Amann 2017, Atkinson 2020, Tietze 2018, Valpione 2018), les cliniciens jugent qu'il est prématuré actuellement de l'envisager pour l'ensemble de la population du Québec, en raison notamment de la présence, dans ces études, d'une grande hétérogénéité des populations et des traitements ainsi que de leur faible qualité méthodologique.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO pouvant exercer leur droit de vote sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'encorafénib en association avec le binimétinib est démontrée pour le traitement de première et de deuxième intention du mélanome au stade localement avancé, non résécable ou métastatique, qui présente une mutation V600 du gène *BRAF*.

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

Motifs de la position unanime

- Les résultats de l'étude COLUMBUS, jugée de bonne qualité méthodologique, permettent de reconnaître les bénéfices cliniques de l'association encorafénib/binimétinib.
- Cette combinaison améliore de façon statistiquement et cliniquement significative la survie sans progression des patients par rapport au vémurafénib.
- Il existe une forte plausibilité qu'un gain de survie globale par rapport au vémurafénib soit réellement observé en faveur de l'association encorafénib/binimétinib, en raison notamment de la corrélation démontrée entre la survie sans progression et la survie globale chez les patients atteints de mélanome métastatique.
- L'association encorafénib/binimétinib a un profil d'innocuité favorable comparativement à celui du vémurafénib.
- Cette combinaison n'altère pas la qualité de vie des patients par rapport au vémurafénib.
- Le vémurafénib ne représente plus une option de traitement préconisée dans la pratique clinique actuelle, ce qui limite la portée des résultats obtenus dans l'étude COLUMBUS.
- En comparant la combinaison encorafénib/binimétinib aux autres associations d'inhibiteurs BRAF/MEK, soit dabrafénib/tramétinib et vémurafénib/cobimétinib, son efficacité est jugée similaire et, quoique son innocuité soit différentielle, le fardeau d'effets indésirables est globalement comparable. En l'absence de données comparatives sur la qualité de vie, une incertitude demeure à cet égard.
- L'association encorafénib/binimétinib représente une option thérapeutique supplémentaire chez les patients atteints d'un mélanome avancé non résécable ou métastatique présentant une mutation V600 du gène *BRAF*.

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

Le prix de vente garanti d'une capsule de 75 mg d'encorafénib et de 15 mg de binimétinib est respectivement de [redacted] et [redacted] $. Le coût annuel de traitement par cette association, à raison de 450 mg d'encorafénib une fois par jour et de 45 mg de binimétinib deux fois par jour, est de 189 983 $. Il est inférieur à celui des combinaisons dabrafénib/tramétinib (198 312 $) et vémurafénib/cobimétinib (198 329 $).

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant, analyse portant sur le traitement du mélanome au stade localement avancé non résécable ou métastatique qui présente la mutation V600 du gène *BRAF*. Elle a pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental de l'association encorafénib/binimétinib comparativement au vémurafénib seul, à partir des données cliniques provenant de l'étude COLUMBUS. Une comparaison par rapport aux associations dabrafénib/tramétinib et cobimétinib/vémurafénib est également réalisée, à partir des résultats issus de la MAenR non publiée.

De l'avis de l'INESSS, les résultats de l'analyse coût-utilité ne peuvent être retenus. Cela s'explique d'une part par le fait que le vémurafénib seul n'est pas jugé comme étant un comparateur pertinent puisque, comme mentionné précédemment, il ne représente plus un standard de traitement au Québec. D'autre part, l'INESSS a une appréciation différente de celle du fabricant en ce qui a trait aux résultats portant sur les bénéfices cliniques relatifs de l'encorafénib/binimétinib par rapport à ceux des deux autres associations. Il retient plutôt la conclusion qu'elles présentent toutes une efficacité et un fardeau d'effets

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).

indésirables comparables, en s'appuyant sur les conclusions de la MAenR non publiée et de celle de Consoli, ainsi que sur l'avis des experts. Donc, une analyse de minimisation des coûts comparant l'encorafénib/binimétinib aux associations dabrafénib/tramétinib et cobimétinib/vémurafénib est jugée appropriée.

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant l'association encorafénib/binimétinib aux associations dabrafénib/tramétinib et vémurafénib/cobimétinib pour le traitement du mélanome au stade localement avancé non résécable ou métastatique présentant la mutation V600 du gène *BRAF* (INESSS)

Médicament	Coût annuel[a]	Parts de marché[b]
Encorafénib/binimétinib	202 547 $	s. o.
Coût moyen pondéré	211 420 $	
Dabrafénib/tramétinib	211 418 $	91 %
Vémurafénib/cobimétinib	211 437 $	9 %

BRAF : *Rapidly accelerated fibrosarcoma B;* s. o. : Sans objet.

a Les coûts d'acquisition en médicament, des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste sont considérés.

b Les parts sont obtenues à partir des statistiques de facturation de la RAMQ pour la période du 1er janvier au 31 décembre 2020.

Il ressort de cette analyse que le coût de traitement annuel par l'association encorafénib/binimétinib est inférieur de 8 873 $ par rapport au coût moyen pondéré de ses comparateurs.

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)

Test compagnon

L'utilisation de l'encorafénib en association avec le binimétinib pour le traitement du mélanome avancé non résécable ou métastatique est tributaire du statut mutationnel du gène *BRAF*, plus précisément de la présence d'une mutation V600 (V600E et V600K) au sein de la tumeur. Actuellement, il figure au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* une analyse qui permet la recherche de la mutation V600E du gène *BRAF* par un test d'amplification des acides nucléiques (TAAN). Les centres désignés pour effectuer l'analyse sont l'Hôpital général juif (HGJ), le Centre hospitalier universitaire de Montréal (CHUM), l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont (HMR) et le Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ) site de l'Hôtel-Dieu de Québec (HDQ). Or, les experts ont porté à l'attention de l'INESSS que les analyses actuellement réalisées dans le réseau permettent également la recherche d'autres mutations du gène *BRAF*, notamment la mutation V600K. Les centres désignés utilisent au besoin différentes techniques moléculaires pour y parvenir. L'INESSS ne prévoit donc aucune variation du nombre de tests pour l'indication demandée advenant l'inscription de l'encorafénib et du binimétinib sur les listes des médicaments.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement de l'association encorafénib/binimétinib pour le traitement du mélanome au stade localement avancé non résécable ou métastatique présentant la mutation V600 du gène *BRAF*. Elle repose notamment sur des données

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).

épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Incidence du mélanome	0,03 %	s. o.
Proportion de patients diagnostiqués à un stade avancé non résécable ou métastatique	[redacted] %	s. o.
Proportion de patients testés pour la recherche de la mutation V600E du gène *BRAF* et ayant une maladie porteuse de la mutation	[redacted] % et [redacted] %, respectivement	s. o.
Proportion de patients diagnostiqués à un stade précoce et progressant à un stade avancé non résécable ou métastatique	[redacted] % et [redacted] %, respectivement	s. o.
Proportion de patients recevant un traitement de première et de deuxième intention	[redacted] % et [redacted] %, respectivement	s. o.
Proportion de patients recevant un inhibiteur BRAF/MEK en traitement de première et deuxième intention	[redacted] % et [redacted] %, respectivement	s. o.
Nombre de personnes à traiter (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	58, 71 et 85[a]
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de l'association encorafénib/binimétinib (sur 3 ans)	[redacted] %	50 %
Provenance des parts de marché	Dabrafénib/tramétinib Vémurafénib/cobimétinib ([redacted])	Dabrafénib/tramétinib Vémurafénib/cobimétinib (proportionnellement)
COÛTS DES TRAITEMENTS (OU FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS)		
Coût de traitement par patient[b,c]		
Encorafénib/binimétinib	[redacted] $	198 453 $
Dabrafénib/tramétinib	[redacted] $	207 153 $
Vémurafénib/cobimétinib	[redacted] $	207 171 $
Intensité de la dose relative		
Encorafénib/binimétinib	[redacted] % et [redacted] %	100 %
Dabrafénib/tramétinib	[redacted] % et [redacted] %	100 %
Vémurafénib/cobimétinib	[redacted] % et [redacted] %	100 %
Coûts des effets indésirables	Inclus	Non inclus

BRAF : *Rapidly accelerated fibrosarcoma B;* MEK: *Mitogen-activated extracellular-signal-regulated kinases;* s. o. : Sans objet.

a Ce nombre représente les nouveaux patients admissibles au traitement; il est estimé à partir d'une extrapolation des statistiques de facturation de la RAMQ portant sur les associations dabrafénib/tramétinib et vémurafénib/cobimétinib.

b Ce coût exclut le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

c Ce coût est calculé selon la durée de traitement de l'étude COLUMBUS (12,54 mois), laquelle est supposée équivalente pour les trois associations.

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de [redacted] patients, des économies de [redacted] $ sur 3 ans sont estimées sur le budget de la RAMQ.

Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. En effet, l'approche utilisée dans le modèle épidémiologique permet d'estimer de manière appropriée la population admissible au

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 plus, les comparateurs ainsi que les doses, les coûts et la durée des traitements sont considérés comme justes. Il a toutefois modifié un ensemble de valeurs et celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Population admissible au traitement : Comme mentionné précédemment, le fabricant considère une approche épidémiologique afin de l'estimer. Bien que cette approche soit acceptable, l'INESSS préfère retenir les données de facturation de la RAMQ, jugées plus précises, afin d'estimer le nombre de nouveaux patients atteints d'un mélanome au stade localement avancé non résécable ou métastatique, présentant la mutation V600 du gène *BRAF*. Elles reposent sur les statistiques des associations dabrafénib/tramétinib et vémurafénib/cobimétinib pour le traitement de première intention ou de deuxième intention, après l'échec d'une chimiothérapie ou d'une immunothérapie. Cette modification a pour effet de diminuer le nombre de patients admissibles.
- Parts de marché de l'association encorafénib/binimétinib : Selon l'avis des experts consultés, la prise de parts de marché estimée par le fabricant est jugée ambitieuse. Elle a donc été ajustée à la baisse, soit à 50 % pour chacune des trois prochaines années, considérant l'utilisation des autres associations de traitement, notamment la combinaison dabrafénib/tramétinib qui est préférable chez les patients atteints de métastases cérébrales. Cela a pour effet de diminuer les économies estimées.
- Coûts des effets indésirables : Contrairement à l'analyse du fabricant, celle de l'INESSS n'inclut pas les effets indésirables. En effet, par convention, seuls les coûts en médicament sont généralement considérés. D'autant plus que ces coûts seraient vraisemblablement comparables entre les traitements, l'INESSS ayant jugé que les associations d'inhibiteurs BRAF/MEK ont un fardeau de toxicité similaire. Cette modification a pour effet de diminuer les économies estimées.
- Intensité de la dose relative : À partir des études cliniques, le fabricant a considéré que les patients pouvaient interrompre leur traitement pour des raisons d'innocuité en intégrant les intensités de doses relatives propres à chacune des associations de traitement. Toutefois, puisque l'INESSS reconnait un fardeau d'effets indésirables comparable entre les traitements, aucune différence concernant l'intensité de la dose relative n'a été considérée à des fins de simplification (100 % pour tous les traitements). Cette modification a pour effet de diminuer les économies estimées.

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'inscription de Braftovi[MC] et de Mektovi[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement du mélanome au stade localement avancé non résécable ou métastatique présentant la mutation V600 du gène *BRAF* (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	2 754 746 $	6 420 063 $	7 714 239 $	16 889 048 $
Nombre de personnes	29	65	78	107[b]
IMPACT NET[c]				
RAMQ	-128 644 $	-405 524 $	-369 669 $	-903 837 $
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles[d]			-711 186 $
	Pour 3 ans, économies les plus élevées[e]			-1 110 199 $

BRAF : *Rapidly accelerated fibrosarcoma B.*

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

b Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse selon laquelle les patients poursuivent leur traitement sur plus d'une année.

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

d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction de 25 % parts de marché pour l'association encorafénib/binimétinib (38 % sur 3 ans).

e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation de 25 % parts de marché pour l'association encorafénib/binimétinib (63 % sur 3 ans).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des économies de 903 837 $ pourraient être générées sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'inscription de l'association encorafénib/binimétinib. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 107 patients seraient traités au cours de ces années. De plus, comme l'ajout de l'encorafénib/binimétinib n'aura pas d'incidence sur la proportion de tests BRAF, son coût différentiel au regard des tests compagnons est donc nul.

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 l'encorafénib en association avec le binimétinib sur les listes des médicaments pour le traitement de première ou de deuxième intention du mélanome au stade localement avancé non résécable ou métastatique qui présente une mutation V600 du gène *BRAF*, 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

- Des gains de survie sans progression d'ampleur cliniquement significative ont été observés en faveur de l'association encorafénib/binimétinib par rapport au vémurafénib.
- Le profil d'innocuité de l'association encorafénib/binimétinib est favorable et elle n'altère pas la qualité de vie des patients par rapport au vémurafénib.
- Comparée aux autres associations d'inhibiteurs BRAF/MEK, soit dabrafénib/tramétinib et vémurafénib/cobimétinib, l'association encorafénib/binimétinib a une efficacité similaire et, quoique son innocuité soit différentielle, le fardeau d'effets indésirables est globalement comparable.

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).

- L'association encorafénib/binimétinib représente une option thérapeutique supplémentaire chez les patients atteints d'un mélanome avancé non résécable ou métastatique présentant une mutation V600 du gène *BRAF*.
- Par rapport aux associations dabrafénib/tramétinib et vémurafénib/cobimétinib, le coût moyen annuel de l'association encorafénib/binimétinib est inférieur de 8 873 $, et ce, pour des bénéfices de santé semblables. Toutefois, l'INESSS a précédemment jugé que ces deux comparateurs constituaient des options non efficientes (INESSS 2015 et INESSS 2016). Ainsi, bien que la combinaison à l'étude soit moins coûteuse, le différentiel n'est pas suffisant pour la rendre efficiente; elle est donc également jugée comme ayant un rapport entre le coût et l'efficacité défavorable.
- Son remboursement engendrerait des économies d'environ 903 837 $ sur le budget de la RAMQ, dans les trois premières années suivant son inscription.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de l'association encorafénib/binimétinib pour le traitement du mélanome présentant une mutation V600 du gène *BRAF* 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

Les analyses pharmacoéconomique et d'impact budgétaire reposent sur le prix de vente garanti des associations dabrafénib/tramétinib et vémurafénib/cobimétinib et ne tiennent pas compte des ententes d'inscription confidentielles. Leur intégration aurait pour effet de diminuer les économies estimées dans l'impact budgétaire net de l'encorafénib/binimétinib.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Amann VC, Hoffmann D, Mangana J, et coll.** Successful retreatment with combined BRAF/MEK inhibition in metastatic BRAFV600-mutated melanoma. J Eur Acad Dermatol Venereol 2017;31(10):163840.
- **Ascierto PA, Dummer R, Gogas HJ, et coll.** Update on tolerability and overall survival in COLUMBUS: landmark analysis of a randomised phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib vs vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600-mutant melanoma. Eur J Cancer 2020;126:33-44.
- **Atkinson V, Batty K, Long GV, et coll**. Activity and safety of third-line BRAF targeted therapy (TT) following first line TT and second-line immunotherapy (IT) in advanced melanoma. Affiche présentée au congrès de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2020;29 au 31 mai.
- **Brenner DR, Weir HK, Demers AA, et coll.** Projected estimates of cancer in Canada in 2020. CMAJ 2020;192(9):E199-E205.
- **Consoli F, Bersanelli M, Perego G, et coll.** Network indirect comparison of 3 BRAF + MEK inhibitors for the treatment of advanced BRAF mutated melanoma. Clin Transl Oncol 2020;22(6):900-7.
- **Davies MA, Saiag P, Robert C, et coll.** Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF V600-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multi-cohort, open-label, phase2 trial. Lancet Oncol 2017;18(7):863-73.
- **Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et coll.** Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol mars 2018;19(5):603-15.
- **Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et coll.** Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol septembre 2018;19(10):1315-27.

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).

- **Dummer R, Hauschild A, Lidenblatt N, et coll.** Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015;26(Suppl 5):v126-32.
- **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.
- **Flaherty KT, Hennig M, Lee SJ, et coll.** Surrogate endpoints for overall survival in metastatic melanoma: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet Oncol 2014;15(3):297-304.
- **Fujimura T, Yoshino K, Kato H, et coll.** Case series of BRAF-mutated advanced melanoma treated with encorafenib plus binemetinib combination therapy. J Dermatol 2021;48(3):397-400.
- **Gogas H, Ascierto PA, Flaherty K, et coll.** Update on overall survival in COLUMBUS: A randomized phase III trial of encorafenib (ENCO) plus binimetinib (BINI) versus vemurafenib (VEM) or ENCO in patients with BRAF V600-mutant melanoma. Abrégé présenté au congrès de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2020;29 au 31 mai.
- **Holbrook K, Lutzky J, Davies MA, et coll.** Intracranial antitumor activity with encorafenib plus binimetinib in patients with melanoma brain metastases: A case series. Cancer 2020;126(3):523-30.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.** Cotellic[MC] – Mélanome avancé ou métastatique. Québec. Qc : INESSS;2016. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2016/Cotellic_2016_10.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.** Tafinlar[MC] – Mélanome avancé ou métastatique. Québec. Qc : INESSS;2015. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juillet_2016/Tafinlar_2015_10.pdf
- **Keilholz U, Ascierto PA, Dummer R, et coll.** ESMO consensus conference recommendations on the management of metastatic melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee. Ann Oncol 2020;31(11):1435-48.
- **Larkin J, Ascierto PA, Dreno B, et coll.** Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med 2014;371(20):1867-76.
- **Menzer C, Menzies AM, Carlino MS, et coll.** Targeted therapy in advanced melanoma with rare BRAF mutations. J Clin Oncol 2019;37(33):3142-51.
- **National Cancer Institute (NCI).** SEER Cancer Stat Facts : Melanoma of the skin. National Cancer Institute;2021. [En ligne. Page consultée le 25 avril 2021] Disponible à: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html
- **National Comprehensive Cancer Network.** NCCN Clinical practice guidelines in oncology – Melanoma. 2016; Version 2.2016. 73 p. [En ligne. Page consultée le 6 janvier 2016].
- **National Comprehensive Cancer Network.** NCCN Clinical practice guidelines in oncology – Melanoma:cutaneous. 2021; Version 2.2021. Disponible à: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf
- **National Institute for Health and care Excellence (NICE)**. Systemic anticancer therapies for stage IV melanoma;2021. [En ligne. Page consultée le 22 mars 2021] Disponible à: https://pathways.nice.org.uk/pathways/melanoma#path=view%3A/pathways/melanoma/systemic-anticancer-therapies-for-stage-iv-melanoma.xml&content=view-index
- **Pasquali S, Hadjinicolaou AV, Sileni VC, et coll.** Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. Cochrane Dadabase Syst Rev, 2018.2(2):CD011123.
- **Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et coll.** Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. N Engl J Med 2015;372(1):30-9.
- **Seth R, Messersmith H, Kaur V, et coll.** Systemic therapy for melanoma: ASCO guideline. J Clin Oncol 2020; 38(33):3947-70.
- **Tietze JK, Forschner A, Loquai C, et coll.** The efficacy of re-challenge with BRAF inhibitors after previous progression to BRAF inhibitors in melanoma: A retrospective multicenter study. Oncotarget 2018;9(76):34336-46.
- **Valpione S, Carlino MS, Mangana J, et coll.** Rechallenge with BRAF-directed treatment in metastatic melanoma: A multi-institutional retrospective study. Eur J Cancer 2018;91:116-24.

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

- **National Institute for Health and care Excellence (NICE)**. Trametinib in combination with dabrafenib for treating unresectable or metastatic melanoma Technology appraisal guidance [TA396];2016.

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).

CREON MINIMICROSPHÈRES[MC] 35

Insuffisance pancréatique exocrine

Avis transmis au ministre en mai 2021

Marque de commerce : Creon Minimicrosphères 35
Dénomination commune : Pancrélipase (lipase-amylase-protéase)
Fabricant : BGP Pharma
Forme : Capsule entérique
Teneur : 35 000 U – 35 700 U – 2 240 U

Inscription

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Creon Minimicrosphères[MC] 35 sur les listes des médicaments.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Creon Minimicrosphères[MC] 35 contient des enzymes pancréatiques, soit la lipase 35 000 unités (U), l'amylase 35 700 U et la protéase 2 240 U. Il se présente sous forme de capsule entérique (minimicrosphère) de pancrélipase. Son mode d'action est similaire à celles des enzymes digestives sécrétées par le pancréas. Creon Minimicrosphères[MC] 35 est indiqué « chez l'adulte et l'enfant pour le traitement de l'insuffisance pancréatique exocrine attribuable à la fibrose kystique, à la pancréatite chronique ou à toute autre atteinte pancréatique ». Différentes teneurs de Creon[MC] figurent à la section régulière des listes des médicaments sous forme de capsule entérique (Creon Minimicrophères[MC] 6, Creon[MC] 10, et Creon[MC] 25) et de granule entérique (Creon Minimicrosphères[MC] Micro renfermant notamment 5 000 U de lipase). Il s'agit de la première demande d'évaluation de la capsule de Creon Minimicrosphères[MC] 35.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique des enzymes pancréatiques sous forme de granule et de capsule entérique a déjà été reconnue par l'INESSS (INESSS 2016). L'avis de conformité de Santé Canada pour Creon Minimicrosphères[MC] 35 a été émis sur la base des données cliniques et non cliniques des autres teneurs de Creon[MC]. En effet, des études pharmacocinétiques sont inappropriées pour comparer différentes teneurs de ce produit, puisque l'effet des enzymes pancréatiques se fait par une action locale dans le tractus gastro-intestinal sans qu'elles soient absorbées. Ainsi, Santé Canada a autorisé la commercialisation de Creon Minimicrosphères[MC] 35 en se basant notamment sur le fait que le procédé de fabrication, les caractéristiques physico-chimiques ainsi que la composition de l'enrobage gastrorésistant de toutes les teneurs existantes de Creon[MC] sont identiques. Selon ces constats, l'INESSS juge que Creon

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).

Minimicrosphères[MC] 35 a une efficacité et une innocuité comparables à celles de toute association de teneurs de Creon[MC] permettant d'obtenir une dose de 35 000 U de lipase.

En conclusion, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de Creon Minimicrosphères[MC] 35. Bien qu'il existe plusieurs autres teneurs de Creon[MC], Creon Minimicrosphères [MC] 35 permettrait de réduire le fardeau posologique des patients souffrant d'insuffisance pancréatique exocrine, en remplaçant Creon[MC] 10 et Creon[MC] 25.

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

Le prix de vente garanti d'une capsule de Creon Minimicrosphères[MC] 35 est de 0,95 $, tandis que celui de Creon[MC] 10 et de Creon[MC] 25 est de 0,27 et de 0,85 $, respectivement. Son prix par millier d'unités de lipase (0,0272 $) est identique à celui de Creon[MC] 10, mais inférieur de 20 % à celui de Creon[MC] 25 (0,034 $).

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts qui a pour but de comparer le coût de traitement par patient au moyen de Creon[MC] 10 et de Creon[MC] 25 par rapport à celui avec Creon Minimicrosphères[MC] 35. En tenant compte d'une posologie ajustée en fonction de l'indication ainsi que du poids et de l'âge des patients traités, le fabricant estime que l'utilisation de Creon Minimicrosphères[MC] 35 occasionnerait une réduction des coûts annuels variant de [redacted] à [redacted] %.

L'INESSS juge que l'analyse de minimisation des coûts est justifiée compte tenu du fait que l'efficacité et l'innocuité des différentes teneurs de Creon[MC] sont jugées comparables. Il estime que les comparateurs utilisés sont adéquats; bien que d'autres enzymes ou l'autre teneur de 5 000 U de granules de Creon Minimicrosphères[MC] Micro puissent être utilisées, elles n'ont pas été considérées comme des comparateurs pertinents.

Suivant l'analyse d'un ensemble de scénarios possibles, supposant l'utilisation quotidienne de différentes combinaisons de Creon[MC] 10, Creon[MC] 25 et de Creon Minimicrosphères[MC] 35, l'INESSS estime que des coûts moindres sont à prévoir à la suite de l'inscription de cette teneur, outre la réduction du fardeau posologique des patients. Entre autres, l'un des scénarios est la possibilité que des capsules de Creon Minimicrosphères[MC] 35 remplacent plusieurs de celles de Creon[MC] 25. Les différents scénarios tiennent compte des coûts d'acquisition en médicament, des coûts en services professionnels du pharmacien ainsi que de la marge bénéficiaire du grossiste. L'INESSS juge toutefois difficile de quantifier avec précision la réduction du coût moyen par patient, celle-ci étant grandement variable selon le type de repas et son apport en gras, la gravité de l'insuffisance pancréatique ainsi que le poids et l'âge du patient.

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

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement de Creon Minimicrosphères[MC] 35 pour le traitement de l'insuffisance pancréatique exocrine. Elle repose notamment sur des données de ventes tirées de la base de données Canadian Drugstore and Hospital Purchases Audit (CDH) et de celle Pharmastat d'IQVIA[MC]. À partir de ces données, des hypothèses sont émises. Il est notamment présumé que ses parts de marché ([redacted], [redacted] et [redacted] %) proviendraient [redacted] des capsules de Creon[MC] 10 et de Creon[MC] 25. Selon l'analyse du fabricant, 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).

économies sur trois ans de [redacted] $ seraient engendrées sur le budget de la RAMQ après l'inscription de Creon Minimicrosphères[MC] 35.

Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il estime plutôt le marché ciblé à partir des plus récentes données de facturation de la RAMQ portant sur Creon[MC], lesquelles sont projetées sur trois ans. Cette modification a pour effet de diminuer la taille du marché. Il adhère aux hypothèses du fabricant quant aux futures parts de marché de Creon Minimicrosphères[MC] 35, mais pas quant à leur provenance; celles-ci proviendraient majoritairement de Creon[MC] 25. Enfin, l'INESSS présume dans ses calculs que les coûts des services professionnels du pharmacien ne seraient globalement pas différentiels.

Impacts budgétaires de l'inscription de Creon Minimicrosphères[MC] 35 sur la *Liste des médicaments* pour le traitement de l'insuffisance pancréatique exocrine (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	84 531 $	85 198 $	85 791 $	255 520 $
Nombre de bouteilles	833	839	845	2 517
IMPACT NET[b]				
RAMQ	-19 563 $	-19 717 $	-19 855 $	-59 135 $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, économies les plus faibles[c]			-34 871 $
	Sur 3 ans, économies les plus élevées[d]			-87 049 $

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Les estimations incluent la marge bénéficiaire du grossiste.
c Les estimations sont réalisées en tenant compte de prises de parts de marché plus faibles et croissantes (1, 2 et 3 % sur 3 ans).
d Les estimations sont réalisées en tenant compte de prises de parts de marché plus élevées et croissantes (4, 5 et 6 % sur 3 ans).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, pour le remboursement de 2 517 bouteilles de Creon Minimicrosphères[MC] 35, des économies de 59 135 $ pourraient être générées sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'inscription de cette nouvelle teneur.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

L'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

- La valeur thérapeutique des enzymes pancréatiques sous forme de granules et de capsules entériques a déjà été reconnue par l'INESSS.
- Le procédé de fabrication, les caractéristiques physico-chimiques ainsi que la composition de l'enrobage gastrorésistant de Creon Minimicrosphères[MC] 35 sont identiques à ceux de toutes les autres teneurs existantes de Creon[MC].
- L'efficacité et l'innocuité du Creon Minimicrosphères[MC] 35 sont jugées comparables à celles de toute association de teneurs de Creon[MC] permettant d'obtenir une dose de 35 000 U de lipase.
- Le prix par millier d'unités de lipase est identique à celui de Creon[MC] 10 et inférieur de 20 % à celui de Creon[MC] 25. Ainsi, pour des bénéfices de santé jugés similaires, Creon Minimicrosphères[MC] 35 est jugé efficient.
- Des économies de l'ordre de 59 000 $ devraient être générées sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant son 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).

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Creon Minimicrosphères micro[MC]-Insuffisance pancréatique exocrine.Québec. Qc :INESSS;2016. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2016/Creon_Minimicrospheres_Micro_2016_06.pdf

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).

HYRIMOZ[MC]

Traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

Avis transmis au ministre en mai 2021

Marque de commerce : Hyrimoz
Dénomination commune : Adalimumab
Fabricant : Sandoz
Forme : Solution injectable sous-cutanée (seringue, stylo)
Teneurs : 50 mg/ml (0,8 ml et 0,4 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 Hyrimoz[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp), si la condition suivante est respectée.

Condition

- Médicament d'exception

Indication reconnue

- pour le traitement de l'arthrite idiopathique juvénile (arthrite rhumatoïde juvénile et arthrite chronique juvénile) modérée ou grave, de forme polyarticulaire.

  Lors de l'instauration du traitement ou chez la personne recevant déjà le médicament depuis moins de 5 mois :

  - la personne doit avoir, avant le début du traitement, 5 articulations ou plus avec synovite active et l'un des 2 éléments suivants :
    - une élévation de la valeur de la protéine C-réactive;
    - une augmentation de la vitesse de sédimentation;

    et
  - la maladie doit être toujours active malgré un traitement avec le méthotrexate à la dose de 15 mg/m^2 ou plus (dose maximale de 20 mg) par semaine pendant au moins 3 mois, à moins d'intolérance ou de contre-indication.

  La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 5 mois.

  Lors d'une demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement, soit :

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 diminution d'au moins 20 % du nombre d'articulations avec synovite active et l'un des 6 éléments suivants, soit :
  - une diminution de 20 % ou plus de la valeur de la protéine C-réactive;
  - une diminution de 20 % ou plus de la vitesse de sédimentation;
  - une diminution de 0,13 du score au questionnaire pédiatrique d'évaluation de l'état de santé (CHAQ) ou un retour à l'école;
  - une amélioration d'au moins 20 % de l'évaluation globale du médecin (échelle visuelle analogue);
  - une amélioration d'au moins 20 % de l'évaluation globale de la personne ou du parent (échelle visuelle analogue);
  - une diminution de 20 % ou plus du nombre d'articulations avec limitation de mouvement touchées.

Les demandes de poursuite de traitement sont autorisées pour une période maximale de 12 mois.

Les autorisations pour l'adalimumab sont données à raison de 20 mg toutes les 2 semaines, pour les enfants dont le poids est supérieur à 10 kg, mais inférieur à 30 kg, et de 40 mg toutes les 2 semaines chez ceux de 30 kg ou plus.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Hyrimoz^MC est un médicament biosimilaire de l'adalimumab, dont le produit de référence est Humira^MC. L'adalimumab est un anticorps monoclonal humain recombinant qui se lie de façon compétitive au facteur de nécrose tumorale alpha (TNFα), ce qui prévient la réponse inflammatoire. Hyrimoz^MC est notamment approuvé par Santé Canada pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique de forme polyarticulaire (AJIp). Deux autres biosimilaires de l'adalimumab, Amgevita^MC et Hulio^MC, sont inscrits depuis mars 2021 dans la section des médicaments d'exception pour cette même indication. Mentionnons que pour le traitement de l'AJIp, d'autres agents biologiques sont inscrits sur les listes, tels l'abatacept (Orencia^MC), l'étanercept (Enbrel^MC, Erelzi^MC), l'infliximab (Remicade^MC) et le tocilizumab (Actemra^MC). Il s'agit de la première évaluation d'Hyrimoz^MC par l'INESSS pour cette indication.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Conformément au processus d'évaluation des médicaments biosimilaires mis en place par l'INESSS en avril 2018, l'appréciation de la valeur thérapeutique d'un biosimilaire s'appuie sur l'avis de conformité émis par Santé Canada. Pour le présent dossier, cet avis a été émis le 4 novembre 2020. Il vient confirmer qu'Hyrimoz^MC et Humira^MC sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les deux produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité. La valeur thérapeutique d'Hyrimoz^MC est donc reconnue.

Mentionnons que la valeur thérapeutique d'Humira^MC pour le traitement de l'AJIp a déjà été reconnue chez les enfants de 4 à 17 ans (INESSS 2013), puis chez ceux de 2 à 4 ans (INESSS 2016). Humira^MC n'est toutefois pas inscrit pour le traitement de AJIp, le ministre ayant sursis à sa décision. Une revue des récentes données disponibles sur l'adalimumab en AJIp a été effectuée lors des évaluations d'Amgevita^MC

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).

(INESSS 2021) et Hulio^MC (INESSS 2021) et celles-ci ont appuyé la valeur thérapeutique de l'adalimumab reconnue par le passé.

De plus, un dosage simplifié d'adalimumab en fonction du poids est maintenant recommandé pour le traitement de l'AJIp, soit 20 mg toutes les 2 semaines, pour les enfants d'un poids de 10 à 30 kg, et de 40 mg toutes les 2 semaines pour les enfants de 30 kg ou plus. Ce changement de dosage, autrefois ajusté à la surface corporelle, est basé sur les résultats de la phase d'extension de l'étude DE038 du produit de référence (AbbVie 2019). La pertinence du format de 0,4 ml d'Hyrimoz^MC est à souligner, puisqu'il permet le traitement des enfants de moins de 30 kg atteints d'AJIp.

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

Le prix de vente garanti d'une seringue préremplie ou d'un stylo auto-injecteur d'Hyrimoz^MC contenant 20 et 40 mg d'adalimumab est de 235,64 et 471,27 $, respectivement. À teneur équivalente, ces prix sont identiques à ceux des autres biosimilaires d'adalimumab inscrits sur les listes des médicaments (Amgevita^MC et Hulio^MC).

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse coût-conséquences non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif de mettre en parallèle les paramètres cliniques et économiques pertinents d'Hyrimoz^MC et de ses comparateurs (abatacept, infliximab, étanercept et tocilizumab). Selon le fabricant, Hyrimoz^MC a un coût de traitement [redacted] que celui de Remicade^MC, une formulation d'infliximab, de l'étanercept et de l'abatacept (première année de traitement). Il aurait toutefois un coût de traitement [redacted] à celui du tocilizumab et de l'abatacept (années de traitements subséquentes). Son administration par voie sous-cutanée serait également avantageuse par rapport à l'infliximab et au tocilizumab, qui s'administrent tous deux par voie intraveineuse.

Selon l'INESSS, bien que la qualité méthodologique de cette analyse soit somme toute adéquate, seules les autres formulations biosimilaires d'adalimumab (Amgevita^MC et Hulio^MC) constituent de bons comparateurs. Dans l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité similaires entre ces dernières et Hyrimoz^MC, l'INESSS a réalisé une analyse de minimisation des coûts. Ainsi, en présumant que la marge bénéficiaire du grossiste et le coût des services professionnels du pharmacien ne seraient pas différentiels, le coût de traitement d'Hyrimoz^MC est identique à celui d'Amgevita^MC et d'Hulio^MC.

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'INESSS a effectué une recherche documentaire afin de relever des données d'efficacité et d'innocuité chez des patients pour qui Hyrimoz^MC remplace le produit de référence (*switch*). Les résultats des études ADACCESS et ADMYRA (Blauvelt 2018, Wiland 2020, Blauvelt 2021), réalisées sur des patients atteints de psoriasis en plaques de forme modérée à sévère (ADACCESS) ou de polyarthrite rhumatoïde de forme modérée à sévère (ADMYRA), ne montrent aucune différence cliniquement significative en ce qui a trait à l'efficacité, l'innocuité et l'immunogénicité entre les patients traités de façon continue par Hyrimoz^MC, Humira^MC et ceux ayant effectué un transfert de traitement entre le produit de référence et le biosimilaire (*switch*).

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 formulation d'Hyrimoz[MC] contient de l'acide citrique qui, comme le citrate de sodium, semble associé à une irritation ou à une douleur au site d'injection (Brandelli 2019, Gely 2020, Nash 2016, Yoshida 2019). La présence de cet excipient pourrait avoir un impact sur l'observance thérapeutique, particulièrement chez la clientèle pédiatrique. Pour ces raisons, il est probable que les cliniciens privilégient des formulations sans citrate pour leur clientèle pédiatrique. Quoi qu'il en soit, la coexistence de plusieurs biosimilaires d'Humira[MC] sur le marché permet aux cliniciens de faire un choix adapté au patient, à la suite d'une analyse au cas par cas, en fonction notamment des caractéristiques du produit (par ex. présence ou non de citrate, formats disponibles, présence ou non de latex).

Par ailleurs, l'auto-injecteur d'Hyrimoz[MC] (SensoReady[MC]) est différent de celui d'Humira[MC] (SureClick[MC]). Un transfert vers Hyrimoz[MC] nécessite une formation du patient par un professionnel de la santé pour favoriser la maîtrise des fonctionnalités de ce stylo.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement d'Hyrimoz[MC] pour le traitement de l'AJIp. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques ainsi que sur différentes hypothèses. Il est notamment présumé par le fabricant que les parts de marché ([redacted], [redacted] et [redacted] %) d'Hyrimoz[MC] proviendraient [redacted] de l'abatacept, de l'étanercept, de l'infliximab et du tocilizumab. Selon son analyse, compte tenu du fait que l'infliximab et l'étanercept ont un coût annuel moyen de traitement ([redacted] et [redacted] $, respectivement) [redacted] à celui d'Hyrimoz[MC] ([redacted] $) et que l'abatacept et le tocilizumab ([redacted] et [redacted] $, respectivement) ont un coût [redacted], des économies sur trois ans de [redacted] $ seraient engendrées sur le budget de la RAMQ après son remboursement pour le traitement de l'AJIp.

Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il est plutôt d'avis que les parts de marché d'Hyrimoz[MC] proviendraient exclusivement d'Amgevita[MC] pour les patients d'un poids de moins de 30 kg et d'Amgevita[MC] et Hulio[MC] pour les patients d'un poids de 30 kg ou plus. Ainsi, en raison du prix identique à teneur équivalente de ces biosimilaires d'adalimumab, aucun impact sur le budget de la RAMQ n'est attendu après l'ajout d'une indication reconnue pour le paiement sur les listes des médicaments à Hyrimoz[MC] pour le traitement de l'AJIp.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

L'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

- L'avis de conformité émis par Santé Canada confirme que Hyrimoz[MC] et Humira[MC] sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité.
- À teneur équivalente, le coût d'acquisition d'une seringue préremplie ou d'un stylo auto-injecteur d'Hyrimoz[MC] est identique à celui des autres biosimilaires d'adalimumab (Amgevita[MC] et Hulio[MC]). De ce fait, il est jugé efficient et un impact budgétaire nul est attendu sur le budget de la RAMQ.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Amgevita[MC], Hulio[MC] et Hyrimoz[MC] ont fait l'objet d'ententes d'inscription. Tout rabais ou ristourne s'appliquant à ces derniers pourraient influencer les constats économiques émis par l'INESSS et reposant sur les prix de vente garantis.

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Blauvelt A, Lacour JP, Fowler JF, et coll.** Phase III randomized study of the proposed adalimumab biosimilar GP2017 in psoriasis: impact of multiple switches. Br J Dermatol. 2018 ;179(3):623-31.
- **Blauvelt A, Leonardi CL, Gaylis N, et coll.** Treatment with SDZ-ADL, an adalimumab biosimilar, in patients with rheumatoid arthritis, psotriasis, or psoriatic arthritis: results of patient-reported outcome measures from two phase III studies (ADMYRA and ADACCESS). BioDrugs 2021 Mar;35(2):229-38.
- **Brandelli YN, Chambers CT, Tutelman PR, et coll**. Parent pain cognitions and treatment adherence in juvenile idiopathic arthritis. J Pediatr Psychol. 2019 Oct 1;44(9):1111-9.
- **Corporation AbbVie –** Monographie Humira (2019). Disponible à: https://www.abbvie.ca/content/dam/abbvie-dotcom/ca/fr/documents/products/HUMIRA_PM_FR.pdf
- **Gely C, Marín L, Gordillo J, et coll.** Impact of pain associated with the subcutaneous administration of adalimumab. Gastroenterol Hepatol. 2020 Jan;43(1):9-13.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Amgevita^MC - Indications diverses. Québec, Qc INESSS;2021. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2021/Amgevita_2021_01.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Hulio^MC - Indications diverses. Québec, Qc INESSS;2021. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2021/Hulio_2021_01.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Humira^MC– Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire. Québec, Qc INESSS;2013. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2013/Humira_AIJ_2013_10_CAV.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Humira^MC– Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire. Québec, Qc INESSS; 2016. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Aout_2016/Humira_JIA_2016_06.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Hyrimoz^MC - Indications diverses. Québec, Qc INESSS;2021. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2021/Hyrimoz_2021_01.pdf
- **Nash P, Vanhoof J, Hall S, et coll.** Randomized crossover comparison of injection site pain with 40 mg/0.4 or 0.8 mL formulations of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatol Ther. 2016 Dec;3(2):257-70.
- **Wiland P, Jeka S, Dokoupilova E, et coll.** Switching to biosimilar SDZ-ADL in patients with moderate-to-severe active rheumatoid arthritis: 48-week efficacy, safety and immunogenicity results form the phase III, randomized, double-blind ADMYRA study. BioDrugs 2020 Dec;34(6):809-823.
- **Yoshida T, Otaki Y, Katsuyama N, Seki M, Kubota J.** New adalimumab formulation associated with less injection site pain and improved motivation for treatment. Mod Rheumatol. 2019 Nov;29(6):949-53.

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).

ANNEXE

Tableau récapitulatif des biosimilaires d'adalimumab évalués par l'INESSS (mai 2021)

	Produit de référence		**Médicaments biosimilaires**									
Marque de commerce	**Humira**MC		**Amgevita**MC		**Hadlima**MC **et Hadlima**MC **PushTouch**MC		**Hulio**MC		**Hyrimoz** MC		**Idacio**MC	
Fabricant	AbbVie		Amgen		Merck		BGP		Sandoz		Fresenius	
Formats disponibles – Teneur 50 mg/ml												
Présentation	Seringue préremplie	Stylo (SureClickMC)	Seringue préremplie	Stylo (SureClickMC)	Seringue préremplie	Stylo (PushTouchMC)	Seringue préremplie	Stylo (YpsomateMC)	Seringue préremplie	Stylo (SensoreadyMC)	Seringue préremplie	Stylo
40 mg (0,8 ml)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓
20 mg (0,4 ml) Pédiatrie			✓						✓			
Formulation[a]												
	Avec citrate de sodium et acide citrique		Sans citrate		Avec citrate de sodium et acide citrique		Sans citrate		Avec acide citrique		Avec citrate de sodium et acide citrique	
Indications de paiement évaluées												
	APso, CU, MC, SA PAR, PSO		**AJIP,** APso, CU, MC, SA, PAR, PSO		APso, CU, MC, SA, PAR, PSO		**AJIP,** APso, CU, MC, SA, PAR, PSO		**AJIP,** APso, CU, MC, SA, PAR, PSO		APso, CU, MC, SA, PAR, PSO	
Présence de latex ou d'un dérivé du latex[b]												
	Non		Oui (capuchon d'aiguille)		Non		Non		Non		Non	
Prix unitaire[c]												
40 mg (0,8 ml)	714,24 $		471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	s. o.	471,27 $
20 mg (0,4 ml) Pédiatrie	s. o.		235,64 $	s. o.	s. o.		s. o.		235,64 $	s. o.	s. o.	s. o.

AJIP : Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire; APso : Arthrite psoriasique; CU : Colite ulcéreuse; MC : Maladie de Crohn; PAR : Polyarthrite rhumatoïde; PSO : Psoriasis en plaque; s. o. : Sans objet; SA : Spondylarthrite ankylosante.

a En lien avec douleur et inconfort à l'injection.

b Information présentée en raison de la prévalence de personnes allergiques ou sensibilisées au latex dans la population.

c Prix de vente garanti tiré de la mise à jour de la *Liste des médicaments* du 3 mars 2021 ou prix soumis par le fabricant.

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).

IMFINZI[MC]

Cancer du poumon à petites cellules

Avis transmis au ministre en mai 2021

Marque de commerce : Imfinzi
Dénomination commune : Durvalumab
Fabricant : AZC
Forme : Solution pour perfusion intraveineuse
Teneurs : 50 mg/ml (2,4 ml et 10 ml)

Refus d'inscription

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 de ne pas ajouter d'indication reconnue à Imfinzi[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de première intention du cancer du poumon à petites cellules de stade étendu (CPPC-E).

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 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 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 durvalumab est un anticorps monoclonal, humanisé et sélectif, dirigé contre le ligand de mort cellulaire programmé de type 1 (PD-L1) exprimé à la surface des cellules tumorales et des cellules présentatrices d'antigènes. Cet anticorps inhibe l'interaction entre le PD-L1 et les récepteurs PD-1 et CD80 (B7.1), tous deux exprimés à la surface des lymphocytes T infiltrant la tumeur. En inhibant cette liaison, le durvalumab permet l'activation des lymphocytes T cytotoxiques spécifiques à la tumeur dans le microenvironnement tumoral, ce qui stimule l'immunité antitumorale. Le durvalumab est notamment indiqué, en association

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

avec l'étoposide et le carboplatine ou le cisplatine, pour le traitement de première intention des adultes atteints d'un CPPC-E. Il s'agit de la première évaluation du durvalumab par l'INESSS pour cette indication.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer du poumon est le deuxième type de cancer le plus fréquemment diagnostiqué, et la première cause de décès par cancer au Québec et au Canada. Au Québec, en 2020, il est estimé par la Société canadienne du cancer qu'environ 9 000 nouveaux cas de cancer du poumon ont été diagnostiqués et que 6 700 personnes sont décédées des suites de cette maladie. On retrouve deux grands types de cancer du poumon, soit le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) et le CPPC, ce dernier représentant environ 12 % des cancers du poumon. La majorité des personnes atteintes d'un CPPC sont diagnostiquées à un stade avancé de la maladie et le taux de survie à trois ans de ces personnes est de 5 % (Société canadienne du cancer 2020). Le développement de métastases cérébrales chez les patients présentant un CPPC est fréquent et associé à un mauvais pronostic. L'incidence de métastases cérébrales est estimée à environ 18 % au moment du diagnostic et atteindrait environ 58 % en deux ans (Chen 2016).

Le traitement du CPPC-E repose principalement sur une chimiothérapie à base d'un sel de platine, soit le cisplatine ou le carboplatine, en association avec l'étoposide. Le traitement est administré pendant quatre à six cycles selon la réponse au traitement et la tolérance à ce dernier. Dans certains cas, une radiothérapie pancrânienne prophylactique peut être envisagée suivant la chimiothérapie de première intention afin de prévenir la progression de la maladie au système nerveux central. Bien qu'une forte proportion de patients présentent une réponse tumorale objective à la chimiothérapie de première intention, la plupart rechutent rapidement. Avec la chimiothérapie actuelle, la survie médiane globale des patients atteints d'un CPPC-E est de 7 à 11 mois (Société canadienne du cancer 2021).

L'atézolizumab, anticorps monoclonal dirigé contre le PD-L1 notamment indiqué pour le traitement du CPPC-E, a récemment été évalué par l'INESSS (INESSS 2019). Lors de ces travaux, la valeur thérapeutique de l'atézolizumab a été reconnue pour le traitement de première intention des adultes atteints d'un CPPC-E, en association avec une chimiothérapie à base d'étoposide et d'un sel de platine, mais une recommandation de refus d'inscription a été émise, notamment en raison de sa non-efficience. Le ministre a sursis à sa décision d'inscription.

Besoin de santé

Le traitement de première intention du CPPC-E repose depuis plus de 20 ans sur une chimiothérapie à base d'un sel de platine et d'étoposide. Bien que la maladie réponde généralement bien à cette dernière, la plupart des patients rechutent rapidement et décèdent dans les mois subséquents. Ainsi, il existe un besoin de nouveaux traitements bien tolérés pouvant réduire les symptômes de la maladie, améliorer la qualité de vie, réduire les métastases cérébrales, prolonger la survie, et dont la voie administration est commode pour les patients.

Analyse des données

Parmi les données analysées, l'étude CASPIAN (Paz-Ares 2019, Goldman 2020, Goldman 2021) a été retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

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).

L'étude CASPIAN est un essai de phase III, à répartition aléatoire, multicentrique et à devis ouvert. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'ajout du durvalumab, avec ou sans tremelimumab, à une chimiothérapie composée d'un sel de platine et d'étoposide. Cette étude a été réalisée sur 805 adultes atteints d'un CPPC-E et n'ayant jamais reçu de traitement systémique pour la maladie avancée. Les sujets devaient avoir un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1 et présenter des métastases cérébrales, si ces dernières étaient traitées ou asymptomatiques et si les patients ne recevaient pas de stéroïdes ni d'anticonvulsivants. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon le type de sel de platine prévu (carboplatine ou cisplatine), lequel était à la discrétion des investigateurs. Les patients ont été répartis en trois groupes pour recevoir par perfusion intraveineuse l'un des traitements suivants :

- Chimiothérapie composée d'étoposide et de carboplatine ou de cisplatine;
- Durvalumab en association avec la chimiothérapie;
- Durvalumab avec tremelimumab, en association avec la chimiothérapie.

Compte tenu de l'indication reconnue par Santé Canada, l'association du durvalumab avec le tremelimumab, en ajout à la chimiothérapie, n'est pas considérée dans les présents travaux.

Pendant la période d'induction, le durvalumab était administré à la dose de 1 500 mg au jour 1 de chaque cycle de 21 jours, en association avec une chimiothérapie comprenant de l'étoposide à la dose de 80 à 100 mg/m^2 administré aux jours 1 à 3 de chaque cycle, et du carboplatine à une dose de 5 ou 6 mg/ml/min (surface sous la courbe de 5 ou 6) administré au jour 1 de chaque cycle ou du cisplatine à la dose de 75 à 80 mg/m^2 administré au jour 1 de chaque cycle. Les patients du groupe durvalumab pouvaient recevoir jusqu'à 4 cycles de traitement d'induction, suivis d'un traitement d'entretien au durvalumab en monothérapie tous les 28 jours, alors que ceux qui recevaient uniquement la chimiothérapie pouvaient recevoir jusqu'à 6 cycles de traitement ainsi qu'une irradiation crânienne prophylactique en consolidation, à la discrétion des investigateurs. Le durvalumab était administré jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, la dose de carboplatine, de cisplatine ou d'étoposide pouvait être réduite, mais pas celle du durvalumab.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie globale. Une analyse intermédiaire dans les groupes d'intérêt (n = 537) a été réalisée lorsqu'environ 62 % du nombre total de décès attendus ont été observés. Le seuil de signification statistique de cette analyse a été établi à 0,0178 selon la méthode de Lan-DeMets O'Brien-Fleming. Les analyses des paramètres secondaires ne sont pas contrôlées pour l'erreur de type 1 compte tenu du fait que la séquence hiérarchisée a initialement été brisée lors de l'analyse de survie globale avec l'association comprenant le tremelimumab. Les principaux résultats d'efficacité de l'analyse intermédiaire et de l'analyse finale, 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 l'étude CASPIAN (Paz-Ares 2019, Goldman 2021)

Paramètre d'efficacité	Durvalumab\ étoposide\platine[a] (n = 268)	Étoposide\platine[a] (n = 269)	RRI (IC95 %) ou valeur p
ANALYSE INTERMÉDIAIRE (SUIVI MÉDIAN DE 14,2 MOIS)			
Survie médiane globale	13 mois	10,3 mois	0,73 (0,59 à 0,91) p = 0,0047[b]
Survie globale à 12 mois[c,d]	54 %	40 %	nd
Survie médiane sans progression	5,1 mois	5,4 mois	0,78 (0,65 à 0,94)[e]
Réponse tumorale objective confirmée[d,f]	68 %	58 %	nd
Durée médiane de la réponse confirmée[d]	5,1 mois	5,1 mois	nd
ANALYSE FINALE (SUIVI MÉDIAN DE 25,1 MOIS)			
Survie médiane globale	12,9 mois	10,5 mois	0,75 (0,62 à 0,91) p = 0,0032[e]
Survie globale à 24 mois[c,d]	22,2 %	14,4 %	nd
Survie sans progression à 24 mois[c,d]	11 %	2,9 %	nd
Réponse tumorale objective confirmée maintenue à 24 mois[d,f]	13,5 %	3,9 %	nd

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

a Carboplatine ou cisplatine, au choix des investigateurs.

b Le résultat obtenu est statistiquement significatif, avec un seuil prédéfini de signification de 0,0178.

c Exprimé en proportion de patients.

d Analyse *post-hoc*.

e Analyse de nature descriptive.

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

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.
- L'essai n'est pas réalisé à l'insu des sujets ni des investigateurs, ce qui pourrait influencer les paramètres subjectifs tels que l'innocuité, la qualité de vie et certaines évaluations cliniques. Toutefois, compte tenu du caractère objectif du paramètre principal (survie globale) et du profil d'innocuité caractéristique de l'atézolizumab, le devis ouvert est jugé acceptable.
- Le paramètre d'évaluation principal est jugé pertinent puisqu'il correspond à l'objectif ultime du traitement du CPPC-E.
- La durée médiane de suivi est jugée adéquate dans le contexte du traitement du CPPC-E.
- Les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes.

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

- La chimiothérapie à base d'étoposide et de carboplatine ou de cisplatine est un comparateur pertinent, puisqu'il s'agit du standard de soin actuel en première intention de traitement. De plus, le nombre de cycles de chimiothérapie administrés reflète la pratique clinique.

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 caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci ont un âge médian de 63 ans, un statut de performance selon l'ECOG de 0 (35 %) ou 1 (65 %), 70 % d'entre eux sont des hommes et la grande majorité sont des fumeurs (46 %) ou d'anciens fumeurs (47 %). Environ 10 % des sujets présentaient des métastases cérébrales, ce qui est plus faible que ce qui est observé dans la pratique clinique.
- La proportion de patients ayant reçu une radiothérapie pancrânienne prophylactique en consolidation est plus faible que ce qui est observé au Québec, mais les experts consultés estiment que ce facteur n'entache pas la validité externe de l'essai.
- Les experts soulignent que l'étude exclut les patients présentant d'emblée un état de santé altéré (ECOG de 2 ou plus), ce qui pourrait représenter de 15 à 20 % des patients à traiter au Québec.
- La population étudiée est globalement représentative de celle qui serait traitée au Québec à ce stade de la maladie.

Les résultats obtenus lors de l'analyse intermédiaire, après un suivi médian de 14,2 mois, démontrent qu'en première intention de traitement, l'ajout du durvalumab à une chimiothérapie composée d'un sel de platine et d'étoposide prolonge de façon statistiquement significative la survie globale chez les patients atteints d'un CPPC-E. L'ampleur de l'effet ne peut cependant être appréciée avec précision. En effet, le croisement des courbes de Kaplan-Meyer 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 de cette analyse et de l'analyse finale, réalisée après un suivi médian de 25,1 mois, indiquent que l'ajout du durvalumab à la chimiothérapie procure un gain de survie médiane globale d'un peu plus de deux mois, ce qui est jugé modeste, mais cliniquement significatif dans le contexte de cette maladie. De plus, malgré l'absence d'analyse statistique, la proportion de patients en vie à 12 et 24 mois semble en faveur de l'association avec le durvalumab. Ainsi, les diverses mesures de survie globale sont cohérentes et appuient l'ajout du durvalumab à la chimiothérapie. Les résultats des analyses de sous-groupes suggèrent que le durvalumab procure des bénéfices sur la survie globale dans tous les sous-groupes prédéfinis. Ces résultats demeurent toutefois de nature exploratoire et doivent être interprétés avec prudence, notamment en raison du faible nombre de sujets dans certains sous-groupes.

Les résultats sur la survie sans progression, le taux de réponse objective confirmée et la durée de la réponse doivent être interprétés avec précaution, notamment en raison de leur nature exploratoire. En ce qui concerne la survie sans progression, notons que l'interprétation du rapport des risques instantanés est limitée par la non-proportionnalité des risques. Aussi, compte tenu du délai d'action du durvalumab par rapport à la chimiothérapie, les valeurs médianes de la survie sans progression et de la durée de la réponse constituent des mesures peu informatives. Par ailleurs, la signification clinique des différences observées sur le taux de réponse tumorale objective, ainsi que sur la survie sans progression et la durée de la réponse à 24 mois, est incertaine. Ainsi, ces résultats ne permettent pas de distinguer l'efficacité des traitements à l'étude.

En ce qui a trait à l'innocuité, l'incidence des effets indésirables de grade 3 ou 4 est similaire entre les deux groupes. Les plus fréquents dans le groupe recevant le durvalumab en ajout à la chimiothérapie, comparativement à celui recevant uniquement la chimiothérapie, sont la neutropénie (24 % contre 33 %) et l'anémie (9 % contre 18 %). Ces résultats doivent toutefois être interprétés avec précaution compte tenu du fait que les patients recevant le durvalumab ne pouvaient recevoir que quatre cycles de chimiothérapie et que ceux recevant la chimiothérapie seule pouvaient recevoir jusqu'à six cycles. Les

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

effets indésirables à médiation immunitaire de grade 3 ou 4 ont été rares avec le durvalumab. De l'avis des experts, le profil d'innocuité du durvalumab est favorable et l'ajout de ce médicament à un régime de chimiothérapie ne semble pas entraîner davantage d'effets indésirables.

Les données de qualité de vie, issues de l'étude CASPIAN, ont été publiées séparément (Goldman 2020). Les questionnaires utilisés, soit le *Quality of Life Questionnaires Core 30* (QLQ-C30) et le *Quality-of-Life – Lung Cancer module 13* (QLQ-LC13) de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (OERTC), sont reconnus et validés. Les événements d'intérêt pour les analyses incluaient la toux, la dyspnée, les douleurs thoraciques, la fatigue ainsi que la perte d'appétit. Notons que les taux de questionnaires remplis sont demeurés supérieurs à 60 % jusqu'au cycle 23 dans le groupe recevant le durvalumab, mais seulement jusqu'au cycle 7 dans le groupe recevant la chimiothérapie seule. En raison de la différence quant à la proportion de patients ayant rempli les questionnaires et du devis ouvert de l'étude, ces données doivent être interprétées avec précaution. L'INESSS est toutefois d'avis que l'ajout du durvalumab à la chimiothérapie ne semble pas avoir d'effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients.

Perspective du patient

Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de lettres reçues au cours de l'évaluation d'organismes de bienfaisance enregistrés au Québec ou au Canada (Association pulmonaire du Québec, Lung Cancer Canada et Lung Health Foundation). Les éléments rapportés par ces organisations reposent sur les résultats de scans environnementaux, de sondages ou d'entrevues téléphoniques menés auprès de patients atteints d'un CPPC ainsi que de leurs proches aidants.

Le diagnostic d'un CPPC-E est dévastateur dans la vie des patients puisqu'à ce stade, la maladie est incurable et réduit considérablement l'espérance de vie. Les personnes atteintes de ce cancer font souvent état d'une fatigue importante, d'essoufflement, d'infections et de douleur à la poitrine, ce qui affecte leurs capacités de s'acquitter de leurs activités quotidiennes et de travailler. Les symptômes de la maladie et les effets indésirables des traitements de chimiothérapie ont un impact significatif sur la personne atteinte, à un point tel que les patients se sentent comme un boulet pour leurs proches. De plus, les répercussions psychologiques qu'entraîne le mauvais pronostic de survie ne sont pas négligeables. Les proches aidants doivent concilier la tâche de soutenir la personne malade ainsi que leurs autres obligations. Les options de traitement disponibles pour ce type de cancer sont peu nombreuses. Ainsi, les patients témoignent d'un besoin de nouvelles thérapies qui pourraient contrôler la maladie, retarder la progression, réduire les symptômes, améliorer la qualité de vie et permettre de vivre plus longtemps. Un traitement efficace ciblant les métastases au cerveau est également recherché par les patients.

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 que l'INESSS a consultés.

La chimiothérapie à base d'un sel de platine et d'étoposide constitue depuis plus de 20 ans le traitement standard en première intention du CPPC-E. La plupart des essais cliniques réalisés au cours des dernières années n'ont pas pu apporter de nouvelles perspectives thérapeutiques pour le traitement de première intention de ce cancer. Ainsi, les résultats de l'étude CASPIAN, où l'ajout du durvalumab à la chimiothérapie a montré un gain de survie médiane globale d'un peu plus de deux mois, représentent une avancée

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).

intéressante, particulièrement dans le contexte où les patients atteints d'un CPPC-E présentent une survie médiane globale d'un peu moins d'un an avec la chimiothérapie actuelle. Les cliniciens mentionnent toutefois que le durvalumab ne semble pas réduire les symptômes de la maladie ni améliorer la qualité de vie. Globalement, l'ampleur des bénéfices du durvalumab est jugée modeste.

Les cliniciens soulignent que des bénéfices similaires à ceux du durvalumab ont été obtenus dans l'étude IMpower133 avec l'atézolizumab, en ajout à la chimiothérapie. Malgré l'absence d'étude comparant ces deux traitements, les cliniciens estiment que l'efficacité et l'innocuité du durvalumab sont comparables à celles de l'atézolizumab pour le traitement de première intention du CPPC-E.

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 durvalumab, en association avec une chimiothérapie à base d'étoposide et d'un sel de platine, est reconnue pour le traitement de première intention du cancer du poumon à petites cellules de stade étendu (CPPC-E).

Motifs de la position unanime

- L'ajout du durvalumab à une chimiothérapie à base d'étoposide et de cisplatine ou de carboplatine permet de prolonger de façon statistiquement significative la survie globale des patients. Le gain de survie médiane globale d'un peu plus de deux mois est jugé modeste, mais cliniquement significatif considérant le mauvais pronostic des patients atteints d'un CPPC-E.
- Les données ne permettent pas de distinguer l'efficacité du durvalumab, en ajout à une chimiothérapie, par rapport à une chimiothérapie seule, sur la survie sans progression, le taux de réponse objective et la durée de la réponse.
- Le durvalumab est bien toléré et ne semble pas augmenter la toxicité du traitement de chimiothérapie.
- L'ajout du durvalumab à la chimiothérapie ne semble pas modifier la qualité de vie des patients.
- Étant donné son efficacité modeste à prolonger la survie globale des patients, le durvalumab comblerait partiellement l'important besoin de santé des patients atteints d'un CPPC-E.

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

Le prix soumis d'une fiole contenant 120 ou 500 mg de durvalumab est respectivement de 938,67 et 3 911,11 $. Ce médicament s'administre à une dose de 1 500 mg ou de 20 mg/kg (pour les patients ayant un poids corporel ≤ 30 kg), au jour 1 de chaque cycle de 21 jours. Lorsqu'associé à l'étoposide et au carboplatine ou au cisplatine (cycles 1 à 4), le coût de traitement pour chaque cycle varie de 11 775 à 11 815 $. Pour les cycles subséquents, son coût de traitement est de 11 733 $, car administré en monothérapie. Ces coûts sont supérieurs à ceux des chimiothérapies (45 à 81 $). Notons que ces chimiothérapies sont administrées pendant 4 à 6 cycles de 21 jours, alors que le durvalumab est donné jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. L'utilisation de la forme orale plutôt que la forme injectable d'étoposide augmente les coûts de traitements de 189 à 253 $ par cycle. Les coûts sont calculés pour un patient d'une surface corporelle moyenne de 1,85 m^2 et les pertes sont considérées selon la durée de la stabilité du médicament.

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

Du 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) de l'association durvalumab/étoposide/carboplatine ou cisplatine comparativement à l'association étoposide/carboplatine ou cisplatine pour le traitement de première intention du CPPC-E. Cette analyse :

- se base sur un modèle de survie cloisonnée en trois états de santé, soit la survie sans progression de la maladie, la survie après la progression de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 10 ans, représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité des patients;
- s'appuie principalement sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude CASPIAN. Les données de survie sont extrapolées sur la durée de l'horizon temporel présumant des distributions paramétriques aux données observées;
- retient des valeurs d'utilité estimées au moyen du questionnaire *EuroQol Group 5-Dimensions* 5-*Level* (EQ-5D-5L), tirées de l'étude CASPIAN. Ces dernières sont attribuées en fonction du délai de survenue du décès;
- est réalisée selon une perspective sociétale dans laquelle sont inclus notamment les coûts d'acquisition des médicaments et de leur administration, de la prémédication, du suivi médical, des tests de laboratoire, des examens d'imagerie, des traitements subséquents, de la prise en charge des effets indésirables et des irradiations crâniennes prophylactiques. À ceux-ci s'ajoutent les coûts associés aux soins de fin de vie ainsi que les coûts indirects relatifs aux déplacements des patients et des proches aidants.

Selon le fabricant, le RCUI de l'association durvalumab/étoposide/carboplatine ou cisplatine comparativement à l'association étoposide/carboplatine ou cisplatine est estimé à [redacted] $ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné). Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, celui-ci pourrait varier de [redacted] à [redacted] $/QALY gagné. Selon une approche probabiliste, le RCUI est estimé en moyenne à [redacted] $/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 100 000 $/QALY gagné est [redacted].

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate, notamment quant au modèle retenu et aux comparateurs inclus. Il a toutefois relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du RCUI. Parmi les modifications apportées, notons les suivantes :

- Gain de survie globale : La réduction du risque de décès générée par le modèle est plus importante que celle démontrée dans l'étude. Afin d'amoindrir ce gain et d'améliorer la validité de l'extrapolation, l'INESSS n'a pas considéré de différence entre les traitements sur les premiers mois durant lesquels les courbes de Kaplan-Meier se superposent dans l'étude clinique. En outre, le fabricant estime que la distribution paramétrique log-logistique constitue la meilleure extrapolation des données de survie globale. Selon l'INESSS, cette distribution est trop optimiste, car elle suppose une survie plus longue qu'attendue chez ces patients. En effet, selon les experts consultés, la survie globale à cinq ans serait quasi nulle. Ainsi, les courbes de survie globale sont extrapolées à l'aide d'une distribution qui génère des résultats plus conservateurs, tout en assurant une meilleure plausibilité clinique.
- Gain de survie sans progression : Le fabricant a considéré un gain médian de survie sans progression de [redacted] mois, mais l'INESSS ne reconnaît pas de différence cliniquement significative à l'ajout du durvalumab à l'association étoposide/carboplatine ou cisplatine, concernant ce paramètre.

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).

Toutefois, ce bénéfice supposé du fabricant a peu d'impact sur les résultats, car seule la durée de traitement est influencée, les valeurs d'utilité ne changeant pas en fonction de l'état de santé.

- Coûts en ressources : Des ajustements ont été faits par l'INESSS quant aux traitements subséquents, en retirant notamment certains jugés non pertinents dans le contexte clinique au Québec. Des modifications ont été également apportées quant au suivi des patients et à la fréquence d'utilisation de certains examens d'imagerie (tomodensitométrie et radiographie pulmonaire) jugés sous-estimés, selon les experts consultés.

De plus, une limite importante à l'analyse a été relevée. Celle-ci provient de l'incertitude entourant les valeurs d'utilité. Celles retenues par le fabricant sont tirées de l'analyse des questionnaires soumis aux patients au cours de l'étude CASPIAN. Cependant, l'INESSS estime, en accord avec les experts consultés, que ces valeurs d'utilité sont trop élevées chez les patients avec CPPC-E. De fait, cela est très peu plausible compte tenu du caractère agressif de la maladie. Ces valeurs sont d'ailleurs plus élevées que celles provenant des études de Huang (2017) et de Weng (2020) effectuées sur les patients atteints d'un CPNPC, dont l'évolution est moins agressive. Toutefois, aucune meilleure donnée n'a été retrouvée dans la littérature pour la population atteinte de CPPC-E. Ainsi, du fait de la trop grande incertitude entourant les valeurs d'utilité, l'INESSS juge plus approprié de présenter les résultats de son analyse sans scénario de base. Il a considéré les valeurs du fabricant pour quantifier la borne inférieure du ratio. Considérant les observations précédentes, le résultat obtenu dans cette analyse pourrait être sous-estimé. Les valeurs tirées de l'étude de Labbé (2017), spécifiques à la population atteinte d'un CPPC-E, mais mesurées sur un faible nombre de patients, sont retenues pour estimer la borne supérieure du ratio.

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant le durvalumab, en ajout à l'association étoposide et carboplatine ou cisplatine, à cette association employée seule pour le traitement de première intention du cancer du poumon à petites cellules de stade étendu

Perspective sociétale	**ΔAVG**	**ΔQALY**	**ΔCoût** ($)	**RCUI** ($/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DE BASE	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES[a]				
1. Gain de survie globale	0,24	0,20	118 961	586 915
2. Gain de survie sans progression	0,42	0,35	87 355	251 304
3. Valeurs d'utilité	0,42	0,26	123 422	470 136
4. Coûts en ressources	0,42	0,35	125 011	359 630
BORNE INFÉRIEURE				
1+2+4	0,24	< 0,20	88 806	> 439 156[b]
BORNE SUPÉRIEURE				
1+2+3+4	0,24	0,13	88 806	699 105
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	La probabilité est de 0 % que le RCUI soit ≤ 100 000 $/QALY gagné, et ce, peu importe la borne considérée.			

ΔAVG : Différence d'années de vie gagnées; ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; 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 apportées au scénario de base du fabricant.

b La perspective de l'analyse a un impact marginal sur les résultats : le RCUI selon la perspective d'un MSSS est comprise entre au moins 436 499 et 694 875 $/QALY gagné.

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

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le RCUI serait d'au moins 439 156 $/QALY gagné et pourrait atteindre 699 105 $/QALY gagné. À noter que ce ratio varie en fonction des valeurs d'utilité retenues, lesquelles sont empreintes d'incertitudes importantes ayant justifié le choix de ne pas présenter de scénario de base. Par ailleurs, la probabilité que le ratio soit inférieur ou égal à 100 000 $/QALY gagné est nulle.

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)

Par rapport à la chimiothérapie standard pouvant être administrée pendant six cycles au maximum, le durvalumab s'administre jusqu'à la progression de la maladie. Ainsi, comparativement à la chimiothérapie, l'administration prolongée du durvalumab augmenterait les besoins en ressources hospitalières, de même que le nombre de visites en milieu hospitalier pour les patients et leurs proches aidants.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement du durvalumab pour le traitement de première intention du CPPC-E. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de cas incidents de cancer du poumon au Québec (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	9 144, 9 216 et 9 289
Proportion de patients avec CPPC	[redacted] %	15 %
Proportion de patients avec CPPC de stade étendu	[redacted] %	67 %
Proportion de patients qui reçoivent un traitement de première intention	[redacted] %	70 %
Nombre de patients admissibles au traitement (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	643, 648 et 654
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du durvalumab (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted] %	65, 75 et 85 %
Provenance de ses parts de marché	EP (proportionnellement)	EP (proportionnellement)
Proportion des patients qui reçoivent l'EP ≥ 4 cycles ≥ 5 cycles 6 cycles	 [redacted] % [redacted] % [redacted] %	 85 % 63 % 57 %
COÛT DES TRAITEMENTS (OU FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS)		
Durée de traitement Durvalumab/EP EP	 [redacted] mois [redacted] mois	 7,79 mois 3,09 mois
Coût moyen par personne traitée par le durvalumab	[redacted] $	105 473 $

CPPC : Cancer du poumon à petites cellules; EP : Étoposide + sel de platine (carboplatine ou cisplatine).

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

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de [redacted] patients, un impact budgétaire net sur 3 ans de [redacted] $ 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 des modifications sur certaines valeurs et celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Nombre de cas incidents de cancer du poumon au Québec : Le fabricant, dans ses estimations, a exclu de la population québécoise totale adulte les personnes non assurées bénéficiant des services de santé, avant d'y appliquer le taux d'incidence annuel. L'INESSS a plutôt appliqué ce taux à toute la population québécoise adulte rapportée par Statistique Canada. Cette modification a pour effet d'augmenter la population admissible.
- Proportion de patients avec CPPC **:** Le fabricant a déduit cette proportion par calcul en se basant sur les données issues du rapport sur le cancer du poumon de 2020 des statistiques canadiennes sur le cancer et de l'étude de Brenner (2020). Bien que cette approche soit adéquate, l'INESSS a retenu directement la valeur publiée par la Société canadienne du cancer dans son rapport de 2018. Cette modification a pour effet d'augmenter le nombre de patients ciblés.
- Proportion de patients qui reçoivent un traitement de première intention : Le fabricant a obtenu ces données à partir des données en vie réelle de l'Alberta. Toutefois, cette proportion serait sous-estimée pour le Québec, selon les experts consultés. Ainsi, l'INESSS a revu cette valeur à la hausse, ce qui est également en conformité avec les évaluations antérieures. Cette modification a pour effet d'augmenter l'impact budgétaire.
- Parts de marché du durvalumab : Les parts de marché du fabricant seraient sous-estimées la première année et surestimées au cours des années suivantes. Les mêmes parts retenues lors de l'évaluation de l'atézolizumab ont été considérées, car elles demeurent toujours d'actualité, selon les experts consultés. En effet, aucune nouvelle option de traitement n'a été démontrée efficace depuis plusieurs décennies pour le CPPC-E et l'atézolizumab n'est pas inscrit sur la *Liste des médicaments-établissements.* Ainsi, il est plausible que le durvalumab prenne presque tout le marché. Ces modifications ont pour effet d'augmenter 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).

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue à Imfinzi[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de première intention du CPPC-E (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements[a]	20 050 763 $	46 511 791 $	57 950 716 $	124 513 270 $
Nombre de personnes	418	511	596	1 460[b]
IMPACT NET				
Établissements	19 988 317 $	46 376 720 $	57 795 128 $	124 160 165 $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles[c]			85 138 399 $
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés[d]			156 087 066 $

CPPC-E : Cancer du poumon à petites cellules de stade étendu.

a L'impact brut considère l'association durvalumab + étoposide/carboplatine ou cisplatine. Lorsque seul le durvalumab est considéré, l'impact brut sur 3 ans est de 124 263 058 $.

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

c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction de 20 % des parts de marché du durvalumab (52, 60 et 68 %) et une diminution de la proportion de patients traités pour leur CPPC-E à 60 % au cours des trois années.

d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une hausse de 10 % des parts de marché du durvalumab (71,5, 82,5 et 93,5 %) et d'une augmentation de la proportion de patients traités pour leur CPPC-E à 80 % au cours des trois années.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 124,2 M$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé dans les trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue au durvalumab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle, en moyenne, 508 patients recevraient un traitement chacune des années, et qu'au terme des 3 premières années, 1 460 patients auraient reçu le durvalumab.

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

L'ajout d'une indication reconnue au durvalumab, dont le coût de traitement individuel est très élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 41,3 M$ pour le traitement de 508 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'ajout d'une indication reconnue à ce médicament. Les établissements ont l'obligation d'atteindre l'équilibre budgétaire. L'inscription de nouveaux médicaments ou l'ajout de nouvelles indications sur 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 au durvalumab – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 41 386 722 $

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement du cancer du poumon à petites cellules de stade étendu	81 470 $ en coût additionnel moyen par patient	508 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	83 $/heure	498 635 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	74 736 $/place	554 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 $/lit	552 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	241 $/jour	171 729 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 de ne pas inscrire Imfinzi[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de première intention du cancer du poumon à petites cellules de stade étendu (CPPC-E).

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

Motifs de la position unanime

- L'ajout du durvalumab à une chimiothérapie à base d'étoposide et de carboplatine ou de cisplatine permet de prolonger la survie médiane globale des patients d'un peu plus de deux mois. L'ampleur de ce gain est jugée modeste, mais cliniquement significative considérant le mauvais pronostic des patients atteints d'un CPPC-E.
- Le durvalumab ne semble pas augmenter la toxicité associée à la chimiothérapie ni modifier la qualité de vie des patients.
- Étant donné son efficacité modeste à prolonger la survie globale des patients atteints d'un CPPC-E, le durvalumab comblerait partiellement leur important besoin de santé.
- Comparativement à l'association étoposide/carboplatine ou cisplatine, le ratio coût-utilité incrémental du durvalumab en ajout à cette association serait d'au moins 439 156 $/QALY gagné et pourrait atteindre 699 105 $/QALY gagné, ce qui en fait une option non efficiente.
- Il s'agit d'un médicament très coûteux et l'ajout d'une indication reconnue engendrerait des coûts supplémentaires de 124,2 M$ pour les établissements de santé, au cours des trois premières années.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du durvalumab, en association avec une chimiothérapie à base d'étoposide et d'un sel de platine, pour le traitement de première intention du CPPC-E ne constituerait pas une décision responsable, juste et équitable.

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).

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Les analyses du présent avis reposent sur le prix soumis par le fabricant et ne tiennent pas compte de l'entente d'inscription confidentielle. À partir de ces analyses, chaque réduction de 1 % du prix du durvalumab diminue le RCUI d'environ 4 400 à 7 000 $/QALY gagné et l'impact budgétaire net sur trois ans d'environ 1,3 M$.
- L'INESSS a reconnu en 2019, la valeur thérapeutique de l'atézolizumab (INESSS 2019) en association avec l'étoposide/carboplatine ou cisplatine pour le traitement de première intention du CPPC-E. Le coût de traitement par cycle de 21 jours de cette association est inférieur (6 491 à 6 522 $) à celui avec le durvalumab (11 775 à 11 815 $). Toutefois, il n'existe aucune comparaison directe ou indirecte permettant de statuer quant à l'efficacité ou l'innocuité différentielles entre ces produits.
- Advenant une entente d'inscription pour Imfinzi[MC], l'indication reconnue proposée pour le traitement de première intention du CPPC-E serait la suivante :

  - en association avec une chimiothérapie à base d'étoposide et d'un sel de platine, pour le traitement de première intention du cancer du poumon à petites cellules de stade étendu, chez les personnes :

    - dont les métastases au système nerveux central, si présentes, sont traitées ou asymptomatiques**;**
      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.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Brenner DR, Weir HK, Demers AA, et coll**. Projected estimates of cancer in Canada in 2020. Cmaj 2020; 192 (9): E199-E205.
- **Chen Y, Li J, Hu Y, et coll.** Prophylactic cranial irradiation could improve overall survival in patients with extensive small cell lung cancer. Strahlenther Onkol 2016;192:905-12.
- **Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y, et coll.** Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021;22(1):51-65.
- **Goldman JW, Garassino MC, Chen Y, et coll.** Patient-reported outcomes with first-line durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomized, controlled, open-label, phase III study. Lung Cancer. 2020;149:46-52.
- **Huang M, Lou Y, Pellissier J, et coll**. Cost effectiveness of pembrolizumab vs. standard-of-care chemotherapy as first-line treatment for metastatic NSCLC that expresses high levels of PD-L1 in the United State. Pharmacoeconomics. 2017;35(8):831-844.
- **Weng X, Luo S, Lin S, et coll**. Cost-utility analysis of pembrolizumab versus chemotherapy as first-line treatment for metastatic non-small cell lung cancer with different PD-L1 expression levels. Oncol Res. 2020 ;28(2):117-125.
- **Labbé C, Leung Y, Silva Lemes JG, et coll**. Real-World EQ5D health utility scores for patients with metastatic lung cancer by molecular alteration and response to therapy. Clin Lung Cancer 2017;18(4):388-95.

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).

- **Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et coll.** Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2019;394(10212):1929-39.
- **Société canadienne du cancer.** Cancer du poumon [site Web]. 2021; Disponible au lien suivant : https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/lung/prognosis-and-survival/small-cell-lung-cancer-survival-statistics/?region=qc (consulté en avril 2021).
- **Société canadienne du cancer.** Statistiques canadiennes sur le cancer - Rapport spécial de 2020 sur le cancer du poumon. Toronto (ON); 2020. Disponible au lien suivant : https://action.cancer.ca/fr/research/cancer-statistics/canadian-cancer-statistics (consulté en avril 2021).
- **Société canadienne du cancer**. Statistiques canadiennes sur le cancer. Province-statistiques spécifiques. 2020 ; Disponible au lien suivant : https://cdn.cancer.ca/-/media/files/research/cancer-statistics/2020-statistics/canadian-cancer-statistics/by-province/res-cancerstatistics-canadiancancerstatistics-qc-specific-stats-2020_fr.pdf?rev=a1faf1dc4f714a30a1a0190f81d5c4a6&hash=3DB34F394606887EFD3F0D96A54AD5C4 (consulté en avril 2021).

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).

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Listes/conditions/précisions
AZC	Imfinzi	durvalumab	Sol. Perf. I.V.	50 mg/ml (2,4 ml et 10 ml)	Refus d'inscription	Liste des médicaments - Établisssements Ne pas ajouter une indication reconnue
BGP PHARMA	Creon Minimicrosphères 35	pancréatine (lipase-amylase-protéase)	Caps. Ent.	35 000 U - 35 700 U - 2 240 U	Inscription	Listes des médicaments
PFIZER	Braftovi	encorafénib	Caps.	75 mg	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments - Établisssements Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Cancer colorectal métastatique (CCRm)
LILLY	Erbitux	cétuximab	Sol. Perf. I. V.	2 mg/ml (50 ml)	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments - Établisssements Médicament d'exception Ajouter une indication reconnue Cancer colorectal métastatique (CCRm)
AMGEN	Vectibix	panitumumab	Sol. Perf. I. V.	20 mg/ml (5 ml et 20 ml)	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments - Établisssements Médicament d'exception Ajouter une indication reconnue Cancer colorectal métastatique (CCRm)
Toutes	Zirabev	Bevacizumab	Sol. Perf. I.V.	25 mg/ml (4 ml et 16 ml)	Modification d'une indication reconnue	Liste des médicaments - Établisssements Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Cancer colorectal métastatique (CCRm)
Toutes	Mvasi	Bevacizumab	Sol. Perf. I.V.	25 mg/ml (4 ml et 16 ml)	Modification d'une indication reconnue	Liste des médicaments - Établisssements Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Cancer colorectal métastatique (CCRm)
PFIZER	Braftovi	encorafénib	Caps.	75 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Traitement du mélanome au stade localement avancé non résécable ou métastatique qui présente une mutation V600 du gène BRAF.

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Listes/conditions/précisions
PFIZER	Mektovi	binimétinib	Co.	15 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Traitement du mélanome au stade localement avancé non résécable ou métastatique qui présente une mutation V600 du gène BRAF.
SANDOZ	Hyrimoz	adalimumab	Sol. Inj. S.C. (ser)	50 mg/ml (0,4 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Ajouter une indication reconnue
SANDOZ	Hyrimoz	adalimumab	Sol. Inj. S.C. (ser)	50 mg/ml (0,8 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Ajouter une indication reconnue
SANDOZ	Hyrimoz	adalimumab	Sol. Inj. S.C. (stylo)	50 mg/ml (0,8 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Ajouter une indication reconnue

Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux
Québec