

LONSURF^{MC} – Cancer gastrique ou adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne

Avis transmis à la ministre en avril 2020

Marque de commerce : Lonsurf

Dénomination commune : Trifluridine/tipiracil (chlorhydrate de)

Fabricant : Taiho

Forme : Comprimé

Teneurs : 15 mg - 6,14 mg et 20 mg - 8,19 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 à la ministre d'ajouter une indication reconnue à Lonsurf^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de troisième intention ou plus du cancer gastrique ou de l'adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne (JGO), si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ en monothérapie, pour le traitement de l'adénocarcinome gastrique ou de la jonction gastro-œsophagienne à un stade métastatique, chez les personnes :
 - dont la maladie a progressé à la suite d'au moins deux traitements systémiques pour un cancer avancé, à moins de contre-indication ou d'intolérance sérieuse, incluant une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, de sel de platine, de taxane ou d'irinotécan. Les personnes au statut HER2 positif devraient également avoir reçu une thérapie ciblant les récepteurs HER2;
et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Dans les demandes de poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie.

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

Évaluation

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

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Lonsurf^{MC} est un comprimé d'association à doses fixes comprenant de la trifluridine, un antinéoplasique de la classe des analogues nucléosidiques de la thymidine, et du tipiracil, un inhibiteur de la thymidine phosphorylase. La trifluridine est un antimétabolite qui inhibe la prolifération cellulaire en s'incorporant dans l'ADN tandis que le tipiracil prévient la dégradation de la trifluridine et contribue ainsi au maintien de concentrations plasmatiques adéquates de cette dernière.

Cette association est notamment indiquée « en monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer gastrique (estomac) ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne métastatique, qui ont préalablement reçu au moins deux schémas de traitement incluant des chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, une platine et soit une taxane ou l'irinotécan et, si approprié, accompagné d'une thérapie ciblée HER2/neu ». Il s'agit de la première évaluation de Lonsurf^{MC} par l'INESSS pour cette indication, évaluation commencée avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer gastrique et l'adénocarcinome de la JGO sont des cancers agressifs et de mauvais pronostic. La Société canadienne du cancer estime qu'en 2019, 1 070 nouveaux cas de cancer gastrique ont été diagnostiqués au Québec et que 560 personnes sont décédées des suites de cette maladie. L'incidence de ce cancer est deux fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes (13,1 cas contre 6,1 cas pour 100 000 personnes/année), l'âge moyen au diagnostic est d'environ 69 ans et le taux de survie à 5 ans, tous stades confondus, est d'approximativement 28 %.

Dans les pays occidentaux, il est estimé qu'environ 50 % des patients atteints d'un cancer gastrique sont diagnostiqués d'emblée à un stade avancé non résecable ou métastatique et que 40 à 60 % de ceux ayant subi une résection radicale rechutent après la chirurgie (Biagioni 2019). Les traitements alors administrés sont à visée palliative dans le but de maintenir ou d'améliorer la qualité de vie et de prolonger la survie. En première intention, les options thérapeutiques sont essentiellement des polychimiothérapies avec un doublet d'agents, combinant un sel de platine et une fluoropyrimidine, ou parfois avec un triplet, consistant en l'ajout de docetaxel ou d'une anthracycline. L'irinotécan combiné à une fluoropyrimidine est également une option. Lorsque la tumeur surexprime la protéine HER2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor-2*), le trastuzumab combiné au cisplatine et au fluorouracil (5-FU) ou

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

à la capécitabine est le traitement de choix. Ces protocoles de chimiothérapie sont associés à une survie médiane globale variant généralement de 8 à 14 mois (Bang 2010, Shah 2015).

À la progression de la maladie, le ramucirumab en association avec le paclitaxel est le traitement recommandé pour les patients en bon état de santé global, avec une survie médiane observée d'environ 10 mois (Wilke 2014). D'autres protocoles de chimiothérapie, notamment le paclitaxel, le docetaxel, l'irinotécan et le protocole FOLFIRI (5-FU, acide folinique et irinotécan), peuvent également être utilisés. Ces traitements sont quant à eux associés à une médiane de survie inférieure à six mois (Ford 2014, Sym 2013, Thuss-Patience 2011) et aucun d'entre eux n'est homologué par Santé Canada pour traiter cette condition. En troisième intention, il n'y a actuellement pas de traitement standard. Les monochimiothérapies mentionnées précédemment pour le traitement de deuxième intention et qui n'ont pas encore été utilisées sont des options possibles. Les patients en moins bon état de santé global qui ne peuvent pas recevoir de chimiothérapies n'ont, quant à eux, pas d'option thérapeutique. Les meilleurs soins de soutien leur sont dispensés.

Besoin de santé

Les patients atteints d'un cancer gastrique ou d'un adénocarcinome de la JGO métastatique et dont la maladie progresse après un traitement de deuxième intention ont peu d'options thérapeutiques. Quelques monochimiothérapies peuvent leur être offertes, mais aucune d'entre elles n'a démontré un avantage sur la survie de ces patients. Étant donné la toxicité de ces traitements, la majorité des patients se voit donc offrir les meilleurs soins de soutien. Malgré le stade avancé de leur maladie, certains peuvent avoir un bon état général. Par conséquent, il existe un grand besoin de thérapies efficaces et peu toxiques.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude TAGS (Shitara 2018), complétée par des données de qualité de vie (Taberero 2020), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude TAGS est un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association trifluridine/tipiracil à celles d'un placebo, tous deux en association avec les meilleurs soins de soutien. Elle inclut 507 adultes atteints d'un cancer gastrique ou d'un adénocarcinome de la JGO au stade métastatique non résecable, ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques pour un cancer avancé incluant un doublet à base de sels de platine et de fluoropyrimidine ainsi qu'une taxane ou de l'irinotécan. Ceux au statut HER2 positif devaient également avoir reçu, si disponible, une thérapie ciblant les récepteurs HER2. De plus, les sujets devaient présenter un statut fonctionnel selon l'ECOG de 0 ou 1. La répartition aléatoire (2:1) a été effectuée par stratification selon la région géographique, l'ECOG et l'usage antérieur de ramucirumab. L'association trifluridine/tipiracil, ou le placebo, était administrée par voie orale à raison d'une dose bijnouralière de 35 mg/m² de trifluridine aux jours 1 à 5 et 8 à 12 de chaque cycle de 28 jours, et ce, 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 pouvait être réduite.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie globale. Deux analyses étaient prévues au protocole pour évaluer ce paramètre; la finale a été réalisée après la survenue de 384 décès. Le seuil de

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

signification statistique a été établi à 0,0215 (test unilatéral à 2,5 %) pour cette analyse avec la méthode d'O'Brien-Fleming. Si l'association trifluridine/tipiracil s'avérait supérieure au placebo, le paramètre secondaire de la survie sans progression était évalué selon un seuil de signification statistique bilatéral de 5 %. Les principaux résultats, obtenus après un suivi médian de 10,7 mois, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude TAGS (Shitara 2018, EMA 2019)

Paramètre d'efficacité ^a	Trifluridine/tipiracil (n = 337)	Placebo (n = 170)	RRI (IC95 %) valeur p
Survie médiane globale ^b	5,7 mois	3,6 mois	0,69 (0,56 à 0,85) p = 0,00029 ^c
Survie médiane sans progression ^b	2,0 mois	1,8 mois	0,57 (0,47 à 0,70) p < 0,0001
Réponse tumorale objective ^d	4,5 % (n = 290)	2,1 % (n = 145)	p = 0,28 ^e
Contrôle de maladie ^f	44,1 % (n = 290)	14,5 % (n = 145)	p < 0,0001 ^e
Temps médian écoulé avant la détérioration de l'ECOG à 2 ou plus ^b	4,3 mois	2,3 mois	0,69 (0,56 à 0,85) p = 0,00053 ^e

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

a Analyse finale de la survie globale réalisée après un suivi médian de 10,7 mois, selon les investigateurs.

b Analyse réalisée sur la population en intention de traiter.

c Le seuil de significativité prédéfini de 0,0215 (test unilatéral), calculé selon la méthode d'O'Brien-Fleming, est atteint.

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

e L'analyse statistique de ce paramètre est de nature exploratoire, car aucune correction n'a été effectuée pour contrôler l'inflation du risque alpha.

f Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse complète, une réponse partielle ou une maladie stable pendant au moins six semaines, déterminé selon les critères d'évaluation RECIST v1.1 (Eisenhauer). Analyse réalisée sur la population évaluable.

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

- Cette étude est d'un niveau de preuve élevé et elle est jugée de bonne qualité méthodologique, malgré quelques limites.
- Les risques de biais de sélection, de performance, de détection et d'attrition sont considérés comme faibles pour le paramètre principal. 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. De plus, peu de patients ont été perdus au suivi et peu de déviations majeures au protocole ont été relevées. Enfin, les sujets sont plutôt bien répartis entre les groupes, à l'exception de disparités en ce qui concerne le pourcentage de patients ayant une tumeur modérément différenciée (32,3 % contre 26,5 %) ou très peu différenciée (33,5 % contre 42,4 %) ainsi que la présence de métastases pulmonaires (32 % contre 25,9 %) ou péritonéales (25,8 % contre 31,2 %). Selon les experts consultés, ces disparités ne devraient pas avoir influencé les résultats d'efficacité de façon significative.
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier la survie globale et la survie sans progression.
- Le paramètre d'évaluation principal est jugé approprié dans le contexte d'un traitement de dernière intention.

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

- Les paramètres secondaires ont été évalués par les investigateurs. Bien que l'étude soit à double insu, le profil d'innocuité distinct des traitements a pu le compromettre. En conséquence, un risque de biais de détection ne peut être écarté pour ces paramètres.

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

- Le placebo est un comparateur jugé acceptable en l'absence de traitement standard à ce stade de la maladie.
- Les caractéristiques initiales des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci, d'un âge médian de 63 ans, étaient principalement atteints d'un cancer gastrique (71 %). Environ 62 % des patients avaient un ECOG de 1, 28 % présentaient des métastases péritonéales et 19 % avaient un statut HER2 positif. La majorité des patients (63 %) avaient reçu plus de deux chimiothérapies. Le temps écoulé depuis le diagnostic est en médiane de 20,7 mois.
- Parmi les traitements de chimiothérapie antérieurs, seulement 33 % des patients avaient reçu du ramucirumab, qui est le traitement de deuxième intention standard en présence d'un ECOG de 0 ou 1. Toutefois, la disponibilité de ce traitement était moindre au moment du recrutement de l'étude TAGS. Par ailleurs, il s'agissait d'un facteur de stratification et une proportion similaire de patients des deux groupes l'avait reçu. L'INESSS estime que cela ne devrait donc pas avoir affecté les résultats d'efficacité.
- Hormis le fait qu'un faible pourcentage de patients a reçu du ramucirumab précédemment et que peu de patients ont un ECOG de 0 ou 1 à ce stade de la maladie, la population étudiée est jugée représentative de celle qui serait traitée au Québec.

Les résultats démontrent que l'association trifluridine/tipiracil prolonge de 2,1 mois la survie globale des patients atteints d'un cancer gastrique ou d'un adénocarcinome de la JGO métastatique, lorsqu'elle est administrée en troisième intention de traitement ou plus, comparativement à un placebo. Ce gain est jugé d'ampleur modeste. Par ailleurs, le différentiel de patients en vie, estimé à 12 mois en faveur de l'association trifluridine/tipiracil, est jugé cliniquement important (21 % contre 13 %). Le bénéfice sur la survie globale est observé dans la plupart des sous-groupes prédéfinis et l'analyse multivariée a révélé qu'aucun facteur n'était prédictif de l'efficacité du traitement. Pour ce qui est de la survie sans progression, un gain d'ampleur marginale de 0,2 mois en faveur de l'association trifluridine/tipiracil est observé. Les courbes de Kaplan-Meier se séparent toutefois rapidement à partir de la première évaluation de suivi à environ huit semaines, laquelle correspond aux médianes observées. Ces dernières pourraient donc avoir été biaisées par le moment de la première évaluation. De plus, bien qu'un faible pourcentage de patients obtienne une réponse tumorale objective dans les deux groupes, le taux de contrôle de la maladie en faveur de l'association trifluridine/tipiracil est considéré comme cliniquement important. Selon les experts consultés, la stabilisation de la maladie est l'objectif principal à ce stade de la maladie plutôt que la réduction de la taille de la tumeur.

Quant à l'innocuité, des effets indésirables de grade 3 ou plus sont survenus chez 80 % des patients traités par l'association trifluridine/tipiracil, comparativement à 58 % de ceux ayant reçu le placebo. Les principaux avec l'association trifluridine/tipiracil, par rapport au placebo, sont principalement de nature hématologique : neutropénie (34 % [2 % de neutropénie fébrile] contre 0 %), anémie ou diminution de la concentration d'hémoglobine (19 % contre 8 %), et leucopénie (9 % contre 0 %). Environ 16 % des patients du groupe trifluridine/tipiracil ont dû recevoir un facteur stimulant les colonies de granulocytes (G-CSF) comparativement à 2 % de ceux du groupe placebo. Le pourcentage de patients pour qui une

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).

réduction de dose (11 % contre 1,2 %) ou un arrêt temporaire du traitement (48 % contre 21 %) a été requis est plus élevé dans le groupe recevant l'association trifluridine/tipiracil. Par contre, la fréquence des abandons en raison des effets indésirables est un peu plus faible dans ce groupe (13 % contre 17 %). L'INESSS considère que la toxicité de l'association trifluridine/tipiracil est acceptable, d'autant plus qu'une interruption temporaire, une réduction de la dose ou l'ajout d'un traitement de soutien permet d'en réduire la gravité et la fréquence.

Des analyses de qualité de vie, réalisées sur la population évaluable de l'étude TAGS, ont été appréciées (Taberero). Les questionnaires utilisés, soit le *Quality-of-Life Questionnaire Core module 30* (QLQ-C30) et le *QLQ – Stomach Cancer Module* (STO22) de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (OERTC), sont des outils validés. Notons qu'environ 84 % des sujets évaluables ont rempli les questionnaires à chacune des évaluations; ce pourcentage correspond toutefois à 10 % de la cohorte totale au cycle 3, ce qui limite la portée des résultats. Il ressort notamment de ces analyses une absence de différence cliniquement significative quant à la variation du score de santé global des questionnaires QLQ-C30 et QLQ-STO22 ainsi que de ceux de la plupart de leurs sous-échelles, par rapport aux valeurs initiales, dans les deux groupes, à chacune des évaluations. De plus, aucune différence cliniquement significative concernant la qualité de vie n'a été mise en évidence entre les groupes. Bien que plusieurs limites aient été relevées dans cette analyse et que les résultats soient incertains, l'INESSS est d'avis que l'association trifluridine/tipiracil ne semble pas avoir d'effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients.

Perspective du clinicien

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

Les cliniciens font remarquer que les patients atteints d'un cancer gastrique et qui rechutent après un traitement de deuxième intention pour la maladie avancée ont peu d'options thérapeutiques. Des monochimiothérapies peuvent être tentées, mais aucune d'entre elles n'a démontré un avantage sur la survie des patients dans les essais cliniques.

Les cliniciens reconnaissent que le gain de survie globale de 2,1 mois démontré dans l'étude TAGS est modeste, mais ils le jugent cliniquement significatif étant donné que le cancer gastrique est agressif et que l'espérance de vie de ces patients est inférieure à 6 mois. De plus, il s'agit de la première étude démontrant un effet clinique à ce stade de la maladie. Ils mentionnent que l'association ramucirumab/paclitaxel procure également un gain d'environ deux mois, par rapport au paclitaxel, en deuxième intention de traitement (RAINBOW, Wilke 2014). Bien que les taux de réponse soient très faibles, la stabilisation de la maladie est le principal objectif en troisième intention de traitement plutôt que la réduction de la taille de la tumeur. À cet égard, le taux de contrôle de la maladie, en faveur de l'association trifluridine/tipiracil, est jugé cliniquement significatif par ces cliniciens. Ils font remarquer que prolonger quelque peu la vie est important, dans la mesure où le traitement offert aux patients a une toxicité acceptable et qu'il ne détériore pas leur qualité de vie. Ils font ressortir que les effets indésirables de ce médicament étant surtout d'ordre hématologique, ils affectent peu la qualité de vie des patients. Selon eux, l'association trifluridine/tipiracil remplit donc ces deux conditions.

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 cliniciens soulignent également que peu de patients pourront recevoir ce traitement, car la majorité est en mauvais état de santé général (ECOG de 2 ou plus) à ce stade de la maladie et reçoit les meilleurs soins de soutien. Toutefois, selon eux, les patients qui ont conservé un bon état de santé souhaiteront pour la plupart recevoir l'association trifluridine/tipiracil.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation de l'association trifluridine/tipiracil, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patient ou de groupe de patients.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique de l'association trifluridine/tipiracil est démontrée pour le traitement de troisième intention ou plus du cancer gastrique ou de l'adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne (JGO) métastatique.

Motifs de la position majoritaire

- Les résultats de l'étude TAGS, de bonne qualité méthodologique, permettent de reconnaître les bénéfices cliniques de l'association trifluridine/tipiracil.
- Bien que l'ampleur du gain de survie globale de 2,1 mois en faveur de l'association trifluridine/tipiracil semble modeste, elle est considérée comme cliniquement significative pour ces types de cancer qui sont très agressifs et de mauvais pronostic. À ce stade de la maladie, la survie des patients est de moins de six mois.
- L'ampleur du gain de survie sans progression de 0,2 mois en faveur de l'association trifluridine/tipiracil est marginale. Toutefois, les principaux objectifs des traitements palliatifs pour le cancer gastrique ou pour l'adénocarcinome de la JGO au stade métastatique sont de prolonger la survie des patients, d'atténuer leurs symptômes et de maintenir ou d'améliorer leur qualité de vie.
- Malgré un faible taux de réponse, l'association trifluridine/tipiracil permet de contrôler la maladie chez une proportion importante de patients comparativement au placebo.
- La toxicité de l'association trifluridine/tipiracil est jugée acceptable. La gravité des effets indésirables qu'elle provoque peut être réduite par une diminution de la dose ou par l'interruption temporaire du traitement.
- Bien que les résultats soient empreints d'incertitudes, l'association trifluridine/tipiracil ne semble pas avoir d'effet négatif significatif sur la qualité de vie des patients.
- L'association trifluridine/tipiracil constitue une nouvelle option thérapeutique à un stade de la maladie où aucun traitement avéré efficace n'est disponible. Par conséquent, cette thérapie répondrait à un besoin clinique important chez les patients en troisième intention de traitement ou plus.

Motifs de la position minoritaire

- L'ampleur du gain de survie globale par rapport au placebo est jugée non cliniquement significative.
- L'association trifluridine/tipiracil prolonge de façon marginale (0,2 mois) la survie sans progression des patients par rapport au placebo. L'ampleur de ce gain n'est pas jugée

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).

cliniquement significative.

- L'association trifluridine/tipiracil ne permet pas à une proportion plus importante de patients d'obtenir une réponse tumorale objective, comparativement au placebo.
- Le faible taux de réponse au questionnaire de qualité de vie aux cycles 2 et 3, combiné à des lacunes méthodologiques importantes, fait qu'il est difficile de tirer des conclusions sur ce paramètre d'évaluation.
- Le besoin de santé en troisième intention ou plus du cancer gastrique ou de l'adénocarcinome de la JGO est très important, mais les données examinées ne permettent pas de dire que l'association trifluridine/tipiracil répondrait à ce besoin.

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

Le prix de vente garanti d'un comprimé de trifluridine/tipiracil, 20 mg/8,19 mg ou 15 mg/6,14 mg, est de 76,25 \$. Le coût d'un cycle de traitement de 28 jours, à raison d'une dose biquotidienne de 35 mg/m² de trifluridine aux jours 1 à 5 et 8 à 12, est de 6 100 \$. Ce coût est calculé pour une personne ayant une surface corporelle de 1,85 m².

Du point de vue pharmacoeconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) de l'association trifluridine/tipiracil comparativement à celui des meilleurs soins de soutien, pour le traitement de troisième intention ou plus du cancer gastrique ou de la JGO métastatique. 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 sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude TAGS. Les données de survie sans progression et de survie globale sont extrapolées sur l'horizon temporel à partir de distributions paramétriques;
- intègre des valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie obtenues par le questionnaire *EuroQoL Group 5-Dimension* (EQ-5D) tirées de l'étude RAINBOW (Wilke) et utilisées dans l'analyse du National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2016) portant sur le ramucirumab en association avec le paclitaxel pour le traitement de deuxième intention du cancer gastrique métastatique;
- est réalisée selon une perspective sociétale dans laquelle sont notamment considérés les coûts d'acquisition des médicaments, des soins médicaux, de la prise en charge des effets indésirables, des soins de fin de vie ainsi que les pertes de productivité des patients en lien avec les soins médicaux.

Selon le fabricant, le RCUI de l'association trifluridine/tipiracil comparativement aux meilleurs soins de soutien s'établit à ■ \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné). Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, celui-ci pourrait varier de ■ à ■ \$/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 \$/QALY gagné et à 100 000 \$/QALY gagné est de ■ % et de ■ %, respectivement.

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, des éléments susceptibles d'avoir un impact sur l'estimation du RCUI ont été relevés et les modifications suivantes ont été apportées :

- **Survie globale :** Les courbes paramétriques (distribution log-logistic) retenues par le fabricant pour la survie globale semblent adéquates pour extrapoler à moyen terme les données de l'étude TAGS. Toutefois, selon l'avis d'experts consultés, elles surestiment la survie des patients à long terme. Une extrapolation alternative a donc été retenue (distribution log-normal), celle-ci faisant état d'une survie inférieure, et ce, autant dans le groupe trifluridine/tipiracil que dans celui des meilleurs soins de soutien.
- **Coût de traitement :** La surface corporelle retenue par le fabricant (1,74 m²) a été modifiée selon la valeur moyenne convenue par l'INESSS, soit 1,85 m². En effet, par souci de standardisation, cette valeur est retenue pour l'analyse principale lorsque la pathologie touche les hommes et les femmes. Cette modification affecte à la hausse les coûts de traitement de l'association trifluridine/tipiracil. Considérant le faible poids des patients atteints de cette pathologie à cette intention de traitement et de la surface corporelle rapportée dans l'étude clinique TAGS (1,74 m²), la borne inférieure de l'analyse de l'INESSS fait notamment état du RCUI en retenant cette valeur.
- **Ressources médicales :** Les ressources médicales liées à la gestion des effets indésirables ont été jugées surestimées par les experts consultés. En effet, étant donné l'état général des patients à ce stade avancé de la maladie, certains traitements et analyses ne seraient pas nécessairement administrés. Une analyse de sensibilité a donc été effectuée en retirant certains éléments, notamment les tests d'investigation approfondis à chaque occurrence de douleur abdominale ainsi que l'administration systématique de G-CSF en cas de leucopénie ou neutropénie.
- **Horizon temporel :** On s'attend à ce que très peu de patients en troisième intention de traitement soient encore en vie après trois ans. Un horizon plus court (5 ans) a été exploré en analyse de sensibilité.

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 trifluridine/tipiracil aux meilleurs soins de soutien pour le traitement de troisième intention ou plus du cancer gastrique ou de l'adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne métastatique

Perspective sociétale	Δ AVG	Δ QALY	Δ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DU FABRICANT				
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES ^a				
1. Survie globale	0,19	0,13	21 034	165 220
2. Coût de traitement	0,19	0,13	21 759	169 429
3. Ressources médicales	0,19	0,13	19 832	154 822
4. Horizon temporel	0,18	0,12	20 385	167 084
SCÉNARIO DE BASE				
1+2	0,19	0,13	22 014	172 135 ^b
BORNE INFÉRIEURE				
1+3	0,19	0,13	20 161	157 989
BORNE SUPÉRIEURE				
1+2+4	0,18	0,12	21 754	179 493
ANALYSES DE SENSIBILITÉS PROBABILISTES	La probabilité est de 0 % qu'il soit \leq 100 000 \$/QALY gagné.			

Δ AVG : Différence d'années de vie gagnées; Δ Coût : Différence de coût; Δ QALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; 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 faible sur les résultats : le RCUI, selon une perspective MSSS, est de 159 585 \$/QALY gagné.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le RCUI serait de 172 135 \$/QALY gagné. Selon les analyses de sensibilité effectuées, il pourrait varier de 157 989 à 179 493 \$/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 100 000 \$/QALY gagné est de 0 %.

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

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire visant l'ajout d'une indication reconnue pour le paiement de l'association trifluridine/tipiracil pour le traitement des patients atteints du cancer gastrique ou de la JGO métastatique. 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 annuel de cas de cancer au Québec ^a	Estomac : ■ Œsophage : s. o.	Estomac : 1 070 Œsophage : 500
Proportion de ces cancers au stade métastatique	Estomac : ■ % (y compris le stade avancé) Œsophage : ■	Estomac : 48 % ^b Œsophage : 44 % ^b
Proportion de cancer de la JGO parmi les cas de cancer de l'œsophage	■	60 %
Proportion de patients qui ont reçu au moins deux traitements antérieurs et qui sont admissibles à un traitement de troisième intention	■ %	22,5 %
Proportion de patients en bon état de santé général	■	25 %
Proportion de patients couverts par le régime public d'assurance médicaments	■ %	64 %
Nombre de patients admissibles au traitement (sur 3 ans)	■, ■ et ■	24, 24 et 24
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de l'association trifluridine/tipiracil (sur 3 ans)	■ %, ■ % et ■ %	80 %, 85 % et 90 %
Provenance de parts de marché	Meilleurs soins de soutien	Meilleurs soins de soutien
COÛT DE TRAITEMENT		
Coût moyen de traitement par patient avec l'association trifluridine/tipiracil	■ \$	20 758 \$

JGO : Jonction gastro-œsophagienne; s. o. : Sans objet.

a Le nombre annuel de cas a été estimé par le fabricant à partir de la prévalence canadienne sur 5 ans (2004 à 2009) et par l'INESSS selon le nombre de cas incidents au Québec en 2019 (Statistiques canadiennes sur le cancer 2019).

b Après répartition proportionnelle des stades inconnus (Statistiques canadiennes sur le cancer 2018).

Selon le fabricant, le traitement de ■ patients engendrerait un impact budgétaire net sur trois ans de ■ \$ sur le budget de la RAMQ.

Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Il a cependant modifié un ensemble de valeurs et celles qui ont le plus d'effet sur les résultats sont les suivantes :

- Nombre annuel de cas de cancer au Québec : Le nombre annuel de cas a été estimé par le fabricant à partir de la prévalence canadienne sur 5 ans (2004 à 2009). L'INESSS retient plutôt le nombre de cas incidents estimés au Québec en 2019 (Statistiques canadiennes sur le cancer 2019). De plus, il a inclus les cas de cancer de l'œsophage, dont environ 60 % seraient au niveau de la JGO, selon l'avis d'experts. Ces modifications augmentent le nombre de patients inclus dans l'analyse.
- Proportion de patients en bon état de santé général : L'INESSS a circonscrit la population de l'analyse aux patients dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1, afin de correspondre à l'indication reconnue proposée pour le paiement. La proportion retenue provient de l'avis d'experts cliniciens consultés. Cette modification diminue le nombre de patients admissibles au traitement.

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

- Parts de marché de l'association trifluridine/tipiracil : Elles ont été rehaussées, compte tenu du fait que les patients auraient un bon statut de performance et de l'absence de traitement reconnu à cette intention de traitement. Cette modification augmente les résultats de l'impact budgétaire.
- Coût moyen de traitement par patient avec l'association trifluridine/tipiracil : Pour estimer ce coût, le fabricant se base sur la médiane de la survie sans progression (2 mois) telle que rapportée dans l'étude TAGS. Par souci de concordance, l'INESSS préfère estimer ce coût à partir de la durée moyenne de survie sans progression provenant de l'analyse pharmacoéconomique (approximativement 3,5 mois), et ce, calculé pour une surface corporelle moyenne de 1,85 m². Cela correspond mieux à la durée moyenne de traitement (12,1 semaines) rapportée dans l'étude TAGS. Cette modification augmente l'impact budgétaire.

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue à Lonsurf^{MC} sur la Liste des médicaments pour le traitement de troisième intention ou plus du cancer gastrique ou de l'adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne métastatique (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	415 160 \$	435 918 \$	456 676 \$	1 307 754 \$
Nombre de personnes	20	21	22	63
IMPACT NET^b				
RAMQ	426 407 \$	447 727 \$	469 047 \$	1 343 181 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^c			767 885 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^d			2 174 673 \$

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

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

c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction des prises de parts de marché de 25 % de l'association trifluridine/tipiracil (60, 63, 75 et 67,5 %) et d'un coût moyen de traitement plus faible basé sur une surface corporelle de 1,74 m² (15 568 \$).

d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une proportion supérieure de patients assurés par la RAMQ (80 %) ainsi que d'une proportion supérieure (33 %) de patients en bon état de santé général (ECOG de 0 ou 1).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 1,3 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'ajout de cette indication à l'association trifluridine/tipiracil. Il est présumé que 63 patients seraient traités sur cette période.

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

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'ajouter une indication reconnue à l'association trifluridine/tipiracil sur les listes des médicaments pour le traitement de troisième intention ou plus du cancer gastrique ou de l'adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne (JGO) métastatique, 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

- Un gain de survie globale d'ampleur cliniquement significative a été observé par rapport au placebo.
- L'association trifluridine/tipiracil permet de contrôler la maladie chez un pourcentage important de patients par rapport au placebo.
- La toxicité de l'association trifluridine/tipiracil est acceptable et elle n'altérerait pas la qualité de vie des patients par rapport au placebo.
- L'association trifluridine/tipiracil est une nouvelle option thérapeutique qui pourrait répondre à un besoin de santé important chez les patients atteints d'un cancer gastrique ou d'un adénocarcinome de la JGO métastatique à un stade de la maladie où aucun traitement avéré efficace n'est disponible.
- Comparativement aux meilleurs soins de soutien, le ratio coût-utilité incrémental de l'association trifluridine/tipiracil est estimé à 172 135 \$/QALY gagné. Il est jugé trop élevé; ce médicament est donc non efficient.
- L'ajout d'une indication reconnue engendrerait des coûts supplémentaires de 1,3 M\$ sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de l'association trifluridine/tipiracil pour le traitement du cancer gastrique ou de l'adénocarcinome de la JGO métastatique constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son usage était encadré par une indication reconnue et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

À partir des analyses soumises, chaque baisse de 1 % du prix de l'association trifluridine/tipiracil réduit le RCUI d'environ 1 300 \$/QALY gagné et l'impact budgétaire net sur trois ans d'environ 13 400 \$.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bang YJ, Kim YW, Yang HK, et coll.** Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379(9813):315-21.
- **Biagioni A, Skalamera I, Peri S, et coll.** Update on gastric cancer treatments and gene therapies. *Cancer Metastasis Rev* 2019;38(3):537-48.
- **Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer.** Statistiques canadiennes sur le cancer 2018. Toronto (Ontario): Société canadienne du cancer; 2018.

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).

- **Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer.** Statistiques canadiennes sur le cancer 2019. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer; 2019.
- **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et coll.** New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;45:228-47.
- **European Medicines Agency (EMA).** CHMP extension of indication variation assessment report for trifluridine/tipiracil (Lonsurf). EMEA/H/C/003897/II/0012. 25 juillet 2019. Disponible à : <http://www.ema.europa.eu>.
- **Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, et coll.** Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol 2014;15(1):78-86.
- **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Ramucirumab for treating advanced gastric cancer or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma previously treated with chemotherapy (TA378). 27 janvier 2016. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ta378>
- **Shah MA.** Update on metastatic gastric and esophageal cancers. J Clin Oncol 2015;33(16):1760-9.
- **Shitara K, Doi T, Dvorkin M, et coll.** Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2018;19(11):1437-48.
- **Sym SJ, Hong J, Park J, et coll.** A randomized phase II study of biweekly irinotecan monotherapy or a combination of irinotecan plus 5-fluorouracil/leucovorin (mFOLFIRI) in patients with metastatic gastric adenocarcinoma refractory to or progressive after first-line chemotherapy. Cancer Chemother Pharmacol 2013;71(2):481-8.
- **Taberero J, Alsina M, Shitara K, et coll.** Health-related quality of life associated with trifluridine/tipiracil in heavily pretreated metastatic gastric cancer: results from TAGS. Gastric Cancer 2020 Mar 4.
- **Thuss-Patience PC, Kretschmar A, Bichev D, et coll.** Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer--a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). Eur J Cancer 2011;47(15):2306-14.
- **Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et coll.** Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2014;15:1224-35.

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).