

## **BAVENCIO<sup>MC</sup>**

### ***Carcinome urothélial***

#### **Avis transmis au ministre en février 2021**

**Marque de commerce :** Bavencio

**Dénomination commune :** Avelumab

**Fabricant :** Serono

**Forme :** Solution pour perfusion intraveineuse

**Teneur :** 20 mg/ml (10 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 Bavencio<sup>MC</sup> sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement d'entretien des patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique, si les conditions suivantes sont respectées.

##### **Conditions**

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

##### **Indication reconnue**

- ◆ en monothérapie, pour le traitement d'entretien du carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique, chez les personnes :
  - dont la maladie n'a pas progressé pendant ou après 4 à 6 cycles d'une chimiothérapie à base d'un sel de platine combiné à la gemcitabine;  
et
  - dont le traitement de chimiothérapie antérieur s'est terminé depuis au moins 4 semaines et au plus 10 semaines;  
et
  - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

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

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

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

## Évaluation

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

### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'avelumab est un anticorps IgG1 monoclonal entièrement humain dirigé contre le ligand du récepteur *Programmed Death 1* (PD-1), PD-L1. En ciblant le PD-L1, l'avelumab inhiberait l'interaction avec son récepteur et rétablirait l'activité des lymphocytes T ainsi que la réponse immunitaire. L'avelumab s'administre par voie intraveineuse (IV) et est notamment indiqué « pour le traitement d'entretien des patients atteints du carcinome urothélial (CU) non résécable localement avancé ou métastatique dont la maladie n'a pas progressé sous chimiothérapie d'induction à base de platine de première intention ». Il s'agit de la première évaluation de Bavencio<sup>MC</sup> par l'INESSS pour cette indication, évaluation ayant commencé avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada.

### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

#### Contexte de la maladie

Les cancers de la vessie représentent environ 90 % des carcinomes urothéliaux. Cependant, ce type de cancer peut aussi se développer dans les voies urinaires (Warren 2019). Le carcinome urothélial touche plus souvent les personnes âgées et les hommes. Le tabagisme, une prédisposition génétique, la radiothérapie pelvienne et l'exposition à certains carcinogènes sont des facteurs de risques connus. La Société canadienne du cancer estime qu'en 2020, 3 810 nouveaux cas de cancer de la vessie ont été diagnostiqués au Québec (12 200 au Canada) et que 660 décès ont été enregistrés (2 600 au Canada; Brenner 2020). Un mauvais état de santé générale des patients et la présence de métastases viscérales sont des facteurs de mauvais pronostics qui réduisent significativement leur survie. Pour les cancers non résécables ou métastatiques, le taux de survie à cinq ans est d'environ 5 % (Chism 2017).

Les traitements de première intention pour le carcinome urothélial non résécable, localement avancé ou métastatique, dépendent de l'admissibilité ou non à recevoir du cisplatine. Environ 50 % des patients ne sont pas admissibles au cisplatine en raison d'une insuffisance rénale (clairance à la créatinine inférieure à 60 ml/minute), un statut de performance selon l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)

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).

supérieur ou égal à 2, une insuffisance cardiaque (classe fonctionnelle de la *New York Heart Association* [NYHA] supérieure ou égale à 3), des neuropathies de grade 2 ou plus ainsi qu'une perte auditive de 25 décibels ou plus pour 2 fréquences contigües (Ghatallia 2020). Pour les patients admissibles à une chimiothérapie à base de cisplatine, le protocole de chimiothérapie cisplatine/gemcitabine est recommandé. Pour ceux qui ne peuvent le recevoir, la combinaison carboplatine/gemcitabine est la chimiothérapie à privilégier. Lorsque toutes les chimiothérapies à base d'un sel de platine sont contre-indiquées, la gemcitabine en monothérapie ou combinée au paclitaxel peut être considérée (Warren).

À la suite d'une chimiothérapie à base d'un sel de platine, l'immunothérapie est l'option privilégiée à la progression de la maladie, en raison de son profil d'innocuité favorable et d'un taux de réponse plus élevé que la chimiothérapie. En effet, dans l'étude KEYNOTE-045 (Bellmunt 2017), le pembrolizumab a montré un gain de survie de 2,9 mois comparativement à une chimiothérapie au choix de l'investigateur, et ce, sans égard au statut PD-L1. La gemcitabine, le paclitaxel ou le docetaxel en monothérapie demeurent aussi des options de traitement. La répétition d'une chimiothérapie à base d'un sel de platine est possible chez les patients dont la réponse initiale s'est maintenue plus de 6 mois.

Pour les patients ayant répondu après quatre à six cycles d'une chimiothérapie à base d'un sel de platine en première intention, la stratégie actuelle consiste à les surveiller activement tout en offrant les meilleurs soins de soutien. L'avelumab pourrait être utilisé comme traitement d'entretien en remplacement des meilleurs soins de soutien.

### **Besoin de santé**

Malgré une réponse à une chimiothérapie à base d'un sel de platine, un nombre significatif de patients verront leur cancer progresser. Il y a un besoin de santé pour des traitements permettant de prolonger la réponse obtenue avec le traitement de première intention. Ces traitements devraient prolonger la survie, avoir un profil d'innocuité acceptable et permettre de maintenir la qualité de vie des patients. Le carcinome urothélial touche particulièrement les personnes âgées ayant de nombreuses comorbidités; aussi les nouveaux traitements doivent-ils pouvoir être utilisés chez cette population fragile.

### **Analyse des données**

Parmi les données analysées, l'étude JAVELIN bladder 100 (Powles 2020) a été retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude JAVELIN bladder 100 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'avelumab en traitement d'entretien comparativement aux meilleurs soins de soutien chez les patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique. Les 700 adultes inclus devaient notamment avoir un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1 et ne pas avoir progressé après 4 à 6 cycles d'une chimiothérapie à base de gemcitabine combinée à un sel de platine (cisplatine ou carboplatine). Les sujets qui avaient des contre-indications à l'immunothérapie ainsi que ceux ayant reçu un traitement néoadjuvant ou adjuvant dans les 12 mois précédents étaient exclus.

La répartition aléatoire a été stratifiée selon la réponse à la chimiothérapie (réponse tumorale objective contre maladie stable) et le site de métastase à l'instauration de la chimiothérapie (viscérale contre non viscérale). L'avelumab, à la dose de 10 mg/kg, a été administré au jour 1 de chaque cycle de 14 jours. 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).
--

meilleurs soins de soutien visaient le soulagement des symptômes. Les traitements débutaient entre la quatrième et la dixième semaine suivant la fin de la chimiothérapie et se poursuivaient jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. La dose d'avelumab ne pouvait pas être modifiée, mais les perfusions pouvaient être espacées en présence d'effets indésirables. Le crossover n'était pas permis.

Les paramètres d'évaluation principaux sont la survie globale dans la population totale et la survie globale dans la population PD-L1 positive. Une analyse intermédiaire et une analyse finale étaient prévues pour la survie globale. Pour éviter le risque lié à la multiplicité des analyses et l'erreur de type I (alpha), le seuil de signification unilatéral pour l'analyse intermédiaire a été réparti entre les deux paramètres d'évaluation principaux, soit 0,005 pour la population totale et 0,002 pour la population PD-L1 positive. Les principaux résultats de l'analyse intermédiaire, obtenus sur la population en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant.

### Principaux paramètres d'efficacité de l'étude JAVELIN bladder 100 (Powles 2020)

Paramètre d'évaluation après un suivi médian de 19 mois	Avelumab	Meilleurs soins de soutien	RRI (IC95 %) Valeur p unilatérale
Survie globale Population totale <sup>a</sup>	21,4 mois	14,3 mois	0,69 (0,56 à 0,86) p = 0,0005 <sup>b</sup>
Survie globale Population PD-L1 positive <sup>c</sup>	Non atteinte	17,1 mois	0,56 (0,40 à 0,79) p = 0,0003 <sup>d</sup>

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; PD-L1 : *Programmed death ligand 1*; RRI : Rapport des risques instantanés.

a Chacun des groupes contient 350 patients.

b Seuil de signification unilatéral de 0,005.

c Le groupe avelumab comporte 189 patients et le groupe des meilleurs soins de soutien comporte 169 patients.

d Seuil de signification unilatéral de 0,002.

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 important de sujets. Il y a peu de patients perdus de vue au suivi. La répartition aléatoire a été stratifiée selon des éléments jugés pertinents. Une stratification basée sur le PD-L1 aurait cependant contribué à diminuer le biais de confusion.
- 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 le biais de détection.
- Les déviations majeures au protocole sont nombreuses, mais ne semblent pas favoriser un groupe au détriment de l'autre.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont jugés adéquats.
- Les caractéristiques de base des patients sont bien réparties entre les groupes. Pour la population totale, les patients sont d'un âge médian de 68 à 69 ans, 77,3 % sont des hommes, 67,1 % sont d'origine caucasienne, 60,6 % ont un statut de performance de 0 selon l'ECOG, 54,6 % ont des métastases viscérales et 51,1 % sont positifs pour le PD-L1.
- Selon les experts, la population étudiée est somme toute représentative de celle traitée au Québec à ce stade 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).

- En pratique clinique, les imageries sont réalisées toutes les 12 semaines, plutôt que toutes les 8 semaines, ce qui pourrait retarder la détection d'une progression.
- Les meilleurs soins de soutien sont un comparateur pertinent puisqu'ils sont le standard de soins à ce stade de la maladie.
- Parmi les paramètres d'évaluation principaux, la survie globale constitue le paramètre d'importance clinique reconnu et pertinent dans le contexte du traitement du carcinome urothélial.

Après un suivi médian de 19 mois, un gain de survie globale de 7,1 mois, jugé cliniquement important, est observé avec l'avelumab comparativement aux meilleurs soins de soutien dans la population totale. Le taux de survie à 12 mois est de 71,3 % dans le groupe avelumab et de 58,4 % avec les meilleurs soins de soutien. Dans la population PD-L1 positive, la quantification du bénéfice de survie ne peut être évaluée en raison de l'imaturité des données dans le groupe avelumab. Toutefois, la diminution du risque de décès de 44 % est jugée cliniquement significative, de même que la différence entre les groupes en ce qui concerne le taux de survie à 12 mois (79,1 % contre 60,4 %). Dans la population totale, un traitement subséquent a été administré à 42,3 % des patients du groupe avelumab comparativement à 61,7 % des patients du groupe des meilleurs soins de soutien; il s'agit d'un inhibiteur du PD1 ou du PD-L1 (6,3 % contre 43,7 %), d'un inhibiteur du récepteur du facteur de croissance des fibroblastes (2,6 % contre 2,3 %) et d'autres thérapies (40,0 % contre 34,0 %). Une plus grande proportion de patients recevant un traitement subséquent dans le groupe des meilleurs soins de soutien désavantage le traitement à l'étude. Des résultats similaires sont observés dans la population PD-L1 positive.

Les analyses de sous-groupes montrent que l'avelumab semble d'efficacité similaire chez les patients ayant reçu de la gemcitabine combinée au cisplatine ou au carboplatine comme chimiothérapie de première intention. Dans la population PD-L1 négative, l'avelumab ne se différencie pas des meilleurs soins de soutien (rapport des risques instantanés [RRI] de 0,85; intervalle de confiance à 95 % [IC95 %] de 0,62 à 1,18). Les courbes de Kaplan-Meier ne respectent pas la proportionnalité des risques. Le RRI est donc ininterprétable. Toutefois, cette population semble aussi avoir un moins bon pronostic que la population PD-L1 positive, notamment en raison d'une proportion plus grande de patients ayant des métastases viscérales et ayant reçu du carboplatine. De plus, la médiane de survie globale dans le groupe des meilleurs soins de soutien est de 17,1 mois dans la population PD-L1 positive comparativement à 13,7 mois dans la population PD-L1 négative, soit un écart de 3,4 mois chez des patients ne recevant pas de traitement actif. Ces résultats sont cependant de nature exploratoire.

Pour la population totale, la survie médiane sans progression est de 3,7 mois dans le groupe avelumab et de 2,0 mois dans le groupe des meilleurs soins de soutien (RRI 0,62; IC95 % 0,52 à 0,75) alors qu'elle est de 5,7 mois et 2,1 mois, respectivement, dans la population PD-L1 positive (RRI 0,56; IC95 % 0,43 à 0,73).

En ce qui a trait à l'innocuité, 77,3 % des patients du groupe avelumab ont eu des effets indésirables liés au traitement, comparativement à 1,2 % dans le groupe des meilleurs soins de soutien, dont 16,6 % et 0 %, respectivement, étaient de grade 3 ou plus. Les principaux effets indésirables de tous grades liés au traitement par l'avelumab sont le prurit (13,7 %), l'hypothyroïdie (10,5 %), la diarrhée (10,2 %) et les réactions à la perfusion (10,2 %). Des effets indésirables sérieux liés au traitement sont survenus chez 9,0 % des patients recevant l'avelumab, comparativement à aucun patient recevant les meilleurs soins

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

de soutien. Dans le groupe avelumab, 29,4 % des patients ont eu un effet indésirable immun, dont 7,0 % étaient de grade 3. L'effet immun le plus fréquent a été les désordres de la thyroïde (12,2 %). Des effets indésirables ont mené à l'interruption temporaire de l'avelumab ou à son arrêt chez respectivement 40,7 % et 11,9 % des patients. Il y a eu deux décès associés à la toxicité de l'avelumab. Bien qu'il y ait plus d'effets indésirables observés dans le groupe avelumab, son profil d'innocuité est jugé acceptable.

Pour ce qui est de la qualité de vie dans la population totale, le taux de complétion du *Functional Assessment of Cancer Therapy-Bladder Symptom Index* -18 items (FBISI-18) est de plus de 90 % pour la première année. Toutefois, ces analyses n'ayant pas été soumises au contrôle relatif à la multiplicité, elles sont considérées comme exploratoires. La différence cliniquement importante n'a pas été établie pour ce questionnaire. Le délai médian de détérioration de la qualité de vie, définie comme une augmentation de trois points ou plus par rapport à la valeur initiale du FBISI-18 *Disease related symptoms physical subscale* (FBISI-18-DRS-P) pour deux évaluations consécutives, n'est pas atteint pour l'avelumab et il est de 13,8 mois pour les meilleurs soins de soutien (RRI 1,26; IC95 % 0,901 à 1,768). L'administration de l'avelumab en traitement d'entretien ne semble donc pas détériorer la qualité de vie des patients.

### **Perspective du patient**

Pendant l'évaluation, l'INESSS a reçu une lettre de Cancer de la vessie Canada.

Les résultats d'un sondage mené auprès de 45 patients atteints d'un carcinome urothélial de stade II ou plus et de 3 soignants sont présentés dans la lettre. De ceux-ci, 34 patients sont canadiens, 20 patients ont un diagnostic de carcinome urothélial localement avancé ou métastatique et 2 patients ont reçu de l'avelumab. Les principaux effets indésirables rapportés des traitements du carcinome urothélial sont la fatigue, la perte d'appétit, les nausées et la diminution du nombre de cellules sanguines. Ces effets indésirables ne sont pas spécifiques à l'avelumab, mais permettent de comprendre l'impact de la maladie sur la vie des patients. Chez les patients ayant reçu de l'avelumab, la qualité de vie s'est améliorée ou maintenue au cours des six premiers mois du traitement. Les effets indésirables ressentis par les deux patients ayant reçu de l'avelumab sont la fatigue et le manque d'énergie.

Quelques patients ont mentionné éprouver des difficultés financières associées à la maladie et à son traitement, ainsi qu'à la perte de revenus d'emploi. Les patients atteints d'un carcinome urothélial désirent avoir accès à des traitements qui permettent de contrôler la maladie, d'éviter les récurrences et de maintenir la qualité de vie.

### **Perspective du clinicien**

Au cours de l'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de clinicien. Les éléments mentionnés proviennent des cliniciens consultés par l'INESSS.

La chimiothérapie à base d'un sel de platine combiné à la gemcitabine est le traitement standard en première intention au Québec. Il n'y a actuellement pas de traitement d'entretien offert. Les patients sont suivis jusqu'à la progression de la maladie, puis le traitement de deuxième intention est déterminé selon l'état fonctionnel du patient lors de la progression.

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'avelumab en traitement d'entretien permet de prolonger la survie, comparativement aux meilleurs soins de soutien, lorsqu'il est administré aux patients dont la maladie n'a pas progressé à la suite de quatre à six cycles d'une chimiothérapie à base d'un sel de platine. En introduisant l'immunothérapie plus précocement dans l'algorithme de traitement, plus de patients pourraient y avoir accès. En effet, l'état de santé des patients n'aura pas le temps de se dégrader entre la fin de la chimiothérapie et le début de l'immunothérapie. Les patients dont la maladie progresse sous avelumab en traitement d'entretien recevront une chimiothérapie comme traitement de deuxième intention, puisqu'il n'y a aucun avantage à donner un autre anti-PD-L1 ou anti-PD1.

Les effets indésirables de l'avelumab sont similaires à ceux observés avec l'usage de l'immunothérapie dans d'autres types de cancer et peuvent être pris en charge. De plus, l'avelumab ne semble pas causer de détérioration de la qualité de vie des patients, ce qui est intéressant pour un traitement d'entretien.

#### **Délibération sur la valeur thérapeutique**

Les membres du CSEMI-CEPO ayant exercé leur droit de vote sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'avelumab est démontrée pour le traitement d'entretien du carcinome urothélial localement avancé non résecable ou métastatique.

#### **Motifs de la position unanime**

- Un gain de survie globale de 7,1 mois en faveur de l'avelumab est observé dans la population totale. Bien qu'il ne puisse être quantifié, étant donné que la médiane de survie n'est pas atteinte, un gain est aussi présent dans la population PD-L1 positive.
- L'effet demeure significatif bien qu'une plus grande proportion de patients du groupe des meilleurs soins de soutien aient reçu un anti-PD1 ou un anti-PD-L1 comme traitement subséquent, ce qui désavantage le traitement à l'étude.
- Dans la population PD-L1 négative, l'avelumab ne se différencie pas des meilleurs soins de soutien. La présence de facteurs de mauvais pronostic dans cette sous-population, soit la présence de métastases viscérales et un nombre moins élevé de patients recevant du cisplatine, peut y avoir contribué. Notons cependant que les données issues de cette sous-population sont de nature exploratoire.
- La survie médiane sans progression dans le groupe avelumab semble supérieure à celle du groupe des meilleurs soins de soutien, et ce, dans la population totale et PD-L1 positive.
- Il y a plus d'effets indésirables observés avec l'avelumab qu'avec les meilleurs soins de soutien. Cependant, ils sont similaires à ceux des autres immunothérapies et peuvent être pris en charge. Le profil d'innocuité de l'avelumab est jugé acceptable.
- L'avelumab permet de prolonger la survie sans détériorer la qualité de vie, ce qui répond à un besoin de santé.

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

Le prix soumis d'une fiole contenant 200 mg d'avelumab est de 1 325 \$. Le coût par période de 28 jours de traitement, à la dose recommandée de 10 mg/kg toutes les deux semaines, est de 10 600 \$. Ce coût est calculé pour une personne ayant un poids corporel de 76 kg et les pertes en médicaments sont considérées.

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'avelumab en association aux meilleurs soins de soutien comparativement aux meilleurs soins de soutien, pour le traitement d'entretien des patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé non résecable ou métastatique dont la maladie n'a pas progressé à la suite d'une chimiothérapie de première intention à base d'un sel de platine. Cette analyse :

- se base sur un modèle de survie cloisonnée à trois états de santé, soit la survie sans progression de la maladie, la survie après la progression de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 10 ans, ce qui représente un horizon à vie pour la très grande majorité des patients;
- s'appuie principalement sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude JAVELIN bladder 100. Les données de survie et de durée du traitement sont extrapolées sur l'horizon temporel à partir de distributions paramétriques;
- retient des valeurs d'utilité estimées à partir de données recueillies au moyen du questionnaire *EuroQoL 5-Dimension 3-Level* (EQ-5D-3L) administré aux sujets de l'étude JAVELIN bladder 100 en fonction de l'état de santé. Pour un même état de santé, aucune différence entre les traitements n'est supposée et aucun décrétement d'utilité n'est appliqué pour tenir compte des conséquences des effets indésirables;
- est réalisée selon la perspective sociétale, dans laquelle sont inclus notamment les coûts d'acquisition des médicaments et de leur administration, du suivi médical, de la prise en charge des effets indésirables, des traitements subséquents, des soins de fin de vie ainsi que des pertes de productivité des patients et de leurs proches aidants.

Le RCUI de l'avelumab du scénario de base du fabricant, selon l'approche probabiliste, est estimé en moyenne à ■ \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné) comparativement aux meilleurs soins de soutien. La probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 100 000 \$/QALY gagné est de ■ %. Selon une approche déterministe, son RCUI est estimé à ■ \$/QALY gagné. Les analyses de sensibilité déterministes effectuées démontrent que celui-ci pourrait varier de ■ à ■ \$/QALY gagné.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. En effet, la grande majorité des hypothèses ayant un impact significatif sur les résultats, notamment au regard de l'extrapolation de la survie sans progression et de la survie globale, ont été jugées appropriées. L'Institut a malgré tout relevé quelques éléments susceptibles d'affecter l'estimation du RCUI et il a apporté les modifications suivantes :

- Traitements subséquents : Considérant que les traitements subséquents reçus par les patients de l'étude JAVELIN bladder 100 lors de la progression de leur maladie ne sont pas totalement représentatifs du contexte canadien, le fabricant a retenu l'avis d'experts canadiens pour déterminer les hypothèses sur la fréquence d'utilisation. Seuls les pourcentages relatifs à l'utilisation du pembrolizumab dans le bras des meilleurs soins de soutien ont été retenus directement de l'étude pivot. En effet, ■ % des patients qui ont subi une progression et qui ont reçu un traitement subséquent ont été traités par le pembrolizumab. Les experts consultés par l'INESSS estiment que ce traitement est plus largement utilisé en pratique au Québec. L'analyse a donc été effectuée en rehaussant ce pourcentage pour atteindre la quasi-totalité (90 %). Cela s'explique par le fait que l'immunothérapie est l'option privilégiée lors de la progression de la maladie, étant donné son profil d'innocuité favorable et un taux de réponse plus élevé qu'avec la

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

chimiothérapie. De plus, les coûts des chimiothérapies (carboplatine, cisplatine, docetaxel, gemcitabine et paclitaxel) ont été ajustés à la baisse pour correspondre à ceux calculés à partir des prix en vigueur pour les hôpitaux québécois, à partir des données de vente des produits pharmaceutiques du *Canadian Drugstore & Hospital* d'IQVIA<sup>MC</sup>.

- Ressources médicales : Dans l'ensemble, les hypothèses du fabricant relatives à l'utilisation des suivis et ressources médicales en lien avec le traitement et la pathologie ont été jugées adéquates. Toutefois, il est jugé peu plausible que des ressources de soins palliatifs (prise en charge médicale et hospice) soient requises pour des patients avant la progression de la maladie. En effet, l'analyse du fabricant inclut ce type de ressources médicales pour les patients avant la progression, mais qui ne sont plus en traitement. Les suivis en soins palliatifs de ces patients ont donc été retirés.
- Durée du traitement : Le fabricant a intégré une règle d'arrêt pour le traitement à l'avelumab suivant une durée d'exposition de cinq ans. Étant donné que l'étude pivot et la monographie de produit ne mentionnent pas de durée maximale de traitement et qu'il n'existe pas de données sur une durée fixe de traitement, la règle d'arrêt a été retirée de l'analyse pour le scénario de base de l'INESSS. Cependant, son effet a été testé en analyse de sensibilité, considérant l'avis des experts, à savoir que les probabilités qu'un patient poursuive le traitement pendant cinq ans ou plus sont faibles. Dans tous les cas, les experts étaient d'accord sur le fait que plus de données sont nécessaires pour évaluer l'effet de l'arrêt de ce traitement malgré l'absence de progression ou d'une toxicité inacceptable.
- Survie globale : Sur la base d'avis d'experts et de validations de la documentation scientifique, les données extrapolées de survie globale retenues par le fabricant ont été jugées sommes toutes adéquates. Par concordance avec l'évaluation du pembrolizumab en carcinome urothélial non résecable ou métastatique ([INESSS 2018](#)), soit le traitement privilégié lors de la progression si le patient ne reçoit pas l'avelumab en traitement d'entretien, une extrapolation alternative des données de survie globale a aussi été explorée. Le choix de cette extrapolation alternative a comme objectif de rendre plus similaire l'effet des traitements subséquents, composés à 90 % du pembrolizumab dans le bras meilleurs soins de soutien, comparativement à ce qui a été attendu dans l'évaluation du pembrolizumab en traitement de deuxième intention. L'incidence de ce changement réduit légèrement les bénéfices incrémentaux à long terme en faveur de l'avelumab.

Une limite à l'analyse, concernant les valeurs d'utilité, a également été relevée. Celles-ci sont dérivées de l'étude pivot. Étant donné qu'il existe peu de documentation scientifique sur cette pathologie et, plus particulièrement, à ce stade de la maladie, la validation des valeurs utilisées a été limitée. De plus, les conséquences des effets indésirables de l'avelumab sur l'utilité ne sont pas intégrées dans l'analyse, alors que des effets sérieux liés au traitement sont survenus chez 9,0 % des patients recevant l'avelumab, comparativement à aucun patient recevant les meilleurs soins de soutien. Bien que l'effet de ces éléments n'ait pas pu être estimé sur les résultats, l'impact potentiel est 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).

**Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant l'avelumab en association avec les meilleurs soins de soutien par rapport aux meilleurs soins de soutien pour le traitement d'entretien du carcinome urothélial localement avancé non résecable et métastatique**

Perspective sociétale	$\Delta$ AVG	$\Delta$ QALY	$\Delta$ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
<b>FABRICANT</b>				
SCÉNARIO DU FABRICANT				
<b>INESSS</b>				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES <sup>a</sup>				
1. Traitements subséquents				
1a. Utilisation du pembrolizumab	0,70	0,57	149 367	262 529
1b. Coûts des chimiothérapies	0,70	0,57	159 731	280 721
2. Ressources médicales	0,72	0,58	161 311	276 986
3. Durée du traitement	0,67	0,55	172 605	313 697
4. Survie globale	0,65	0,53	153 716	288 252
SCÉNARIO DE BASE				
1ab+2+3	0,69	0,56	169 085	301 013 <sup>b</sup>
BORNE INFÉRIEURE				
1ab+2	0,68	0,55	135 730	246 141
BORNE SUPÉRIEURE				
1ab+2+3+4	0,64	0,52	165 000	314 993
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	La probabilité est de 0 % que le RCUI soit $\leq$ 100 000 \$/QALY gagné.			

$\Delta$ AVG : Différence d'années de vie gagnées;  $\Delta$ Coût : Différence de coût;  $\Delta$ 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 une faible incidence sur les résultats : le RCUI, selon une perspective MSSS, est de 294 700 \$/QALY gagné.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le RCUI le plus vraisemblable est estimé en moyenne à 301 013 \$/QALY gagné. Selon les analyses de sensibilité effectuées, il peut aller de 246 141 à 314 993 \$/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il 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)**

**Analyse d'impact budgétaire**

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement de l'avelumab pour le traitement d'entretien du carcinome urothélial localement avancé non résecable ou métastatique n'ayant pas progressé pendant ou après 4 à 6 cycles d'une chimiothérapie à base d'un sel de platine. Celle-ci repose principalement sur des données épidémiologiques et différents postulats provenant de la documentation scientifique ou 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
<b>POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT<sup>a</sup></b>		
Taux d'incidence du cancer de la vessie	32,86 cas par 100 000 personnes-années	s. o.
Nombre de cas incidents	s. o.	3 810 <sup>b</sup>
Nombre de cas prévalents sur 5 ans	s. o.	21 115 <sup>c</sup>
Répartition des stades du cancer de la vessie <sup>d</sup>	<i>In situ</i> % Localisé % Régional % Distant % Inconnu %	stade 0 54,4 % stade I 22,9 % stade II 8,0 % stade III 4,4 % stade IV 9,1 % Inconnu 1,2 %
Proportion de cas de stade localement avancé non résécable ou métastatique	█ %	9,2 %
Pourcentage de progression annuelle, vers un stade localement avancé ou métastatique, à partir d'un stade précoce ( <i>in situ</i> ou stade 0) localisé (fabricant) ou stades I, II et III (INESSS)	█ % █ %	2,0 % 6,7 %
Proportion de patients admissibles à un traitement systémique de première intention	█ %	65 %
Proportion de patients qui ont reçu une chimiothérapie à base d'un sel de platine en première intention	█ %	90 %
Proportion de patients stables ou répondant à une chimiothérapie à base d'un sel de platine	█ %	70 %
Proportion de patients couverts par le régime public d'assurance médicaments	█ %	100 % (établissements de santé)
Nombre de personnes admissibles (sur 3 ans) <sup>e</sup>	█, █ et █	215, 432 et 651
<b>MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS</b>		
Parts de marché de l'avelumab (sur 3 ans)	█, █ et █ %	90, 95 et 95 %
Provenance de ses parts de marché	Meilleurs soins de soutien	Meilleurs soins de soutien
<b>COÛT DES TRAITEMENTS (OU FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS)</b>		
Intégration des patients dans l'analyse	50 % en début d'année et 50 % au milieu de l'année	Intégration au milieu de l'année
Inclusion du coût des traitements subséquents	Oui	Oui
Coût moyen du traitement à l'avelumab par patient sur 3 ans	█ \$	138 873 \$
Coût moyen du traitement au pembrolizumab par patient sur 3 ans (traitement privilégié lors de la progression pour les patients recevant initialement les meilleurs soins de soutien)	█ \$	45 749 \$

s. o. : Sans objet.

a L'analyse du fabricant ainsi que celle de l'INESSS retiennent les données épidémiologiques du cancer de la vessie pour déterminer la population admissible au traitement du carcinome urothélial. Bien que les carcinomes urothéliaux ne soient pas tous des cancers de la vessie et qu'il y ait des carcinomes urothéliaux qui ne sont pas classifiés comme cancer de la vessie, les données épidémiologiques du cancer de la vessie ont été jugées une approximation adéquate.

b Selon les estimations pour 2020, rapportées dans Brenner (2020).

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).

- 
- c Selon les données rapportées pour 2009 dans les Statistiques canadiennes sur le cancer (2017) et le poids relatif du Québec dans le Canada estimé à 23 % selon les données d'estimations de la population de Statistique Canada.
- d Selon les données de 2011 à 2015 rapportées dans les Statistiques canadiennes sur le cancer (2018).
- e Les cas incidents d'une année sont considérés comme des cas prévalents de l'année suivante; ils s'additionnent donc d'une année à l'autre.
- 

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

Selon l'INESSS, les hypothèses utilisées par le fabricant pour définir la population admissible sont bien détaillées et pertinentes. Dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. L'INESSS a cependant apporté un ensemble de modifications et celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Proportion de cas de stade localement avancé non résécable ou métastatique : Pour étayer ce pourcentage, le fabricant s'est basé sur la répartition des stades du cancer de la vessie (Statistiques canadiennes sur le cancer 2018) et le système de stadification du programme américain *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER). Selon la transformation effectuée par le fabricant, le pourcentage a été jugé inadéquat, car il inclut des cas de stades II et III qui ne sont pas admissibles au traitement. L'INESSS a plutôt retenu les stades anatomiques du système TNM de la 7<sup>e</sup> édition du classement de l'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC), tel qu'utilisé dans l'étude JAVELIN bladder 100 et dans les Statistiques canadiennes sur le cancer (2018). Selon l'AJCC, seulement les stades IV sont estimés correspondre aux critères d'inclusion de l'étude JAVELIN bladder 100, soit « localement avancé non résécable ou métastatique ». Bien que cette édition du classement ne soit plus utilisée, les patients admissibles sont considérés comme étant les mêmes. Dans l'analyse de l'INESSS, cette proportion est estimée à 9,2 %, après répartition proportionnelle des stades inconnus. Cette modification a une tendance à diminuer le nombre de patients admissibles.
- Proportion de patients stables ou répondant à une chimiothérapie à base d'un sel de platine : Sur la base de l'avis des experts consultés, d'évaluations antérieures de l'INESSS ainsi que de la documentation scientifique, le pourcentage retenu par le fabricant a été jugé surestimé. Cette proportion a donc été revue à la baisse.
- Proportion de patients couverts par le régime public d'assurance médicaments : Le fabricant ne considère pas que tous les patients sont couverts par l'assurance médicaments pour recevoir l'avelumab. Or, comme ce dernier est administré dans les établissements de santé, l'ensemble de la population québécoise est plutôt considéré par l'INESSS, ce qui augmente le nombre de personnes admissibles.
- Coût moyen du traitement à l'avelumab par patient sur 3 ans : Le coût de traitement retenu par l'INESSS provient du coût, non actualisé, des trois premières années de son scénario de base de l'analyse pharmacoéconomique. Il est plus faible que celui du fabricant et s'explique principalement par le fait que l'INESSS n'intègre pas de marge de grossiste dans le coût d'acquisition de l'avelumab, puisqu'il se donne dans les établissements de santé, et qu'il calcule le coût pour une personne d'un poids corporel de 76 kg, ce qui donne 4 fioles par patient par dose toutes les deux semaines, en incluant les pertes. Cette modification diminue donc les résultats de l'impact budgétaire comparativement au 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).

**Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue à Bavencio<sup>MC</sup> sur la Liste des médicaments – Établissements pour le traitement d'entretien du carcinome urothélial localement avancé non résecable ou métastatique (INESSS)**

	An 1	An 2	An 3	Total
<b>IMPACT BRUT</b>				
Établissements	8 212 053 \$	20 178 099 \$	26 244 411 \$	54 634 563 \$
Nombre de personnes	194	269	311	608 <sup>a</sup>
<b>IMPACT NET</b>				
Établissements	4 037 671 \$	11 347 336 \$	16 832 533 \$	32 217 540 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles <sup>b</sup>			26 588 525 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés <sup>c</sup>			48 622 560 \$

- a Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse selon laquelle certains patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.
- b Les estimations sont réalisées en tenant compte des prises de parts de marché plus faibles pour l'avelumab (soit 70, 80 et 90 %) au cours des trois prochaines années.
- c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'un pourcentage plus élevé pour la progression annuelle vers un stade localement avancé ou métastatique, à partir d'un stade 0, I, II ou III (10 %). Cela aboutit à un nombre plus élevé de personnes admissibles sur 3 ans (324, 652 et 983).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts d'environ 32,2 M\$ viendraient s'ajouter au budget des établissements de santé dans les trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue à l'avelumab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle, en moyenne, 258 personnes recevraient un traitement chacune des années et que, au terme des 3 premières années, 608 patients auraient reçu l'avelumab.

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

L'ajout d'une indication reconnue à l'avelumab, dont le coût de traitement individuel est élevé, représente pour le système de santé québécois un coût d'opportunité annuel moyen estimé à environ 10,7 M\$ pour le traitement de 258 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 l'avelumab. Les établissements de santé ont l'obligation d'atteindre l'équilibre budgétaire. 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 à Bavencio<sup>MC</sup> – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 10,7 M\$**

Comparaison		
<b>Coûts en médicaments</b>		
Traitement d'entretien du carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique	41 625 \$ en coût additionnel moyen par patient	258 personnes
<b>Coûts en soins de santé</b>		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	83 \$/heure	129 388 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	74 736 \$/place	144 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 \$/lit	143 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	241 \$/jour	44 561 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 qui se sont prévalus de leur droit de vote sont unanimement d'avis d'ajouter une indication reconnue à l'avelumab sur la *Liste des médicaments – Établissements*, pour le traitement d'entretien du carcinome urothélial localement avancé non résécable ou 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, en faveur de l'avelumab comparativement aux meilleurs soins de soutien, est observé dans la population totale et la population PD-L1 positive.
- Le profil d'innocuité de l'avelumab est jugé acceptable et s'apparente à celui observé dans d'autres types de cancers.
- L'avelumab permet de prolonger la survie sans détériorer la qualité de vie, ce qui répond à un besoin de santé.
- Comparativement aux meilleurs soins de soutien, l'avelumab est jugé non efficient. Cela s'explique par son ratio coût-utilité incrémental élevé (301 013 \$/QALY gagné) ainsi qu'une probabilité nulle qu'il soit inférieur ou égal à 100 000 \$/QALY gagné.
- L'ajout d'une indication reconnue à l'avelumab engendrerait des coûts supplémentaires d'environ 32,2 M\$ sur le budget des établissements de santé au cours des trois premières années. De plus, en quantifiant l'incertitude entourant l'estimation de certains paramètres de l'analyse, ces coûts pourraient atteindre 48,6 M\$.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de l'avelumab pour le traitement d'entretien du carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique constitue une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation est encadrée par une indication de paiement et si 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).

participe à l'atténuation du fardeau économique.

#### INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- À partir des analyses de l'INESSS, chaque réduction de 1 % du prix de l'avelumab diminue le RCUI d'environ 3 000 \$/QALY gagné et l'impact budgétaire net sur trois ans de 545 644 \$.
- Les analyses économiques du présent avis reposent sur les prix soumis par les fabricants et ne tiennent pas compte d'ententes d'inscription confidentielles.
  - L'avelumab a fait l'objet d'une entente d'inscription pour une autre indication ([INESSS mai 2018](#)). Tout rabais ou ristourne qui s'appliquerait à ce produit, dans le cadre de l'indication faisant l'objet de cet avis, diminuerait son inefficience et réduirait son impact budgétaire.
  - Le pembrolizumab, considéré dans les analyses comme le traitement subséquent privilégié lors de la progression si le patient ne reçoit pas d'avelumab, a fait l'objet d'une entente d'inscription pour le carcinome urothélial ([INESSS mars 2018](#)). Un rabais ou une ristourne sur celui-ci augmenterait l'inefficience de l'avelumab et son impact budgétaire net.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et coll.** Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376(11):1015-26.
- **Brenner DR, Weir HK, Demers AA, et coll.** Projected estimates of cancer in Canada in 2020. *CMAJ* 2020;192:E199-205.
- **Chism DD.** Urothelial carcinoma of the bladder and the rise of immunotherapy. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15(10):1277-84.
- **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer.** Statistiques canadiennes sur le cancer 2017. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer; 2017.
- **Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer.** Statistiques canadiennes sur le cancer 2018. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer; 2018.
- **Ghatalia P, Plimack ER.** Integration of immunotherapy into the treatment of advanced urothelial carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2020;18(3):355-61.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.** Bavencio<sup>MC</sup> – Carcinome à cellules de Merkel métastatique. Québec. Qc: INESSS; mai 2018. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Juin\\_2018/Bavencio\\_2018\\_05.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2018/Bavencio_2018_05.pdf)
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.** Keytruda<sup>MC</sup> – Cancer urothélial. Québec. Qc: INESSS; mars 2020. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Avril\\_2018/Keytruda\\_2018\\_03.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Avril_2018/Keytruda_2018_03.pdf)
- **Powles T, Park SH, Voog E, et coll.** Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2020;383(13):1218-30.
- **Statistique Canada.** Tableau 17-10-0009-01 Estimations de la population, trimestrielles.
- **Warren M, Kolinsky M, Canil CM, et coll.** Canadian Urological Association/Genitourinary Medical Oncologists of Canada consensus statement: management of unresectable locally advanced and metastatic urothelial carcinoma. *Can Urol Assoc J* 2019;13(10):318-27.

*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).