

PADCEV^{MC}

Carcinome urothélial

Avis transmis au ministre en février 2022

Marque de commerce : Padcev

Dénomination commune : enfortumab védotine

Fabricant : Seagen

Forme : poudre pour perfusion intraveineuse

Teneurs : 20 mg et 30 mg

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Padcev^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique (CU la/m), si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue

- ◆ en monothérapie, pour le traitement du carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique, chez les personnes :
 - qui ont déjà reçu une chimiothérapie à base d'un sel de platine au stade avancé ou métastatique; si celle-ci a été administrée dans un contexte néoadjuvant ou adjuvant, la progression devait survenir dans les 12 mois suivant la dernière dose du sel de platine; et
 - dont le cancer a progressé pendant ou après l'administration d'un anticorps ciblant le PD-1 ou le PD-L1; et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

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

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

Évaluation

L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription ([CSEMI](#)). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens, experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les 5 aspects prévus par la Loi sur l'INESSS. Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences de l'inscription du médicament sur la liste sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé. Si la valeur thérapeutique n'est pas reconnue, l'INESSS n'évalue pas les autres aspects. Pour les médicaments oncologiques, le Comité de l'évolution de la pratique en oncologie ([CEPO](#)) participe à l'évaluation et à la délibération concernant la valeur thérapeutique. Ce comité est composé d'hématologues et d'oncologues médicaux, de chirurgiens, de radio-oncologues et de pharmaciens spécialisés en oncologie. L'appréciation de la valeur globale tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques, telles la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et autres experts, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'enfortumab védotine est un conjugué anticorps-médicament dirigé contre la nectine-4, protéine transmembranaire impliquée dans l'adhérence cellulaire et exprimée à la surface de la plupart des cellules urothéliales cancéreuses. Il est composé d'un anticorps monoclonal spécifique à la nectine-4 humaine, couplé, par l'intermédiaire d'un agent de liaison clivable, à un agent antimitotique perturbant les microtubules, le monométhyl auristatine E (MMAE). La liaison de l'enfortumab védotine aux cellules qui expriment la nectine-4 stimule l'internalisation et le clivage protéolytique de la MMAE conjuguée, perturbant ainsi les réseaux de microtubules et le cycle cellulaire avant d'induire l'apoptose sélective des cellules tumorales.

L'enfortumab védotine s'administre par voie intraveineuse et est indiqué « pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer urothélial localement avancé et inopérable ou métastatique ayant auparavant reçu une chimiothérapie à base de platine et une thérapie à base de l'inhibiteur du récepteur de mort cellulaire programmée 1 (PD-1) ou du ligand de mort cellulaire programmée 1 (PD-L1) ».

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la première évaluation de Padcev^{MC} par l'INESSS, laquelle a commencé avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada. Elle est réalisée dans le cadre d'un processus d'évaluation aligné avec Santé Canada et l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé. Notons que ce produit a été évalué par Santé Canada dans le cadre du projet [Orbis](#).

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

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer urothélial est une maladie relativement fréquente et grave. Environ 90 à 95 % sont des carcinomes urothéliaux et la plupart prennent naissance dans la vessie (90 %). Cependant, ils peuvent aussi se développer dans le bassinnet du rein (8 %) ou au niveau des uretères ou de l'urètre (2 %) (Spiess 2017, Warren 2019). En 2021, la Société canadienne du cancer a estimé qu'environ 3 860 nouveaux cas de cancer de la vessie ont été diagnostiqués au Québec et que 730 personnes en sont décédées. Le cancer de la vessie représente le 5^e cancer le plus fréquemment diagnostiqué au Canada (4^e chez l'homme et 12^e chez la femme) et la 8^e cause de décès par cancer (5^e chez l'homme et 11^e chez la femme).

Le tabagisme est le principal facteur de risque d'apparition d'un cancer urothélial, représentant près de 50 % des cas. Une prédisposition génétique, la radiothérapie pelvienne et l'exposition professionnelle ou environnementale à certains carcinogènes sont également des facteurs de risques connus (Babjuk 2021, Deininger 2021). Le cancer urothélial touche jusqu'à 4 fois plus souvent l'homme que la femme, et sa fréquence augmente avec l'âge. À cet égard, l'âge médian au diagnostic est d'environ 73 ans. Le taux de survie relative à 5 ans (tous stades confondus) est quant à lui de 77 %, mais il varie selon plusieurs facteurs, dont le stade de la maladie (NCI 2021). Un mauvais état de santé général des patients et la présence de métastases viscérales sont des facteurs de mauvais pronostic qui réduisent significativement la survie (NCI).

La majorité des carcinomes urothéliaux sont diagnostiqués à un stade relativement précoce, non invasif sur le plan musculaire (70 à 75 %) et sont efficacement traités par une chirurgie transurétrale, accompagnée ou non d'un traitement adjuvant intravésical. Une récurrence survient toutefois chez 60 à 70 % des patients et chez 30 à 50 % d'entre eux, la maladie évolue vers un stade localement avancé avec une atteinte musculaire, conduisant souvent à des métastases à distance (Yu 2017). De plus, jusqu'à 25 % des patients présentent d'emblée une maladie avancée et 5 %, une maladie métastatique. Le taux de survie à 5 ans pour la maladie avancée est de 30 à 40 %; celui-ci chute à 5 % en présence de métastases (Chism 2017).

Le traitement de première intention privilégié pour le CU la/m est une chimiothérapie associant le cisplatine et la gemcitabine. Le protocole ddMVAC (méthotrexate à dose intensifiée, vinblastine, doxorubicine et cisplatine) est également une option. Environ 50 % des personnes atteintes ne sont toutefois pas candidates à un traitement avec le cisplatine en raison d'une insuffisance rénale ou cardiaque, d'un statut de performance médiocre, d'un déficit auditif ou d'une neuropathie (Ghatalia 2020). Pour ces patients, la combinaison carboplatine/gemcitabine est recommandée. 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). Après l'usage d'un sel de platine, les immunothérapies ciblant le PD-1 ou le PD-L1 sont privilégiées puisqu'elles sont généralement peu toxiques et certaines ont démontré un avantage de survie par rapport aux thérapies usuelles (Belmont 2017, Powles 2020). En l'absence de progression de la maladie, un traitement d'entretien avec l'avelumab (Bavencio^{MC}), anti-PD-L1, peut être amorcé. Le pembrolizumab (Keytruda^{MC}), anti-PD-1, est, quant à lui, le traitement de choix lorsque la maladie progresse après la chimiothérapie à base d'un sel de platine. 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

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).

chez les patients dont la réponse initiale s'est maintenue plus de 6 mois. En 3^e intention, les options proposées sont principalement limitées à la gemcitabine et aux taxanes en monothérapie. Les meilleurs soins de soutien sont offerts aux patients ne pouvant ou ne voulant pas recevoir l'un de ces traitements.

Besoin de santé

Bien que les schémas thérapeutiques utilisés pour traiter le CU la/m aient évolué rapidement dans les dernières années, peu d'options s'offrent aux patients après l'échec d'une immunothérapie ciblant le PD-1 ou le PD-L1. Les chimiothérapies à base d'une taxane actuellement offertes ont une efficacité modeste à ce stade de la maladie et elles sont souvent trop agressives pour des patients âgés ou présentant des comorbidités. Il existe donc un besoin de traitements plus efficaces pouvant prolonger la vie des patients et maintenir leur qualité de vie, au profil de toxicité acceptable et au mode d'administration oral ou nécessitant moins de déplacements au centre hospitalier. Puisque le carcinome urothélial touche particulièrement des personnes âgées ayant de nombreuses comorbidités, les nouveaux traitements doivent pouvoir être utilisés chez cette population fragile.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude EV-301 (Powles 2021), complétée par des données de qualité de vie (Mamtani 2021), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude EV-301 est un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à devis ouvert, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'enfortumab védotine à celles d'une chimiothérapie (docetaxel, paclitaxel ou vinflunine) au choix de l'investigateur. Elle inclut 608 adultes atteints d'un CU la/m ayant progressé pendant ou après une immunothérapie ciblant le PD-1 ou le PD-L1. Les sujets devaient également avoir reçu une chimiothérapie à base d'un sel de platine. Si celle-ci était administrée dans un contexte néoadjuvant ou adjuvant, la récurrence devait survenir dans les 12 mois suivant la dernière dose de sel de platine. De plus, ils devaient présenter un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 ou 1 et ne pas avoir reçu plus d'une chimiothérapie pour traiter la maladie avancée.

La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon l'ECOG (0 ou 1), la région géographique (Europe de l'Ouest ou États-Unis ou reste du monde) et la présence de métastases hépatiques (oui ou non). L'enfortumab védotine a été administré selon une posologie de 1,25 mg/kg les jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours. Le docetaxel, le paclitaxel et la vinflunine étaient, quant à eux, administrés par voie intraveineuse, à raison d'une dose respective de 75 mg/m², de 175 mg/m² et de 320 mg/m² tous les 21 jours. Les traitements étaient cessés à la progression de la maladie ou à l'apparition d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs, leur administration pouvait être interrompue ou les doses pouvaient être réduites. Les patients recevant une chimiothérapie ne pouvaient obtenir l'enfortumab védotine à la progression de la maladie.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie globale. Une analyse intermédiaire de ce paramètre a été réalisée après le décès de 69 % des patients (301 événements). Le seuil de signification statistique pour cette analyse a été établi à 0,0068, avec la méthode d'O'Brien-Flemming. Si l'enfortumab védotine s'avérait supérieur aux chimiothérapies, une analyse hiérarchique des paramètres secondaires clés était prévue (survie sans progression, réponse tumorale objective, puis contrôle de la maladie). Le tableau qui suit présente les principaux résultats obtenus sur la population en intention de traiter, après un suivi médian de 11,1 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).

Principaux résultats d'efficacité de l'étude EV-901 (Powles 2021)

Paramètre d'efficacité ^{a,b}	Enfortumab Védotine (n = 301)	Chimiothérapies standards ^c (n = 307)	RRI (IC95 %) ou valeur p
Survie médiane globale	12,88 mois	8,97 mois	0,70 (0,56 à 0,89) p = 0,0014 ^d
Survie médiane sans progression	5,55 mois	3,71 mois	0,62 (0,51 à 0,75) p < 0,001 ^e
Réponse tumorale objective ^f	40,6 %	17,9 %	p < 0,001 ^e
Contrôle de la maladie ^g	71,9 %	53,4 %	p < 0,001 ^e
Survie globale à 12 mois ^h	51,5 %	39,2 %	nd
Durée médiane de la réponse	7,4 mois	8,1 mois	nd
Durée de la réponse ≥ 12 mois ^h	27,7 %	19,8 %	nd

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

a Résultats de l'analyse intermédiaire selon les investigateurs, après un suivi médian de 11,1 mois.

b Le paramètre principal ainsi que les paramètres secondaires ont été évalués selon l'ordre hiérarchique suivant : Survie globale, survie sans progression, réponse tumorale objective et contrôle de la maladie.

c Les chimiothérapies standards, au choix de l'investigateur, comprennent le docetaxel, le paclitaxel ou la vinflunine.

d Les résultats obtenus ont atteint le seuil de signification prédéfini de 0,0068 (test unilatéral), selon la méthode d'O'Brien-Fleming.

e Les résultats obtenus ont atteint le seuil de signification prédéfini de 0,025 (test unilatéral).

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

g Pourcentage de patients ayant une réponse complète, une réponse partielle ou une maladie stable, déterminée selon les critères d'évaluation RECIST v1.1 (Eisenhauer).

h Exprimé en pourcentage de patients.

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

- Cette étude est jugée de bonne qualité méthodologique malgré certaines limites.
- L'essai n'a pas été réalisé à l'insu des sujets, ni des investigateurs et les données n'ont pas été révisées par un comité indépendant. Toutefois, étant donné le caractère objectif du paramètre principal, le risque de biais de détection est jugé très faible. Les paramètres secondaires sont, quant à eux, subjectifs, et pourraient être influencés par ces limites. Il y a présence d'une incertitude quant à l'ampleur de leurs résultats.
- Un pourcentage plus élevé de sujets dans le groupe chimiothérapie (18,0 % contre 7,6 %) ont interrompu le traitement à leur demande (8,8 % contre 5,0 %) ou à celle des investigateurs (7,2 % contre 2,3 %) ou encore, pour une raison autre (2,0 % contre 0,3 %). Bien que le risque d'un biais d'attrition soit jugé faible, il ne peut être totalement écarté. Cet élément pourrait avoir favorisé le traitement à l'étude.
- L'étude comporte un nombre suffisant de sujets selon le calcul de la taille d'échantillonnage effectué au préalable, la répartition aléatoire a été réalisée adéquatement, la stratification effectuée comprend des éléments jugés pertinents, les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes et ils y ont été évalués de façon similaire. De plus, très peu de sujets ont été perdus au suivi et peu de déviations majeures du protocole ont été observées.
- Le paramètre d'évaluation principal est pertinent pour un traitement en oncologie.

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

- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation considérés comme cliniquement importants.

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

- Une chimiothérapie au choix de l'investigateur est jugée acceptable comme comparateur, car il n'existe pas un traitement de référence administré aux patients ayant reçu un sel de platine et une immunothérapie. Toutefois, seules les taxanes sont utilisées au Québec et constituent des comparateurs adéquats. La vinflunine n'est pas disponible en Amérique du Nord et son efficacité par rapport aux taxanes est inconnue. Les patients du groupe chimiothérapie ayant reçu de la vinflunine représentent 25 % de la cohorte. L'effet sur les résultats est incertain.
- Les caractéristiques initiales des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci, d'un âge médian de 68 ans, étaient majoritairement des hommes (77 %), fumeurs ou anciens fumeurs (65 %), avec un statut de performance selon l'ECOG de 1 (60 %). Environ 95 % étaient atteints d'un carcinome urothélial métastatique (95 %) localisé principalement dans la vessie ou l'urètre, 81 % présentaient une insuffisance rénale légère ou modérée et 80 %, des métastases viscérales. La plupart des patients avaient déjà reçu 1 (12 %) ou 2 (76 %) traitements systémiques, principalement une chimiothérapie à base de cisplatine (64 %) ou de carboplatine (25 %) et une immunothérapie ciblant le PD-1 (55 %) ou le PD-L1 (44 %), notamment le pembrolizumab (49 %), l'atézolizumab (29 %) et l'avelumab (5 %).
- Selon les cliniciens consultés, l'état de santé de la population étudiée est particulièrement bon pour ce stade de la maladie. Toutefois, il s'agit d'une population qui correspond somme toute à celle à laquelle un traitement de 3^e intention serait offert au Québec.

Les résultats de l'analyse intermédiaire démontrent que l'enfortumab védotine améliore de 3,9 mois la survie globale des patients atteints d'un CU Ia/m, ayant déjà reçu une chimiothérapie à base d'un sel de platine et une immunothérapie ciblant le PD-1/PD-L1, comparativement à une chimiothérapie standard au choix de l'investigateur. L'ampleur de ce gain est jugée cliniquement importante à ce stade de la maladie. Il correspond à une diminution de 30 % du risque de décès. Le bénéfice sur la survie globale est par ailleurs corroboré par les analyses de sensibilité réalisées et il est également observé dans presque tous les sous-groupes prédéfinis. À cet égard, le type de chimiothérapie administrée aux patients ne semble pas avoir influencé de façon significative les résultats de survie globale. Cependant, les analyses selon le sexe semblent indiquer que les femmes pourraient moins bénéficier de l'enfortumab védotine. Étant donné la nature exploratoire de ces analyses, aucune conclusion ne peut en être tirée, mais des études supplémentaires devraient être entreprises sur cette sous-population.

Les résultats montrent également que l'enfortumab védotine prolonge de 1,8 mois la survie sans progression, par rapport aux chimiothérapies. Bien que l'ampleur de ce gain soit jugée plutôt modeste, la diminution du risque de progression ou de décès (38 %) est importante et le pourcentage de patients sans progression à 12 mois semble à l'avantage de l'enfortumab védotine (22 % contre 8,3 %). Par ailleurs, un pourcentage jugé élevé de patients traités par l'enfortumab védotine a obtenu une réponse tumorale objective ou, du moins, un contrôle de la maladie, comparativement aux chimiothérapies standards. Notons que peu de réponses complètes (4,9 % contre 2,7 %) ont été observées, mais ce résultat est similaire à ceux des autres traitements administrés à ce stade de la maladie (Bersanelli 2020, Gomez de Liano Lista 2020, Gravis 2018). Enfin, même si la durée médiane de la réponse semble en

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).

défaveur de l'enfortumab védotine, 28 % des patients qui ont reçu ce traitement semblent encore avoir une réponse à 12 mois comparativement à 20 % chez ceux ayant reçu une chimiothérapie.

Des effets indésirables de tous grades sont survenus chez 98 % des patients sans égard au traitement reçu. Les principaux, dont la fréquence est plus élevée pour l'enfortumab védotine en comparaison aux chimiothérapies standards, sont notamment l'alopécie (45,3 % contre 36,4 %), les neuropathies périphériques (33,8 % contre 21,3 %), le prurit (32,1 % contre 4,5 %) et les éruptions cutanées maculopapulaires (16,2 % contre 1,7 %). Aucun effet indésirable de tous grades n'est survenu plus souvent avec les chimiothérapies. Les toxicités de grade 3 ou plus attribuables au traitement ont également été rapportées par un pourcentage similaire de patients dans les deux groupes (51,4 % contre 49,8 %). Les plus fréquemment observées avec l'enfortumab védotine sont les éruptions cutanées maculopapulaires (7,4 % contre 0 %) et l'hyperglycémie (3,7 % contre 0 %), tandis que l'anémie (6,1 % contre 13,4 %), la diminution de la numération des globules blancs (1,4 % contre 6,9 %) et les neutropénies fébriles (0,7 % contre 5,5 %) se retrouvent plus souvent dans le groupe comparateur. La fréquence des abandons en raison des effets indésirables (13,5 % contre 11,3 %) ainsi que le pourcentage de patients chez lesquels une réduction de la dose a été requise (32 % contre 28 %), sont de même ordre de grandeur dans les deux groupes. Par contre, l'enfortumab védotine a nécessité un arrêt temporaire du traitement chez un nombre beaucoup plus élevé de patients (51 % contre 19 %). Même s'il provoque des effets indésirables significatifs et fréquents, l'enfortumab védotine est acceptable sur le plan de la toxicité selon les experts consultés. La plupart des effets indésirables rapportés peuvent être pris en charge adéquatement notamment par une réduction de la dose ou un arrêt temporaire du traitement.

Une analyse de la qualité de vie a été réalisée sur la population évaluable de l'étude EV-301 (Mamtani). Le questionnaire utilisé, soit le *Quality-of-Life Questionnaire Core module 30* (QLQ-C30) de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (OERTC), est un outil validé. Notons qu'au moins 90 % des sujets évaluable ont rempli ce questionnaire au début de l'étude et qu'environ 70 % en moyenne l'ont rempli à chacune des évaluations par la suite. Il ressort notamment de cette analyse une absence de différence cliniquement significative entre les groupes quant à la variation moyenne du score de santé globale ainsi que du score de la plupart des sous-échelles du questionnaire QLQ-C30 à la semaine 12, par rapport aux valeurs initiales. Seuls les scores des sous-échelles de la douleur et de la perte d'appétit où une différence en faveur de l'enfortumab védotine et des chimiothérapies est respectivement observée. Ainsi, l'enfortumab védotine ne semble pas avoir d'effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients, comparativement aux chimiothérapies standards. La portée de ces résultats est cependant limitée en raison du devis ouvert de l'étude.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation de l'enfortumab védotine, l'INESSS a reçu une lettre de l'association Cancer de la vessie Canada. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de cette correspondance.

L'organisme rapporte les résultats d'un sondage mené en ligne entre le 27 mai et le 11 juin 2021, par courriel et dans les médias sociaux, les bulletins électroniques et d'autres plateformes, auprès de patients, de proches aidants et de médecins. La plupart des répondants provenaient du Canada. Les questions du sondage portaient sur l'expérience des patients tant avec leurs traitements actuels et

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

antérieurs, qu'avec l'enfortumab védotine. Il a permis de recueillir la rétroaction de 38 patients chez qui on a diagnostiqué un cancer de la vessie invasif sur le plan musculaire (stade II ou plus) et de 6 proches aidants. Le tiers des patients a déclaré vivre avec un cancer localement avancé ou métastatique, et deux tiers des proches aidants, de s'occuper d'une personne atteinte d'un cancer de ce stade. Environ 40 % des patients ont reçu une chimiothérapie à base d'un sel de platine; 44 % d'entre eux ont mentionné que le cancer n'avait pas progressé après ce traitement. Deux patients seulement ont été traités par l'enfortumab védotine. Le reste des patients (n = 36) ont pu décrire leur vécu avec le cancer de la vessie.

Bien que pour certains répondants le cancer de la vessie a eu des répercussions minimales sur leur vie quotidienne, la majorité témoigne que les problèmes liés à la continence ont grandement nuit à leur qualité de vie, notamment le besoin fréquent d'uriner et la perte de contrôle, la gestion de l'urostomie et des cathéters, ainsi que les infections répétitives des voies urinaires. La fatigue, le manque de sommeil, la perte de force et d'endurance, la douleur, les problèmes de mobilité et les problèmes de santé mentale (peur, stress, dépression, perte de confiance, évitement social) sont également mentionnés, sans oublier les impacts financiers liés aux coûts des fournitures médicales et à l'incapacité à travailler. La majorité des répondants sont d'ailleurs d'avis qu'il est important que les nouveaux traitements puissent améliorer leur qualité de vie et entraînent moins d'effets indésirables que ceux déjà existants. À cet égard, ils évoquent que les effets indésirables liés aux traitements reçus qui ont le plus altéré leur qualité de vie sont la constipation et la diarrhée, les nausées et les vomissements, les ulcères buccaux, l'anémie, la chute de cheveux ainsi que les pertes auditives et les acouphènes, auxquels s'ajoutent la fatigue, les neuropathies périphériques, les éruptions cutanées et l'incontinence. Les patients ont indiqué qu'un grand nombre de ces effets indésirables ont été difficiles à gérer. Ils rapportent que les incertitudes ressenties quant à l'avenir et à l'accessibilité aux nouveaux médicaments ou à un médecin en temps opportun engendrent également du stress, de l'inquiétude et de la dépression, sans compter les répercussions sur leur vie familiale. Par conséquent, ils témoignent d'un besoin de nouvelles thérapies permettant de maîtriser la maladie ou, du moins, de freiner ou de ralentir son évolution, de diminuer les symptômes associés (incontinence, douleur, manque d'énergie, infections, problèmes de santé mentale, incapacité sexuelle), d'améliorer leur qualité de vie, de réduire le nombre de chirurgies, et si possible, de prolonger leur vie.

Pour les 2 répondants qui ont reçu l'enfortumab védotine, le traitement est efficace et répond à leurs attentes. Ils ont évoqué comme avantages un schéma de traitement plus court et moins d'hospitalisations. Ils ont également rapporté qu'il provoquait moins d'effets indésirables et qu'il n'exerçait pas le même impact sur leur qualité de vie que leurs traitements antérieurs. À cet égard, ils font état d'un niveau d'énergie grandement amélioré par rapport à la fatigue extrême ressentie avec d'autres traitements. Ces patients plaident que l'enfortumab védotine a fait une énorme différence dans leur vie en leur permettant de « revivre » à nouveau et de reprendre leurs activités préférées.

Perspective du clinicien

Au cours de l'évaluation, nous avons reçu une lettre d'un groupe d'oncologues et d'urologues spécialisés en oncologie, associé à l'organisme Cancer de la vessie Canada. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de cette lettre ainsi que de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Le carcinome urothélial est un type de cancer qui a tendance à récidiver même lorsqu'il est détecté précocement et à progresser vers des stades plus avancés chez bon nombre de patients. Les cliniciens

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).
--

insistent sur le fait que les patients atteints d'un CU la/m ayant été exposés aux 2 principales classes de médicaments disponibles au Canada (chimiothérapie à base d'un sel de platine et immunothérapie) représentent un véritable défi, avec des avenues thérapeutiques relativement peu efficaces et plutôt toxiques (chimiothérapie à base d'une taxane), ce qui limite leur utilisation chez de nombreux patients. De plus, ceux qui ne peuvent recevoir un sel de platine en raison d'une condition médicale, de leur fragilité ou de leur âge ne se qualifient pas pour les thérapies ultérieures puisque ces dernières commandent l'usage antérieur d'une platine. Ils soulignent également que le traitement ciblant le récepteur du facteur de croissance des fibroblastes (*Fibroblast Growth Factor receptors*, FGFR) n'est pas remboursé au Québec. Aussi, il est nécessaire de trouver d'autres traitements.

Les cliniciens jugent que les résultats de l'étude EV-301 démontrent que l'enfortumab védotine permet de prolonger la vie des patients de façon importante et cliniquement significative, par rapport aux chimiothérapies standards. Certains qualifient même l'ampleur de l'effet de substantielle à ce stade de la maladie où la survie des patients est souvent inférieure à 1 an. Bien que la durée de la réponse semble légèrement moins longue avec l'enfortumab védotine qu'avec les chimiothérapies, les cliniciens estiment que ce résultat est contrebalancé par le fait qu'il permettra à 2 fois plus de patients d'obtenir un tel bénéfice, ce qu'ils jugent très important. Sans trouver d'explications satisfaisantes, ils sont par contre d'avis que des études supplémentaires pourraient s'avérer nécessaires afin de confirmer son efficacité chez les femmes puisque des bénéfices moindres ont été observés dans cette population. La chimiothérapie à base d'une taxane étant le traitement standard, l'obtention d'une efficacité incrémentale est, selon eux, importante, mais elle n'est pas essentielle. Malgré des effets indésirables graves, les cliniciens considèrent que la toxicité de l'enfortumab védotine est somme toute acceptable et qu'elle n'est pas plus importante que celle associée aux chimiothérapies à base d'une taxane. Certains font état que les neuropathies périphériques sont l'effet indésirable le plus invalidant qu'ils ont observé avec ce traitement et que ces dernières sont souvent difficiles à maîtriser en raison d'une toxicité cumulative et elles forcent souvent l'arrêt du traitement, ou du moins, la réduction de la dose. Ils considèrent tous que ce traitement constitue une nouvelle option thérapeutique ayant un profil de toxicité différent de celui des chimiothérapies standards. Ils estiment qu'il deviendra la norme en 3^e intention d'un cancer de si mauvais pronostic.

Selon eux, puisque la presque totalité des cancers urothéliaux exprime la protéine nectine-4, aucun biomarqueur n'aura à être détecté et le médicament pourra être offert à tous en 3^e intention, repoussant ainsi les taxanes en 4^e intention ou plus.

Comme il en a été fait mention, l'absence de traitement chez les patients ne pouvant recevoir de chimiothérapie à base d'un sel de platine a été relevée. Les cliniciens font état d'un accès très difficile au pembrolizumab pour les patients qui ne sont pas admissibles à un sel de platine puisque la mention de contre-indications ou d'intolérance grave n'est pas inscrite dans le critère de cette immunothérapie. Étant donné la paucité des traitements disponibles pour ces patients et leur manque d'efficacité, plusieurs sont d'avis que ces patients pourraient bénéficier de l'enfortumab védotine et que le critère devrait en faire état en introduisant la notion d'une contre-indication ou d'une intolérance grave à un sel de platine ou à une immunothérapie. Certains cliniciens estiment toutefois raisonnable que les patients auxquels ce traitement serait offert aient une espérance de vie de plus de 3 mois, un statut de performance de 0 ou 1, une fonction rénale adéquate, et qu'ils ne souffrent pas de neuropathie

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).
--

significative ou d'autres toxicités d'intérêt, ni qu'ils soient trop frêles. De plus, selon eux, la capacité du patient à se déplacer dans un centre hospitalier pendant la durée du traitement devrait être considérée.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

- Le cancer urothélial est une maladie relativement fréquente et grave. Dans la majorité des cas, il s'agit de carcinomes urothéliaux de la vessie (90 %).
- Le schéma thérapeutique standard du CU la/m repose sur l'usage d'une chimiothérapie à base d'un sel de platine en première intention, suivi d'une immunothérapie ciblant le PD-1 ou le PD-L1, puis d'une chimiothérapie à base d'une taxane.
- Il existe un besoin de traitements pouvant prolonger la vie des patients et maintenir leur qualité de vie, au profil de toxicité acceptable et au mode d'administration accommodant.
- L'efficacité des taxanes après l'usage d'un sel de platine et d'une immunothérapie est modeste et leur toxicité est significative. Il existe un besoin pour des traitements efficaces, bien tolérés et non préjudiciables à la qualité de vie des patients atteints d'un CU la/m.
- Les données d'efficacité reposent sur une étude de phase III comparative (EV-301), à répartition aléatoire de bonne qualité méthodologique.
- Les résultats de l'étude EV-301 démontrent que l'enfortumab védotine améliore de presque 4 mois la survie globale des patients atteints d'un CU la/m ayant déjà reçu un sel de platine et une immunothérapie, comparativement aux chimiothérapies standards, et réduit leur risque de décès de 30 %. Selon les cliniciens, l'ampleur du bénéfice est cliniquement importante à ce stade de la maladie.
- L'enfortumab védotine est supérieur aux chimiothérapies standards pour induire une réponse tumorale objective ou un contrôle de la maladie et il semble permettre à plus de patients de ne pas voir leur maladie progresser à 12 mois.
- L'enfortumab védotine entraîne des effets indésirables significatifs. Selon les cliniciens, sa toxicité n'est pas plus importante que celle des chimiothérapies à base d'une taxane.
- L'enfortumab védotine ne semble pas avoir un effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients par rapport aux chimiothérapies. Les résultats sont toutefois exploratoires.
- Les quelques patients qui ont reçu l'enfortumab védotine témoignent de leur satisfaction quant à l'efficacité du traitement. Ils mentionnent l'avoir mieux toléré que les précédents et que leur qualité de vie s'est améliorée.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'enfortumab védotine est démontrée pour le traitement du cancer urothélial localement avancé non résecable ou métastatique (CU la/m).

Motifs de la position unanime

- Les membres considèrent que les données proviennent d'une étude de bonne qualité méthodologique, malgré quelques limites.
- C'est pourquoi ils sont d'avis que l'enfortumab védotine améliore de façon cliniquement

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

importante la survie globale des patients atteints d'un CU la/m, par rapport à une chimiothérapie à base d'une taxane, laquelle représente le traitement standard après une chimiothérapie à base d'un sel de platine et une immunothérapie ciblant le PD-1 ou le PD-L1.

- Bien qu'il s'agisse de résultats de nature exploratoire, les membres remarquent que l'enfortumab védotine permet à presque 3 fois plus de patients d'être sans progression 12 mois après l'instauration du traitement et à 2 fois plus de patients d'obtenir une réponse tumorale objective, par rapport aux chimiothérapies usuelles.
- Même si l'utilisation de l'enfortumab védotine est associée à des effets indésirables importants, ceux-ci semblent pouvoir être atténués au moyen d'une prise en charge adéquate par l'équipe traitante. De plus, sa toxicité ne semble pas plus importante que celle des chimiothérapies administrées à ce stade de la maladie. Ils sont aussi rassurés, malgré certaines incertitudes, que l'enfortumab védotine ne provoquerait pas de détérioration de la qualité de vie des patients, par rapport aux chimiothérapies.
- Les membres considèrent que l'enfortumab védotine constitue une nouvelle option thérapeutique pour les patients atteints d'un CU la/m, ayant déjà reçu une chimiothérapie à base d'un sel de platine et une immunothérapie ciblant le PD-1 ou le PD-L1.
- Bien que l'enfortumab védotine entraîne des effets indésirables significatifs, qu'il n'améliore pas la qualité de vie et qu'il implique plus de déplacements en centre hospitalier que les chimiothérapies, il répond partiellement au besoin de santé des patients puisqu'il permet de prolonger leur vie, sans en détériorer la qualité.

JUSTESSE DU PRIX

Le prix soumis de l'enfortumab védotine et de ses comparateurs ainsi que de leur coût d'acquisition pour le traitement du CU la/m se trouvent dans le tableau suivant.

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

Coûts d'acquisition de l'enfortumab vedotine et de ses principaux comparateurs

Médicaments	Posologie considérée ^a	Prix unitaire ^b	Coût d'acquisition du traitement par cycle de traitement ^c
Enfortumab védotine Pd. Perf. IV. Padcev ^{MC}	Perfusion de 1,25 mg/kg les jours 1, 8 et 15 (cycle de 28 jours)	1 181,00 \$/fiolle de 20 mg 1 772,00 \$/fiolle de 30 mg	17 715 \$
COMPARATEURS			
Docetaxel Sol. Inj. I.V. Docetaxel Injection ^{MC}	Perfusion de 75 mg/m ² au jour 1 (cycle de 21 jours)	■ \$/fiolle de 160 mg (10 mg/ml)	■ \$
Paclitaxel Sol. Inj. I.V. Versions génériques	Perfusion de 175 mg/m ² sur 3 heures au jour 1 (cycle de 21 jours)	■ \$/fiolle de 100 mg (6 mg/ml) ■ \$/fiolle de 300 mg (6 mg/ml)	■ \$

Pd. perf. I.V. : Poudre pour perfusion intraveineuse; Sol. Inj. I.V. : Solution pour injection intraveineuse.

a Selon la posologie recommandée dans les monographies de produit ou l'usage clinique courant.

b Ces prix proviennent des prix soumis par le fabricant ou de ceux des contrats du Centre d'acquisitions gouvernementales (CAG) pour les établissements de santé de la région de Montréal (octobre 2021).

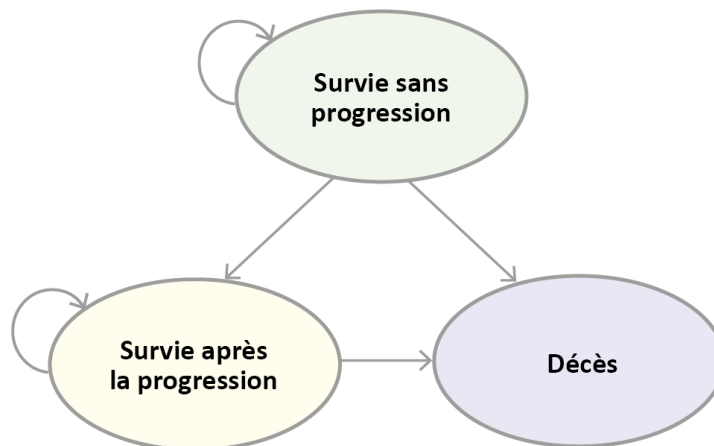
c Une utilisation parfaite des médicaments est présumée. Ce coût est calculé pour une personne de 76 kg de poids ou de 1,85 m² de surface corporelle et inclut les pertes de médicament. Il exclut toutefois le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

L'analyse soumise par le fabricant a, entre autres, pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) de l'enfortumab védotine comparativement aux taxanes (docetaxel et paclitaxel), pour le traitement du CU la/m chez les personnes ayant auparavant reçu une chimiothérapie à base d'un sel de platine et une thérapie ciblant le PD-1 ou le PD-L1. Cette analyse :

- se base sur le modèle de survie partitionnée en 3 états de santé présenté à la figure ci-dessous;

Représentation adaptée de la structure du modèle pharmacoéconomique



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

- porte sur un horizon temporel de 10 ans, représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité des patients;
- s'appuie notamment sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude EV-301 spécifiques à la comparaison effectuée. Les résultats cliniques sont extrapolés sur l'ensemble de l'horizon temporel en leur présumant une distribution paramétrique;
- retient des valeurs d'utilité dérivées à partir des données de qualité de vie obtenues au questionnaire EQ-5D-5L, administré aux sujets de l'étude EV-301;
- est réalisée selon la perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts d'acquisition et d'administration des médicaments, les coûts associés au suivi médical ainsi que ceux associés à la prise en charge des effets indésirables. À ceux-ci s'ajoutent les coûts indirects en perte de productivité pour le patient et les proches aidants.

Selon le fabricant, le RCUI de l'enfortumab védotine, selon une approche déterministe, est estimé à ■ \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné) comparativement aux taxanes. Selon les analyses de sensibilité effectuées, celui-ci pourrait varier de ■ à ■ \$/QALY gagné. Selon une approche probabiliste, son RCUI est estimé en moyenne à ■ \$/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 et 100 000 \$/QALY gagné est respectivement de ■ et ■ %.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. En effet, la structure du modèle et l'intégration des données cliniques au sein de la modélisation sont appropriées. Il a cependant relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du RCUI et il a effectué des analyses avec les modifications suivantes :

- **Survie globale :** En s'appuyant sur les données cliniques de l'étude EV-301, le fabricant applique une distribution paramétrique de type Weibull, tant pour le groupe enfortumab védotine que pour celui des taxanes, afin d'extrapoler les données de survie sur l'horizon temporel de 10 ans. Selon l'INESSS, cette distribution génère des résultats qui semblent cliniquement plausibles. En analyses de sensibilité, une autre distribution, de type gamma, générant des résultats aussi plausibles, est plutôt retenue afin de tenir compte de l'incertitude entourant le bénéfice de survie globale.
- **Réduction du risque de progression ou de décès :** Afin d'estimer les bénéfices cliniques à long terme de l'enfortumab védotine par rapport aux taxanes, le fabricant applique la réduction du risque de progression ou de décès spécifique au sous-groupe de patients ayant reçu le docetaxel ou le paclitaxel au sein de l'étude EV-301, laquelle a exclu les observations des patients ayant reçu de la vinflunine. Dans son analyse, l'INESSS retient plutôt la réduction correspondant à celle observée pour l'ensemble des sujets du groupe témoin puisque les analyses de sous-groupes ne montrent pas de différence significative entre les chimiothérapies utilisées. Ainsi, une réduction du risque de 38 % et de 30 % en faveur de l'enfortumab védotine est respectivement retenue en ce qui concerne la survie sans progression et la survie globale.
- **Valeurs d'utilité :** Le fabricant utilise des valeurs dérivées de l'étude EV-301. Pour l'état de survie sans progression, une valeur d'utilité plus élevée pour le groupe enfortumab védotine par rapport au groupe des taxanes est retenue. L'INESSS n'adhère pas à cette hypothèse puisqu'un tel avantage traduit par une différence de qualité de vie ou de préférence entre les traitements n'est pas démontré; des valeurs identiques pour l'enfortumab védotine et les taxanes sont plutôt conservées pour chaque état de santé.

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).

- Coûts des taxanes : Selon les plus récents contrats d'achat du Centre d'acquisitions gouvernementales (CAG) pour la région de Montréal (consulté en novembre 2021), des prix inférieurs à ceux retenus par le fabricant sont déboursés par les établissements de santé du Québec pour des fioles de docetaxel ou de paclitaxel. Ces prix sont plutôt conservés par l'INESSS.

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant l'enfortumab védotine aux taxanes pour le traitement du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique

	Δ AVG	Δ QALY	Δ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE PROBABILISTE) ^a				
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE DÉTERMINISTE)				
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES DÉTERMINISTES ^b				
1. Survie globale	0,42	0,34	107 834	319 829
2. Réduction du risque de progression ou de décès	0,32	0,26	104 299	399 757
3. Valeurs d'utilité	0,38	0,30	106 243	354 511
4. Coûts des taxanes	0,38	0,31	108 184	353 007
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE PROBABILISTE) ^a				
2+3+4	0,32	0,26	106 226	414 487 ^c
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTE ^a : SCÉNARIO INFÉRIEUR				
1+2+3+4	0,39	0,30	113 667	377 858
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES ^a				

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; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

a Elle repose sur 5 000 tirages aléatoires de valeurs issues de lois de probabilité pour tous les paramètres de l'analyse.

b D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de base du fabricant, notamment quant au poids et à la surface corporelle des patients.

c L'utilisation de la perspective du MSSS a un effet marginal sur les résultats. Par ailleurs, le scénario de base, selon une approche déterministe, est de 417 915 \$/QALY gagné.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le RCUI moyen le plus vraisemblable est de 414 487 \$/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 et 100 000 \$/QALY gagné est respectivement de 0 % et de 0,2 %. Il convient de préciser qu'aucun scénario supérieur n'a été

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).

exploré en analyse de sensibilité puisque les résultats présentés tiennent suffisamment compte de l'incertitude paramétrique.

Pour obtenir un RCUI de 50 000 et de 100 000 \$/QALY gagné, un prix soumis inférieur de 98,8 % et de 85,4 %, respectivement, doit être présumé.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES




















L'administration de l'enfortumab védotine nécessite davantage de ressources humaines que les chimiothérapies à base d'une taxane utilisées actuellement. En effet, l'enfortumab védotine est administrée une fois par semaine (jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 21 jours) en centre hospitalier, tandis que les chimiothérapies le sont une fois toutes les 3 semaines. Les répercussions sur l'utilisation des ressources est toutefois difficile à apprécier.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse est soumise par le fabricant visant à évaluer l'incidence budgétaire de l'inscription sur la *Liste des médicaments – Établissements* de l'enfortumab védotine pour le traitement du CU la/m chez les personnes ayant auparavant reçu une chimiothérapie à base d'un sel de platine et une thérapie ciblant le PD-1 ou le PD-L1. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Le tableau ci-dessous présente les principales hypothèses retenues.

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	Valeurs (valeurs alternatives)	
	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de cas atteints du cancer de la vessie au Québec		5 096
Nombre annuel de nouveaux cas de cancer de la vessie au Québec (sur 3 ans)		3 897, 3 935 et 3 973
Proportion des cancers urothéliaux situés dans la vessie	 %	90 %
Proportion des carcinomes urothéliaux, selon le stade :		
Stades 0-I	 %	78 %
Stades II-III	 %	13 %
Stade IV	 %	9 %
Probabilité de progression annuelle, vers un stade localement avancé non résécable ou métastatique (stade IV), à partir d'un stade précoce ^a		
Stade 0	 %	2,0 %
Stades I, II ou III	 %	6,7 %
Proportion de patients recevant un traitement systémique		
De 1 ^{re} intention	 %	65 % (75 %)
De 2 ^e intention	 %	60 %
De 3 ^e intention	 %	54 % (30 %)
Proportion de patients qui ont reçu une chimiothérapie à base d'un sel de platine en 1 ^{re} intention	 %	90 %
Proportion de patients admissibles à un inhibiteur PD-L1/PD-1 en 1 ^{re} ou en 2 ^e intention ^b	 %	90 %
Probabilité annuelle de progression en traitement	 %	s. o.
Nombre annuel de personnes nouvellement admissibles au traitement (sur 3 ans)		
De 2 ^e intention		35, 35, et 36
De 3 ^e intention		87, 88, et 89
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de l'enfortumab védotine (sur 3 ans)		
2 ^e intention		70, 80 et 90 % (±5 %) ^c
3 ^e intention		
Principale provenance de ces parts de marché		Paclitaxel et docetaxel

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 DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Intégration des patients dans l'analyse		Progressivement
Durée moyenne de traitement	Enfortumab védotine Paclitaxel Docetaxel	Données KM de temps en traitement de l'étude EV-301
Coût moyen par personne traitée ^d	Enfortumab védotine Paclitaxel Docetaxel	104 407 \$ 184 \$ 277 \$

KM : Kaplan-Meier; PD-1 : Protéine 1 de mort cellulaire programmée; PD-L1 : Ligand de la protéine 1 de mort cellulaire programmée; s. o. Sans objet.

- Il est estimé notamment que ■ % des patients de stades 0-I progresseront vers un stade II-III. Il est considéré que 75 % des tumeurs des patients de stades II-III sont résécables. Parmi ceux-ci, 25 % auront une récurrence de leur maladie moins de 12 mois suivant un traitement néoadjuvant ou adjuvant avec un sel de platine.
- Les patients ayant reçu une chimiothérapie à base d'un sel de platine dans un contexte adjuvant peuvent recevoir un inhibiteur PD-1/PD-L1 en 1^{re} intention dans le contexte métastatique.
- L'INESSS estime une prise de parts de marché similaire dans un contexte de 2^e et 3^e intentions.
- Ces coûts sont estimés selon l'hypothèse d'une intensité relative de la dose de ■ % pour l'enfortumab védotine, de ■ % pour le paclitaxel et de ■ % pour le docetaxel.

Selon le fabricant, le traitement de ■ patients engendrerait une incidence budgétaire sur 3 ans de ■ \$ pour les établissements de santé.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la structure du modèle du fabricant permet de cibler adéquatement la population admissible à l'enfortumab védotine. Néanmoins, il ne peut adhérer à l'ensemble des hypothèses formulées et a apporté un ensemble de modifications. Celles présentées ci-dessous ont le plus d'effet sur les résultats :

- Proportion des cancers urothéliaux qui se situent dans la vessie : Ce paramètre est utilisé par le fabricant afin de raffiner la population admissible aux cancers de la vessie seulement. Toutefois, la source de données retenue cible déjà seulement les cancers de la vessie. Selon l'indication reconnue par Santé Canada, l'enfortumab védotine peut être utilisé pour traiter l'ensemble des carcinomes urothéliaux qui comprennent ceux situés dans la vessie, mais également les carcinomes du pelvis rénal, des uretères et de l'urètre. Ainsi, l'INESSS s'appuie plutôt sur cette proportion pour estimer le nombre de cas de l'ensemble des carcinomes urothéliaux. Cette modification augmente le nombre de patients admissibles au traitement.
- Proportion de patients admissibles à un inhibiteur PD-1/PD-L1 en 1^{re} ou 2^e intention : Selon l'avis des experts consultés par le fabricant, la proportion de patients qui recevrait le pembrolizumab, en 1^{re} ou en 2^e intention, serait de 80 %. Notons qu'en 2018, lors de son évaluation, cette proportion avait été estimée à 90 %. Selon les experts consultés, cette valeur serait toujours adéquate. Actuellement, la quasi-totalité des patients sont traités avec le pembrolizumab, à l'exception d'environ 10 % des patients qui ne pourraient le recevoir en raison de contre-indications immunologiques ou encore, d'un mauvais statut de performance. Cette modification augmente le nombre de patients admissibles au traitement.
- Proportion de patients recevant un traitement systémique de 3^e intention : Dans l'analyse du fabricant, 2 hypothèses sont amenées afin de déterminer cette proportion, la proportion de patients qui progressent en cours de traitement et celle des patients admissibles à recevoir un

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

traitement subséquent. Pour l'estimer, l'INESSS retient comme seule hypothèse la proportion recevant un traitement subséquent, tirée de l'évaluation du pembrolizumab ([INESSS 2018](#)). Cette approche est jugée moins incertaine puisqu'elle permet de prendre en compte les 2 conditions énoncées plus tôt, avec moins d'hypothèses. De plus, elle recoupe l'avis des experts consultés à l'effet qu'environ la moitié des patients demeurent toujours admissibles à un traitement systémique de 3^e intention. Toutefois, une analyse de sensibilité a été réalisée sur ce paramètre considérant que des données d'usage en vie réelle issues de la documentation scientifique suggèrent que cette proportion pourrait être plus faible.

- Parts de marché : Selon les experts consultés, les parts de marché attendues du fabricant sont grandement sous-estimées. En effet, le besoin de santé est grand à cette intention de traitement; il est plutôt estimé que la quasi-totalité des patients admissibles à une taxane seraient plutôt traités avec l'enfortumab védotine à la 3^e année suivant son inscription. Bien que ce traitement médicamenteux comporte des effets indésirables non négligeables, ceux-ci ne sont pas considérés comme étant un frein à l'adoption du traitement puisqu'ils sont gérables et surtout contrebalancés par les bénéfices cliniques sur la survie globale, notamment. De plus, la prise de parts de marché ne devrait pas différer entre la 2^e et la 3^e intention. Les raisons pour lesquelles l'enfortumab védotine ne serait pas prescrit seraient la présence de neuropathie périphérique, un statut de performance défavorable ou un diabète non maîtrisé. Ces contre-indications seraient présentes chez environ 5 à 10 % des patients selon les experts consultés. Cette modification augmente l'impact budgétaire net.
- Coûts de traitement : Pour l'estimer, le fabricant approxime la durée moyenne de traitement au moyen de la durée médiane de survie sans progression de l'étude EV-301. Pour estimer un coût moyen, l'INESSS s'est plutôt appuyé sur les données spécifiques de temps en traitement de l'étude EV-301. Cette modification augmente l'impact budgétaire. De plus, le fabricant considère que l'ensemble des patients amorcent leur traitement au premier jour de l'année. L'INESSS préconise plutôt une intégration graduelle des patients dans son analyse. Ces dernières modifications augmentent l'impact budgétaire.

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

Impacts budgétaires de l'inscription de Padcev^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du carcinome urothélial localement avancé non résecable ou métastatique chez les personnes ayant auparavant reçu une chimiothérapie à base d'un sel de platine et une thérapie ciblant le PD-1 ou PD-L1 (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	5 419 765 \$	9 480 560 \$	11 121 744 \$	26 022 069 \$
Nombre de personnes	86	135	159	297 ^a
IMPACT NET				
Établissements	5 407 634 \$	9 462 923 \$	11 101 620 \$	25 972 177 \$
Analyses de sensibilité déterministes	Scénario inférieur ^b			13 372 539 \$
	Scénario supérieur ^c			38 411 534 \$

PD-1 : Protéine de mort cellulaire programmée-1; PD-L1 : Ligand de la protéine de mort cellulaire programmée-1.

a Ce nombre indique le nombre total de patients distincts qui auront amorcé le traitement sur 3 ans.

b Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction absolue de 5 % des parts de marché de l'enfortumab védotine (65, 75 et 85 %) et d'une proportion plus faible de patients traités à la suite d'un inhibiteur PD-L1/PD-1 (30 %).

c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation absolue de 5 % des parts de marché de l'enfortumab védotine (75, 85 et 95 %) et d'une proportion plus élevée de patients admissibles à un traitement de première intention (50 %) et de patients opérables (50 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 26 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé au cours des 3 premières années suivant l'inscription de l'enfortumab védotine. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 297 patients seraient traités.

À partir de l'analyse pharmacoéconomique, il a été établi qu'un prix soumis inférieur de 98,8 et de 85,4 %, permettant d'atteindre un RCUI de 50 000 et de 100 000 \$/QALY gagné respectivement. Lorsque ces pourcentages sont appliqués aux estimations budgétaires, il ressort que des coûts additionnels respectifs de l'ordre de 262 373 et de 3 749 330 \$ seraient plutôt présumés sur le budget des établissements de santé.

En février 2022, le ministre a ajouté une indication reconnue à l'avelumab sur la *Liste des médicaments – Établissements*. Son remboursement a pour conséquence de devancer d'une intention de traitement le recours à l'enfortumab védotine chez certains patients répondant à une chimiothérapie à base d'un sel de platine. De fait, l'incidence budgétaire anticipée pourrait être supérieure à celle calculée.

Incidence budgétaire de l'inscription de Padcev^{MC} traduite en autres ressources médicales

L'inscription de l'enfortumab védotine représente un coût important pour le système de santé québécois, estimé à 26 M\$ pour le traitement de 297 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts sur 3 ans et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'inscription du médicament. Les établissements de santé ont l'obligation d'atteindre l'équilibre budgétaire. Le remboursement de ce médicament pourrait leur imposer un fardeau économique 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).

Coûts en soins de santé équivalant à 25 972 177 \$ sur 3 ans (INESSS)

Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	85 \$/heure	305 555 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	84 400 \$/place	308 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 \$/lit	346 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	256 \$/jour	101 454 jours

PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES – ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi :

Valeur thérapeutique

- Il existe un besoin pour des traitements plus efficaces, bien tolérés et non préjudiciables à la qualité de vie des patients atteints d'un CU la/m, ayant déjà reçu une chimiothérapie à base d'un sel de platine et une immunothérapie ciblant le PD-1 ou le PD-L1.
- Les données démontrent que l'enfortumab védotine améliore d'environ 4 mois la survie globale des patients atteints d'un CU la/m ayant déjà reçu un sel de platine et une immunothérapie, comparativement aux chimiothérapies standards. Les résultats des autres paramètres d'efficacité vont dans le même sens que ceux obtenus pour la survie globale.
- La toxicité de l'enfortumab védotine est acceptable et il ne semble pas avoir un effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients, par rapport aux chimiothérapies usuelles.

Justesse du prix et rapport entre le coût et l'efficacité

- Le coût d'acquisition mensuel de l'enfortumab védotine est de 17 715 \$. Il est supérieur à celui du docetaxel (47 \$) ou du paclitaxel (29 \$).
- Une analyse coût-utilité comparant l'enfortumab védotine aux taxanes a été retenue pour évaluer l'efficacité du traitement. Le ratio coût-utilité incrémentale probabiliste pour le scénario de base est de 414 487 \$/QALY gagné, et ce, pour des coûts et des années de vie pondérée par la qualité de vie différentiels de 106 226 \$ et 0,26 QALY (environ 4 mois), respectivement.
- Un ratio coût-utilité incrémentale de 50 000 et de 100 000 \$/QALY gagné est obtenu en supposant un prix inférieur de 98,8 % et de 85,4 %, respectivement.

Conséquences sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé et des services sociaux

- Des coûts additionnels de 26 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements pour les 3 premières années suivant l'inscription de l'enfortumab védotine. Ces estimations reposent sur l'hypothèse que 297 patients seraient traités avec l'enfortumab védotine.
- L'incertitude associée à certains paramètres, tels que la proportion de patients recevant un traitement systémique, selon l'intention de traitement et les parts de marché, est explorée en analyses de sensibilité. Selon ces analyses, les coûts additionnels qui pourraient s'ajouter au budget des établissements varient entre 13 et 38 M\$.

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

- En raison de son schéma d'administration, l'inscription de l'enfortumab védotine peut avoir un effet sur l'utilisation des ressources organisationnelles qu'il est difficile d'apprécier.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire Padcev^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du carcinome urothélial localement avancé non résecable ou métastatique (CU la/m), 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

- L'ampleur de l'amélioration de la survie globale provoquée par l'enfortumab védotine ainsi que celles du pourcentage de patients atteints d'un CU la/m obtenant une réponse tumorale objective ou un contrôle de la maladie, par rapport aux traitements standards administrés après une chimiothérapie à base d'un sel de platine et une immunothérapie ciblant le PD-1 ou le PD-L1, sont jugées cliniquement importantes par les membres.
- Le profil d'innocuité de l'enfortumab védotine est considéré comme acceptable. Les effets indésirables qu'il provoque entraînent un fardeau comparable à ceux causés par les chimiothérapies administrées de façon usuelle à ce stade de la maladie.
- Bien que l'enfortumab védotine soit plus efficace que les chimiothérapies, sa toxicité comparable à ces dernières et sa fréquence d'administration nécessitant plus de déplacements en centre hospitalier font en sorte qu'il ne répond que partiellement au besoin de santé des patients à ce stade de la maladie.
- Comparativement aux taxanes, le ratio coût-utilité incrémentale de l'enfortumab védotine est jugé très élevé et son estimation, incertaine, en fait une option non efficiente.
- Son usage engendrerait des coûts de l'ordre de 26 M\$ sur le budget des établissements de santé au cours des 3 premières années, et ce, pour le traitement de 297 patients.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de l'enfortumab védotine pour le traitement du CU la/m constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication reconnue et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Babjuk M, Burger M, Capoun O, et coll.** European Association of Urology guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (Ta, T1, and carcinoma in situ). *Eur Urol* 2021;S0302-2838(21)01978-3.
- **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.
- **Bersanelli M, Buti S, Cortellini A, et coll.** Clinical outcomes of patients with metastatic urothelial carcinoma after progression to immune checkpoint inhibitors: a retrospective analysis by the Meet-Uro Group (Meet-URO 1 Study). *Clin Med Insights Oncol* 2021;15:11795549211021667.
- **Chism DD.** Urothelial carcinoma of the bladder and the rise of immunotherapy. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15(10):1277-84.

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 de la Société canadienne du cancer.** Statistiques canadiennes sur le cancer, 2021. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer; 2021.
- **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.
- **Deininger S, Törzsök P, Oswald D, et coll.** Current systemic treatment options in metastatic urothelial carcinoma after progression on checkpoint inhibition therapy-a systemic review combined with single-group meta-analysis of three studies testing enfortumab vedotin. Cancers (Basel) 2021;13(13):3206.
- **Ghatalia P, Plimack ER.** Integration of immunotherapy into the treatment of advanced urothelial carcinoma. J Natl Compr Canc Netw 2020;18(3):355-61.
- **Gómez de Liaño Lista A, van Dijk N, de Velasco Oria de Rueda G, et coll.** Clinical outcome after progressing to frontline and second-line Anti-PD-1/PD-L1 in advanced urothelial cancer. Eur Urol 2020;77(2):269-76.
- **Gravis G, Billon E, Baldini C, et coll.** Unexpected response to cisplatin rechallenge after immune checkpoint inhibitors in patients with metastatic urothelial carcinoma refractory to platinum regimen. Eur J Cancer 2018;104:236-38.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Bavencio^{MC} – Cancer urothélial. Québec. Qc : INESSS; 2021. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mars_2021/Bavencio_2021_02.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Keytruda^{MC} – Cancer urothélial. Québec. Qc : INESSS; 2018. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Avril_2018/Keytruda_2018_03.pdf
- **Mamtani R, Rosenberg JE, Powles T, et coll.** Quality of life, functioning, and symptoms in patients with previously treated locally advanced metastatic urothelial carcinoma from EV-301: A randomized phase 3 trial of enfortumab vedotin vs chemotherapy [Abstract 4539]. Affiche présentée au congrès annuel de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2021; 4 au 8 juin; virtuel.
- **National Cancer Institute (NCI).** SEER Cancer Stat Facts: Bladder Cancer. Bethesda (MD), USA 2021. Disponible à : <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html>.
- **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.
- **Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, et coll.** Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. N Engl J Med 2021;384(12):1125-35.
- **Spiess PE, Agarwal N, Bangs R, et coll.** Bladder cancer, version 5.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2017;15(10):1240-67.
- **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.
- **Yu SS, Dorff TB, Ballas LK, et coll.** Immunotherapy in urothelial cancer, part 1: T-cell checkpoint inhibition in advanced or metastatic disease. Clin Adv Hematol Oncol 2017;15(6):466-77.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

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