

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Selpercatinib (Retevmo)

Indication : Dans le traitement du cancer médullaire de la thyroïde présentant une mutation du gène *RET* (*rearranged during transfection*), inopérable, de stade avancé ou métastatique, chez l'adulte ou l'enfant de 12 ans ou plus.

Promoteur : Eli Lilly Canada

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.

ISSN : 2563-6596

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document est autorisée à des fins non commerciales seulement pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

L'ACMTS : L'ACMTS est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Retevmo?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Retevmo dans le traitement du cancer médullaire de la thyroïde (CMT) présentant une mutation du gène *RET* (*rearranged during transfection*), de stade avancé ou métastatique, chez le patient de 12 ans ou plus, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Retevmo ne doit être remboursé que chez les patients dont la maladie a progressé pendant un traitement de première intention, et chez ceux ayant une intolérance ou une contre-indication aux traitements de première intention.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Retevmo ne doit être remboursé que s'il est prescrit par des cliniciens possédant une expérience de la prise en charge du cancer de la thyroïde, s'il n'est pas offert en combinaison avec d'autres anticancéreux, et si son prix est réduit.

Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

- Les données probantes issues d'un essai clinique montrent que le traitement par Retevmo chez les patients atteints d'un CMT présentant une mutation du gène *RET* entraîne une réduction de la taille de la tumeur.
- Retevmo pourrait répondre aux besoins des patients, qui souhaitent disposer d'une autre option de traitement par voie orale qui améliore leur qualité de vie tout en ayant moins d'effets secondaires.
- Retevmo n'est pas considéré comme rentable par rapport aux autres options remboursées actuellement. Selon les données probantes économiques, pour que Retevmo soit rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée par rapport au vandétanib et au traitement symptomatique optimal (TSO), une réduction de prix d'au moins 78 % et 87 %, respectivement, est nécessaire. Les estimations du rapport coût/efficacité et de la réduction du prix sont très incertaines en raison de la qualité des données probantes.
- Selon les prix courants accessibles au public, Retevmo devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics 2 997 985 \$ sur trois ans.

Autres renseignements

Qu'est-ce que le cancer médullaire de la thyroïde?

Le cancer de la thyroïde prend naissance dans la glande thyroïde. Le CMT est causé par un type particulier de cellules de la glande thyroïde, et certains patients atteints de ce type de cancer présentent une mutation du gène *RET*. Parmi les quelque 8 600 nouveaux cas de cancer de la thyroïde diagnostiqués chaque année au Canada, entre 1 % et 5 % sont des CMT. La moitié des patients atteints de CMT, approximativement, survivent au moins 10 ans.

Besoins non comblés en contexte de cancer médullaire de la thyroïde

Les patients atteints d'un CMT avancé ou métastatique présentant une mutation disposent de peu d'options de traitement au Canada et tous ne répondent pas à ces traitements.

Combien coute Retevmo?

Le traitement par Retevmo devrait couter environ de 11 172 \$ à 14 896 \$ par cycle de 28 jours.

Recommandation

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS recommande le remboursement du selpercatinib dans le traitement du cancer médullaire de la thyroïde (CMT) inopérable, de stade avancé ou métastatique chez les patients de 12 ans ou plus présentant une mutation du gène *RET* (*rearranged during transfection*) dont la maladie a progressé pendant un traitement de première intention, et chez ceux ayant une intolérance ou une contreindication aux traitements de première intention, sous réserve des conditions énoncées au tableau 1.

Justification

Selon un essai clinique multicentrique de phase I/II mené actuellement en mode ouvert chez plusieurs cohortes avec un seul groupe de traitement (LIBRETTO-001), le selpercatinib entraîne une activité antitumorale d'après les taux de réponse observés dans le traitement du CMT de stade avancé chez les patients présentant une mutation du gène *RET* (taux de réponse objective [TRO] de 69,1 % avec un intervalle de confiance [IC] à 95 % de 55,2 à 80,9 chez la population de l'analyse principale [PAP], soit les 55 premiers patients ayant déjà reçu le cabozantinib ou le vandétanib). De plus, les résultats indiquent que la majorité des patients ont connu une amélioration ou une stabilité de leur qualité de vie; toutefois, on ne peut tirer aucune conclusion définitive concernant les critères d'évaluation de la qualité de vie liée à la santé (QVLS) en raison de leur nature exploratoire et du risque de biais de l'essai ouvert à un seul groupe d'intervention. Le selpercatinib est associé à un profil de toxicité maîtrisable. Le selpercatinib répond à un besoin de traitement de cette maladie rare et incurable, puisqu'aucun traitement n'est actuellement remboursé chez les patients atteints d'un CMT présentant une mutation du gène *RET* dont la maladie a progressé pendant un traitement de première intention ni chez ceux ayant une intolérance ou une contreindication aux traitements de première intention.

Les patients et les cliniciens soulignent un besoin de traitements efficaces d'administration orale qui prolongent la survie et améliorent la qualité de vie tout en présentant moins d'effets indésirables. À la lumière de l'ensemble des données probantes, le CEEP conclut que le selpercatinib répond probablement à certains des besoins exprimés par les patients et les cliniciens en ce qu'il offre une autre option de traitement par voie orale associée à moins d'événements indésirables et pouvant améliorer la qualité de vie. Le rapport cout/efficacité du selpercatinib par rapport au vandétanib ou au traitement symptomatique optimal (TSO) est inconnu en raison du manque de données comparatives sur l'efficacité clinique et des limites du modèle pharmacoéconomique du promoteur. Ainsi, on n'a pu établir d'estimations du rapport cout/efficacité du scénario de référence chez les patients atteints de CMT présentant une mutation du gène *RET*.

D'après les analyses exploratoires menées par l'ACMTS, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) est probablement proche de 350 341 \$ l'AVAQ gagnée par rapport au vandétanib, et de 347 785 \$ l'AVAQ gagnée par rapport au TSO; par conséquent, le selpercatinib n'est pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée. Pour qu'il soit rentable à ce seuil par rapport au TSO, il faudrait réduire son prix d'au moins 87 %.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Guide de mise en œuvre
Amorce du traitement		
1. Le traitement par le selpercatinib est remboursé dans le traitement du CMT métastatique ou de stade avancé présentant une mutation du gène <i>RET</i> chez les patients de 12 ans et plus dont la maladie a progressé pendant un traitement de première intention, et chez ceux ayant une intolérance ou une contreindication aux traitements de première intention.	<p>Selon l'essai LIBRETTO-001 et les taux de réponse observés chez les patients atteints d'un CMT de stade avancé présentant une mutation du gène <i>RET</i> ayant reçu le cabozantinib ou le vandétanib, le selpercatinib entraîne une activité antitumorale.</p> <p>L'indication approuvée par Santé Canada comprend les patients de 12 ans et plus.</p>	—
2. Les patients présentent un bon indice fonctionnel.	Les patients recrutés dans l'essai LIBRETTO-001 présentent un indice fonctionnel ECOG de 0, de 1 ou de 2.	Le CEEP reconnaît que les cliniciens peuvent, à leur discrétion, envisager d'utiliser le selpercatinib chez les patients présentant un indice fonctionnel supérieur à 2.
Renouveau		
3. Le traitement par le selpercatinib est renouvelé, à la discrétion du médecin, chez les patients qui obtiennent une réponse, et chez ceux qui le tolèrent.	Les cliniciens experts mentionnent que la réponse est évaluée selon différents critères en fonction du tableau clinique et de l'examen radiologique, comme les critères RECIST, les taux d'ACE ou de calcitonine, les symptômes généraux et la QVLS.	—
4. La réponse au traitement est évaluée tous les 3 à 6 mois ou selon des intervalles déterminés par le médecin.	Les cliniciens experts signalent que la réponse au traitement est généralement évaluée tous les 3 à 6 mois en pratique.	—
5. La surveillance par ECG s'effectue selon les indications cliniques.	Selon la monographie de produit approuvée par Santé Canada, une prolongation de l'intervalle QTc a été constatée chez des patients recevant le selpercatinib lors des essais cliniques; cet effet figure parmi les mises en gardes et précautions importantes.	—
Prescription		
6. Le selpercatinib est prescrit par un clinicien ayant une expertise dans la prise en charge du cancer de la thyroïde.	Cette condition vise à ce que le traitement ne soit prescrit qu'aux patients chez qui il est approprié et à ce que les effets indésirables soient pris en charge rapidement de façon optimale.	—
7. Le selpercatinib n'est pas remboursé s'il est administré en combinaison avec d'autres anticancéreux à action générale.	Le selpercatinib est administré en monothérapie dans l'essai LIBRETTO-001 et approuvé par Santé Canada pour une utilisation en monothérapie seulement.	—

Condition de remboursement	Justification	Guide de mise en œuvre
Prix		
8. Une baisse de prix.	<p>Le rapport cout/efficacité du traitement par le selpercatinib comparativement au vandétanib ou au TSO est inconnu.</p> <p>Selon les analyses exploratoires de l'ACMTS, il faudrait réduire le prix du médicament d'au moins 78 % et 87 % pour obtenir un RCED sous la barre des 50 000 \$ l'AVAQ gagnée par rapport au vandétanib et au TSO, respectivement. Toutefois, comme les données probantes sont entachées d'une forte incertitude, des réductions de prix supplémentaires pourraient être justifiées.</p>	—
Faisabilité de l'adoption		
9. Il faut aborder la faisabilité de l'adoption du selpercatinib.	Au prix indiqué, il faut s'attaquer à l'ampleur de l'incertitude de l'impact budgétaire pour assurer la faisabilité de l'adoption, étant donné la différence entre l'estimation du promoteur et celle de l'ACMTS.	—
10. Il faut voir à l'accès au test de dépistage des mutations du gène <i>RET</i> .	Pour savoir si un CMT présente une mutation du gène <i>RET</i> , il faut réaliser un test de dépistage, dont l'accès pourrait être inégal d'une province ou d'un territoire à l'autre.	Le CEEP est d'avis qu'il serait souhaitable pour les provinces et les territoires que le test de dépistage de la fusion du gène <i>RET</i> soit offert partout au Canada pour cerner la population de patients admissibles avant le traitement par le selpercatinib.

ACE = antigène carcinoembryonnaire; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux; CMT = cancer médullaire de la thyroïde; ECG = électrocardiogramme; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; QVLS = qualité de vie liée à la santé; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; RET = *rearranged during transfection*; TSO = traitement symptomatique optimal

Points de discussion

- Même si le CEEP reconnaît que le selpercatinib a entraîné une activité antitumorale d'après les taux de réponse observés lors de l'essai LIBRETTO-001 chez la PAP (soit les 55 premiers patients ayant déjà reçu le cabozantinib ou le vandétanib), chez la population de l'analyse intégrée (PAI) (soit tous les patients ayant déjà reçu le cabozantinib ou le vandétanib) et chez la population de la première analyse complémentaire (PAC1) (soit les patients n'ayant jamais reçu ni le cabozantinib, ni le vandétanib), les données de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP) restent teintées d'incertitude en raison des limites associées au fait que l'essai a été mené en mode ouvert sur un seul groupe de traitement, sans groupe témoin ni analyse statistique. Le CEEP reconnaît également que le CMT est une maladie rare et incurable, pour laquelle il existe un besoin important de traitements de deuxième intention.

- Le CEEP prend acte de la demande de reconsidération du promoteur, visant à élargir les critères d'amorce du traitement pour inclure le traitement de première intention chez l'adulte. Il soulève cependant le fait que le vandétanib est autorisé et remboursé au Canada en traitement de première intention chez l'adulte, et que même s'il existe un besoin important de traitements de deuxième intention, le vandétanib est actuellement le traitement de première intention de référence.
- Le CEEP prend acte des observations des cliniciens experts et des intervenants, et se penche sur les nouvelles données fournies par le promoteur (nouvelles données de l'essai LIBRETTO-001, à la date limite de collecte des données du 15 juin 2021, en matière de SG, de SSP, de TRO, de DDR et d'effets néfastes chez la PAC1 [n =142], qui comprend les patients n'ayant jamais reçu de traitement à action générale [81 %] et les patients n'ayant jamais reçu le cabozantinib ou le vandétanib mais ayant déjà reçu un autre traitement à action générale [19 %]). Les nouvelles données fournies ne changent pas les conclusions du CEEP, puisque les limites associées au fait que l'essai a été mené en mode ouvert sur un seul groupe de traitement, sans groupe témoin ni analyse statistique sont toujours présentes. Les cliniciens experts mentionnent qu'en présence d'une mutation du gène *RET*, il vaudrait mieux traiter le CMT par un médicament ciblant spécifiquement la mutation conductrice. Le CEEP répète que des données comparatives directes permettraient de lever l'incertitude quant au bénéfice clinique et aux effets néfastes du selpercatinib, et qu'il accueillerait favorablement une nouvelle demande de remboursement du selpercatinib étayée de nouvelles données probantes, comme les résultats de l'essai LIBRETTO-351 (essai de phase III comparant le selpercatinib au traitement au choix du médecin entre le cabozantinib et le vandétanib), ce qui permettrait de combler les lacunes de données probantes dans le traitement de première intention des adultes et des adolescents de 12 à 17 ans.
- Le CEEP prend acte des observations des groupes de cliniciens, selon lesquels l'exposition de certains patients (patients atteints de problèmes cardiaques comme l'arythmie ou d'affections rénales chroniques, notamment) au vandétanib pourrait être dangereuse. Il se penche sur les mises en garde et précautions importantes indiquées dans la monographie du vandétanib (allongement de l'intervalle QTc selon la correction de Fridericia [QTcF], insuffisance cardiaque terminale et hypertension de grade 4 ou crise hypertensive) et sur les contreindications cliniques à l'emploi du vandétanib (l'actuel traitement de première intention de référence) mentionnées dans la monographie de produit approuvée par Santé Canada (tableau 2). Le CEEP reconnaît le besoin thérapeutique non comblé des patients présentant une contreindication au traitement de première intention et amende sa recommandation afin d'y inclure ces patients.
- Même si aucun traitement du CMT n'est actuellement remboursé chez les patients de moins de 18 ans, le CEEP ne recommande pas le remboursement du selpercatinib en traitement de première intention chez les patients de 12 ans et plus parce qu'il estime que les données probantes sont insuffisantes dans le traitement de première intention du CMT chez ces patients en présence d'une mutation du gène *RET*. Seul un petit nombre d'adolescents ont été recrutés dans l'essai LIBRETTO-001, dont les résultats restent teintés d'incertitude en raison du fait que l'essai a été mené en mode ouvert sur un seul groupe de traitement, sans groupe témoin ni analyse statistique. Le CEEP remarque aussi que même si les adolescents (de 12 ans et plus) font partie de l'indication approuvée par Santé Canada, les résultats de l'efficacité du selpercatinib obtenus lors de l'essai LIBRETTO-001 sont principalement dérivés des résultats obtenus chez des adultes, puisque seulement 3 adolescents ont été recrutés dans cet essai. Le CEEP reconnaît que les résultats de l'essai LIBRETTO-531 combleront les lacunes de données probantes dans le traitement

de première intention des patients de 12 ans et plus. Ces résultats devraient être connus à partir de novembre 2026.

- Le remboursement du selpercatinib dans le traitement de patients de moins de 12 ans dépasse le cadre de l'indication autorisée par Santé Canada. À l'heure actuelle, les données probantes ne sont pas suffisantes pour recommander le remboursement du selpercatinib dans le traitement du CMT chez des patients de moins de 12 ans présentant une mutation du gène *RET*.
- Le CEEP se penche sur les comparaisons de traitements indirectes (CTI) soumises par le promoteur : une comparaison indirecte ajustée par appariement (MAIC pour *matched-adjusted indirect comparison*) sans comparateur commun entre le selpercatinib et le TSO (placébo) et une comparaison naïve entre le vandétanib et le TSO. Malgré l'amélioration statistiquement significative de la SSP et de la SG obtenue avec le selpercatinib par rapport au placebo, les résultats des CTI découlent de données probantes hautement incertaines en raison des limites qui affectent leur validité interne et externe, malgré les différents ajustements effectués.
- Bien que la majorité des patients aient présenté soit une amélioration, soit une stabilisation de leur qualité de vie, certains patients ont connu une détérioration de leur qualité de vie. Le CEEP se penche également sur la présence de diarrhée et sur l'effet du selpercatinib sur la diarrhée. Même si bon nombre de patients (soit 61,5 %) présentaient de la diarrhée au début de l'essai LIBRETTO-001, la présence de diarrhée diminue pendant le traitement par le selpercatinib (31,8 % à n'importe quel point de mesure de l'essai) et les patients indiquent que la diarrhée a peu d'effet sur leur qualité de vie pendant le traitement par le selpercatinib.
- L'estimation de l'impact budgétaire dépend fortement des hypothèses formulées au sujet de la proportion globale de CMT parmi les cancers de la thyroïde. Dans son scénario de référence, l'ACMTS utilise une proportion de 2 %; cependant, les cliniciens experts estiment que la valeur réelle devrait être plus proche de 10 %. Si la population de patients admissibles est plus importante, l'impact budgétaire sera beaucoup plus élevé.

Contexte

Le cancer de la thyroïde est l'un des cancers les plus couramment diagnostiqués au Canada et ailleurs dans le monde. En 2020, on a estimé que l'incidence du cancer de la thyroïde au Canada était de 23 cas pour 100 000, soit quelque 8 600 nouveaux cas. Le CMT, qui représente entre 1 % et 5 % des cancers de la thyroïde, prend naissance dans les cellules parafolliculaires neuroendocrines de la thyroïde (cellules C). La présence initiale de métastases aux nœuds lymphatiques cervicaux est courante. Environ 75 % des cas de CMT sont sporadiques et 25 %, héréditaires. La moitié des patients atteints d'un CMT sporadique présentent des mutations somatiques dans le protooncogène *RET* (*rearranged during transfection*). Presque tous les patients atteints d'un CMT héréditaire (98 %) présentent une mutation germinale du gène *RET*. Il est recommandé d'effectuer une analyse génétique du gène *RET* une fois que le diagnostic de CMT a été posé, puisque cela permet de savoir s'il est d'origine sporadique ou héréditaire et que cela peut aider à poser d'autres diagnostics et à choisir les options et stratégies thérapeutiques à adopter. Le CMT est associé à un pronostic défavorable, le taux de survie à 10 ans étant d'environ 50 % et le taux de survie à 5 ans étant compris entre 62 % et 87 %, selon différentes études épidémiologiques. Un diagnostic précoce et une thyroïdectomie totale avec résection des métastases locales et régionales

constituent le fondement du traitement initial, qui se poursuit par une hormonothérapie substitutive par la L-thyroxine. Le traitement vise à retarder l'évolution de la maladie, à prolonger la survie et à améliorer la QVLS. Chez les patients atteints d'un CMT inopérable ou métastatique présentant une mutation du gène *RET* (situation pour laquelle le taux de guérison est très faible), plusieurs traitements ciblés sont utilisés en première intention, parmi lesquels le cabozantinib et le vandétanib, seul le vandétanib étant autorisé et remboursé au Canada. À l'issue des traitements de première intention, les patients peuvent recevoir le TSO ou s'inscrire à des essais cliniques.

Le selpercatinib (Retevmo ou LOXO-292) en capsules de 40 mg et 80 mg administrées par voie orale est un nouvel inhibiteur du récepteur à activité tyrosine kinase RET (pour lequel code le gène *RET*), autorisé par Santé Canada (avis de conformité avec conditions) en monothérapie dans le traitement du CMT inopérable de stade avancé ou métastatique présentant une mutation du gène *RET* chez l'adulte et l'enfant de 12 ans et plus. La monographie de produit recommande de confirmer la présence d'une mutation du gène *RET* avant de commencer le traitement, dont la posologie recommandée dépend du poids du patient, la dose recommandée étant de 120 mg par voie orale deux fois par jour chez les patients de moins de 50 kg et de 160 mg par voie orale deux fois par jour chez les patients de 50 kg ou plus. Le selpercatinib a reçu un avis de conformité avec conditions le 15 juin 2021. Parmi les mises en garde et précautions importantes, la monographie mentionne l'allongement de l'intervalle QTc à l'électrocardiogramme (ECG), l'hypertension, l'hypersensibilité, les effets toxiques hépatiques, l'hémorragie et les effets toxiques sur le développement embryofœtal. La prudence est de mise dans ces situations et il est recommandé d'ajuster la dose en cas d'apparition de l'un de ces événements indésirables (EI).

Sources d'information utilisées par le Comité

Pour formuler sa recommandation, le Comité s'est penché sur les renseignements ci-dessous :

- l'examen d'un essai clinique ouvert à un seul groupe de traitement, mené auprès de patients atteints de CMT;
- les points de vue de patients recueillis par deux groupes de défense des intérêts des patients, CanCertitude d'une part, et la Société canadienne du cancer (SCC) et Cancer de la thyroïde Canada, d'autre part, qui ont transmis un compte rendu conjoint;
- les observations des régimes d'assurance médicaments publics et des organismes de lutte contre le cancer qui prennent part au processus d'examen de l'ACMTS;
- les avis de deux spécialistes cliniques possédant une expertise dans le diagnostic et le traitement du cancer de la thyroïde;
- les observations de deux groupes de cliniciens, soit Pediatric Oncology Group of Ontario (POGO) et le Comité consultatif sur les médicaments contre les cancers de la thyroïde, la tête et du cou de Santé Ontario (Action cancer Ontario);
- d'autres données probantes pertinentes (essais cliniques en cours);
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport ainsi que des CTI soumises par le promoteur.

Après l'émission, en avril 2022, de la recommandation provisoire sur le selpercatinib, le promoteur a envoyé une demande de reconsidération. Lors de l'analyse de la demande de reconsidération du promoteur, le Comité a tenu compte des renseignements suivants :

- les observations du promoteur, qui comprennent des commentaires sur les besoins non comblés en traitement de première intention et la mise à jour des données de l'essai LIBRETTO-001 à la date limite de collecte du 15 juin 2021;
- la rétroaction sur la recommandation provisoire d'un groupe de défense des intérêts des patients (la Société canadienne du cancer);
- la rétroaction sur la recommandation provisoire de deux groupes de cliniciens, POGO et le Comité consultatif sur les médicaments contre les cancers de la thyroïde, la tête et du cou de Santé Ontario (Action cancer Ontario);
- les commentaires des régimes d'assurance médicaments publics et des organismes de lutte contre le cancer participant au processus d'examen de l'ACMTS.

Points de vue des parties prenantes

Observations de patients

Les commentaires ont été obtenus auprès de deux groupes de défense des intérêts des patients : CanCertitude, d'une part, et la SCC et Cancer de la thyroïde Canada, d'autre part.

CanCertitude réunit plus de 30 groupes de patients canadiens, organisations de soignants et associations caritatives, mais aussi des oncologues et des professionnels des soins oncologiques, qui œuvrent à améliorer l'accessibilité des traitements anticancéreux. Le groupe s'est appuyé sur les données d'incidence de Statistique Canada pour estimer le nombre de cas de cancers de la thyroïde (médullaires et papillaires) avec mutation du gène *RET* par année, par âge et par province ou territoire (c'est-à-dire le nombre de personnes, au Canada, qui pourront recevoir un traitement par le selpercatinib chaque année), et a fourni des observations sur les difficultés financières potentielles des patients atteints de cancer à partir de sondages effectués auprès de 1 600 résidents de la Nouvelle-Écosse. L'organisme affirme qu'un diagnostic de cancer peut entraîner des difficultés financières, en particulier lorsque les patients n'ont pas d'assurance maladie privée. Même si de multiples programmes offrent un soutien aux personnes devant assumer des coûts de médicaments élevés, les obstacles administratifs qui existent dans bon nombre de provinces et de territoires occasionnent souvent des retards de plusieurs semaines dans l'administration des traitements anticancéreux.

La SCC participe à la recherche, ainsi qu'à la défense et au soutien des patients atteints de cancer. Elle a mené un sondage auprès de patients atteints d'un cancer de la thyroïde au sein de ses groupes et réseaux. Cancer de la thyroïde Canada a également réalisé un sondage auprès de son réseau de patients et recueilli les témoignages d'un membre de son personnel et d'un membre de son conseil d'administration ayant eu un cancer de la thyroïde. Les deux sondages ont permis de recueillir 17 réponses à l'échelle du Canada entre le 22 octobre 2021 et le 10 novembre 2021. Aucun des répondants n'avait d'expérience directe ou indirecte du traitement par le selpercatinib. Les patients vivant avec un cancer de la thyroïde mentionnent les problèmes liés au travail et à la vie quotidienne, comme la fatigue, le brouillard cérébral, la santé mentale, l'image corporelle, les capacités cognitives, les préoccupations relatives aux

récidives de la maladie et à la régulation des doses de médicaments pour la thyroïde. En tout, 71 % des répondants signalent les obstacles financiers liés aux traitements, en particulier pour les analyses sanguines et les coûts des médicaments. Les patients aimeraient voir des améliorations dans les nouveaux traitements en ce qui concerne le coût, l'accès et le soutien pour améliorer leur qualité de vie.

Observations de cliniciens

Cliniciens experts consultés par l'ACMTS

Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS sont d'accord pour dire qu'il existe un besoin non comblé de médicaments mieux tolérés, qui ont un meilleur profil d'innocuité et qui puissent être utilisés chez les patients atteints d'un CMT métastatique ou de stade avancé présentant une mutation du gène *RET*, qui n'ont que très peu d'options de traitement après l'intervention chirurgicale. Les traitements visent à prolonger la SG et la SSP, et à améliorer la QVLS en maîtrisant des symptômes comme la diarrhée et les bouffées vasomotrices, en réduisant au minimum les effets indésirables et en améliorant la productivité dans la vie professionnelle et personnelle. Le selpercatinib est un traitement approprié en contexte de tumeurs malignes de la thyroïde causées par des anomalies du gène *RET*, y compris en première intention. À l'heure actuelle, au Canada, un seul traitement est autorisé et remboursé (le vandétanib), et les experts s'attendent à ce que le remboursement du selpercatinib change le paradigme de traitement actuel.

Les patients atteints d'un CMT présentant une mutation du gène *RET* qui est incurable ou impossible à traiter par des interventions locorégionales (interventions chirurgicales) et un traitement à l'iode radioactif et qui présentent, ou présenteront à court terme, une progression symptomatique de la maladie sont les plus susceptibles de bénéficier d'un traitement par le selpercatinib. Les experts n'ont pas relevé de caractéristiques de base particulières ou de variables de valeur pronostique et estiment que la réponse des patients ne diffèrera pas en fonction de caractéristiques de la maladie (par exemple, présence ou absence de certains symptômes, stade de la maladie). Ils proposent que les patients atteints d'un CMT métastatique évolutif passent un examen d'analyse des mutations et des réarrangements du gène *RET* à l'aide des tests moléculaires complets accessibles localement, que l'on devrait pouvoir trouver dans les établissements qui traitent les patients atteints d'un CMT métastatique évolutif.

Les patients doivent être soumis à des évaluations des signes de réponse ou de stabilisation de la maladie qui prennent en compte les observations cliniques et radiologiques comme les critères RECIST, le nombre et la gravité des symptômes, la SSP, la calcitonine sérique et l'ACE. Toutes ces mesures sont conformes, pour l'essentiel, aux critères d'évaluation utilisés dans les essais cliniques. La réponse est mesurée approximativement tous les 3 à 6 mois, et on considère qu'elle est adéquate si le traitement prolonge la survie et la SSP et s'il y a réduction de la fréquence et de la gravité des symptômes (p. ex., diarrhée). L'aggravation des symptômes, la détérioration de l'état fonctionnel, les signes radiologiques de progression de la maladie (en conjonction avec d'autres critères cliniques) et une toxicité inacceptable du traitement sont parmi les aspects qui entrent en ligne de compte dans la décision au cas par cas d'interrompre le traitement.

Le selpercatinib ne doit être administré que par des cliniciens ayant de l'expérience dans le traitement du cancer de la thyroïde, et ce, dans un établissement de soins externes

spécialisés. Les traitements ciblés peuvent avoir une toxicité importante et des effets néfastes connexes.

Groupes de cliniciens

Deux groupes de cliniciens ont soumis des observations : POGO et le Comité consultatif sur les médicaments contre les cancers de la thyroïde, la tête et du cou de Santé Ontario (Action cancer Ontario), soit des commentaires de 5 cliniciens au total.

Ces commentaires concordent dans l'ensemble avec ceux fournis par les cliniciens experts consultés par l'ACMTS.

Les groupes expliquent que le seul traitement du CMT en présence d'une mutation du gène *RET* actuellement autorisé et remboursé est le vandétanib, pour l'administration duquel il est nécessaire d'avoir été formé et qui requiert une surveillance particulière (de l'allongement de l'intervalle QTc, notamment). L'un des principaux objectifs d'un traitement idéal serait donc de réduire les effets toxiques liés au traitement. Lorsque le cancer évolue avec les traitements actuellement offerts, les patients ne disposent pas d'autres options.

Chez les adultes n'ayant jamais reçu de traitement, Action Cancer Ontario remarque que certains cliniciens pourraient souhaiter utiliser le selpercatinib en traitement de première intention. Bien que le selpercatinib semble plus actif et moins toxique, un essai clinique de phase III (l'essai LIBRETTO-531, qui compare le selpercatinib au traitement au choix du médecin entre le cabozantinib et le vandétanib) est encore en cours dans le cadre d'un traitement de première intention. Comme le vandétanib a un spectre d'action plus large, Action Cancer Ontario mentionne que les cliniciens aimeraient aussi pouvoir l'utiliser chez les patients dont la maladie a progressé pendant un traitement par le selpercatinib (ou qui y sont intolérants). Action Cancer Ontario estime que certains cliniciens pourraient réserver l'emploi du selpercatinib aux patients atteints d'un CMT avec mutation du gène *RET* qui présentent une intolérance au vandétanib ou à qui ce traitement ne convient pas. Chez la population de patients ayant déjà reçu des traitements, le selpercatinib représente une option thérapeutique pour les patients qui ont épuisé les traitements actuellement accessibles.

Chez l'enfant, POGO souligne que la meilleure chance de guérison des enfants atteints d'un CMT est une résection chirurgicale complète initiale. POGO continue à recommander une telle intervention en traitement de première intention. Chez les rares enfants présentant une maladie résiduelle, cependant, les traitements existants (soit le cabozantinib et le vandétanib) sont associés à un moins bon taux de réponse et à davantage d'effets toxiques; POGO recommande donc l'utilisation du selpercatinib en traitement initial de deuxième intention. Il pourrait être possible d'envisager un traitement néoadjuvant de première intention par le selpercatinib chez un petit sous-groupe de rares enfants atteints d'une tumeur inopérable pour faciliter la maîtrise chirurgicale de la maladie.

Selon les groupes de cliniciens, le dépistage des mutations du gène *RET* en vue de déterminer l'admissibilité au traitement par le selpercatinib est offert en Ontario dans le cadre des analyses systématiques au diagnostic de cancer de la thyroïde métastatique. Les patients sans mutation du gène *RET* ou dont l'indice fonctionnel ne leur permet pas de recevoir le selpercatinib constitueraient les moins bons candidats à ce traitement.

La réponse au selpercatinib serait principalement mesurée par les taux de réponse, mais aussi par d'autres résultats clés comme la SSP et la toxicité. On considère que la réponse au traitement est significative d'un point de vue clinique s'il y a réduction de la taille de la

tumeur (d'après l'évaluation clinique ou l'imagerie), des symptômes liés au cancer et des concentrations de marqueurs tumoraux. Il est recommandé d'évaluer la réponse toutes les 8 à 12 semaines pendant les 6 à 12 premiers mois, puis toutes les 12 à 16 semaines par la suite, en particulier chez les patients qui ont obtenu une réponse initiale, se sentent bien et présentent une baisse des concentrations d'ACE ou de calcitonine. Toutefois, il ne faudrait pas imposer d'intervalles précis. En cas d'effets toxiques ou d'absence de réponse au traitement, il convient d'arrêter le selpercatinib. Comme ce médicament anticancéreux s'administre à domicile par voie orale, il convient bien au milieu extrahospitalier.

Observations des régimes d'assurance médicaments

On a recueilli les commentaires des régimes d'assurance médicaments qui participent aux processus d'examen en vue du remboursement de l'ACMTS.

Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS ont fourni des conseils sur les questions potentielles de mise en œuvre soulevées par les régimes d'assurance médicaments.

Tableau 2 : Réponses aux questions des régimes d'assurance publics

Questions de mise en œuvre	Réponses
Comparateurs pertinents	
<p>L'essai LIBRETTO-001 est un essai non comparatif de phase I/II mené en mode ouvert sans répartition aléatoire évaluant l'utilisation du selpercatinib dans le traitement du CMT en présence d'une mutation du gène <i>RET</i> avec ou sans traitement antérieur par le vandétanib ou le cabozantinib.</p> <p>Le comparateur pertinent actuellement remboursé en traitement de première intention (chez l'adulte) est le vandétanib. En traitement de deuxième intention, le comparateur pertinent est le TSO ou un essai clinique. Les patients ayant entre 12 et 17 ans ne disposent pas de comparateur remboursé actuellement.</p>	<p>Le CEEP reconnaît l'accessibilité des options thérapeutiques actuelles chez l'adulte et l'enfant en traitement de première intention et d'intentions ultérieures.</p> <p>Le CEEP prend acte des observations des groupes de cliniciens, selon lesquels l'exposition de certains patients (patients atteints de problèmes cardiaques comme l'arythmie ou d'affections rénales chroniques, notamment) au vandétanib pourrait être dangereuse. Il note également les contreindications cliniques mentionnées dans la monographie du vandétanib et reconnaît que ce traitement ne convient pas aux patients suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • patients atteints d'un syndrome du QT long congénital ou présentant un intervalle QTcF > 500 ms de façon continue; • patients atteints d'une hypokaliémie, d'une hypomagnésémie ou d'une hypocalcémie non maîtrisée; • patients atteints d'une hypertension non maîtrisée; • patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à la substance active, soit le vandétanib, ou à l'un de ses excipients. <p>Le CEEP reconnaît le besoin thérapeutique non comblé des patients présentant une contreindication au vandétanib (le traitement actuel de première intention de référence); par conséquent, il amende sa recommandation de remboursement afin d'y inclure les patients présentant une contreindication au traitement de première intention.</p>
Amorce du traitement	
<p>Seulement 3 adolescents (de 15, 16 et 17 ans) atteints d'un CMT métastatique ou de stade avancé avec mutation du gène <i>RET</i> ont participé à l'essai LIBRETTO-001. La demande de remboursement est faite pour les patients de 12 ans et</p>	<p>Le CEEP prend acte du petit nombre d'adolescents inscrits à l'essai LIBRETTO-001 et se penche sur les données d'un résumé de l'essai LIBRETTO-121 (mené chez des enfants), auquel 12 patients ont participé (âge médian : 14 ans), parmi lesquels</p>

Questions de mise en œuvre	Réponses
<p>plus. Le vandétanib, le comparateur actuellement remboursé dans le traitement du CMT, n'est remboursé que chez l'adulte.</p> <p>Quelles sont l'innocuité et l'efficacité relatives du selpercatinib dans le traitement du CMT avec mutation du gène <i>RET</i> chez les patients ayant entre 12 et 17 ans?</p> <p>Les personnes aptes à procréer doivent recevoir des conseils supplémentaires en raison de l'effet potentiel du selpercatinib sur la reproduction et la fertilité.</p>	<p>8 patients atteints d'un CMT avec mutation du gène <i>RET</i>, 7 de ces 8 patients poursuivant le traitement au moment de l'analyse (TRO de 50 %; IC à 95 % de 16 % à 84 %).</p> <p>Le CEEP prend acte des observations des cliniciens experts au sujet de la rareté des données probantes portant sur les enfants atteints d'un CMT avec mutation du gène <i>RET</i>, et reconnaît que les bénéfices et les effets néfastes du traitement doivent toujours être pris en considération puisqu'il s'agit d'une maladie rare au pronostic sombre. L'indication du selpercatinib autorisée par Santé Canada concerne les enfants de 12 ans et plus, et le selpercatinib n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 12 ans.</p>
<p>S'attend-on à ce que l'efficacité du selpercatinib soit similaire pour toutes les mutations du gène <i>RET</i>?</p> <p>S'attend-on à ce que l'efficacité du selpercatinib soit similaire chez les patients atteints d'un CMT sporadique et chez ceux atteints d'un CMT héréditaire?</p>	<p>À l'instar des cliniciens experts, le CEEP ne s'attend pas à constater des variations entre ces sous-groupes de patients.</p>
Poursuite du traitement ou renouvellement du remboursement	
<p>Dans l'essai LIBRETTO-001, les patients ont été soumis à des examens radiologiques toutes les 8 semaines pendant 1 an, puis toutes les 12 semaines par la suite. Les taux de calcitonine et d'ACE ont été mesurés.</p> <p>Comment évaluera-t-on la réponse au traitement par le selpercatinib dans la pratique clinique?</p>	<p>D'après les cliniciens experts, les patients font l'objet d'une évaluation tous les 3 à 6 mois environ lors des visites de suivi, et les cliniciens évaluent différents critères de réponse (en plus de la SG et de la SSP), notamment les critères RECIST, le taux d'ACE et de calcitonine, les symptômes généraux et la QVLS.</p>
Cessation du traitement	
<p>Dans l'essai LIBRETTO-001, les patients présentant une progression confirmée de la maladie pouvaient poursuivre le traitement par le selpercatinib s'ils en retiraient un bénéfice clinique.</p> <p>Quels sont les critères d'arrêt du selpercatinib?</p>	<p>Les cliniciens experts conviennent que l'aggravation des symptômes, la détérioration de l'état fonctionnel, les signes radiologiques de progression de la maladie (en conjonction avec d'autres critères cliniques), et une toxicité inacceptable du traitement sont parmi les aspects qui entrent en ligne de compte dans la décision au cas par cas d'interrompre le traitement.</p>
Prescription	
<p>La posologie du selpercatinib est calculée en fonction du poids du patient (120 mg par voie orale deux fois par jour chez les patients de moins de 50 kg et 160 mg par voie orale deux fois par jour chez les patients de 50 kg ou plus). Le médicament existe en capsules de 40 mg et de 80 mg, et il peut être administré à domicile par le patient ou son aidant.</p>	<p>Le CEEP prend acte de la posologie recommandée dans la monographie approuvée par Santé Canada et de cette recommandation.</p>
Généralisabilité	
<p>Les patients ayant un indice fonctionnel ECOG supérieur à 2 sont exclus de l'essai.</p> <p>Ces patients pourraient-ils être admissibles au traitement?</p> <p>Seuls les patients de 12 ans et plus sont admissibles à l'essai.</p> <p>Les résultats de cet essai peuvent-ils s'appliquer aux</p>	<p>Le CEEP prend acte des observations des cliniciens experts, qui remarquent que dans ces deux situations, les données probantes sont très incertaines et rares. Les cliniciens estiment par conséquent que le selpercatinib pourrait être offert aux enfants au cas par cas. Ce serait également le cas pour les patients ayant un indice fonctionnel ECOG supérieur à 2.</p> <p>Le CEEP reconnaît que les cliniciens peuvent, à leur discrétion, envisager d'utiliser le selpercatinib chez les patients présentant un</p>

Questions de mise en œuvre	Réponses
enfants de moins de 12 ans atteints d'un CMT inopérable ou métastatique présentant une mutation du gène <i>RET</i> ?	indice fonctionnel supérieur à 2. L'indication du selpercatinib autorisée par Santé Canada concerne les enfants de 12 ans et plus, et le selpercatinib n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 12 ans.
Algorithme de financement	
Le médicament pourrait prendre la place des médicaments de comparaison dans le traitement. Ce médicament pourrait changer le rang qu'occupent les médicaments remboursés dans les traitements ultérieurs.	Le CEEP prend acte de cette observation des régimes d'assurance médicaments. Il remarque qu'aucun traitement ciblé du CMT présentant une mutation du gène <i>RET</i> n'est accessible actuellement. À l'instar des cliniciens experts, le CEEP estime que le remboursement du selpercatinib aura un effet sur le paradigme de traitement des patients atteints d'un CMT présentant une mutation du gène <i>RET</i> .
L'efficacité du selpercatinib change-t-elle selon sa place dans le traitement?	Il n'existe aucune donnée probante montrant clairement une différence d'activité selon les antécédents de traitement.
Existe-t-il des données probantes appuyant l'utilisation du vandétanib après une progression de la maladie sous selpercatinib?	Aucune des données probantes accessibles de l'essai LIBRETTO-001 ne porte sur l'utilisation du vandétanib après un traitement par le selpercatinib.
Prestation de soins	
Le selpercatinib est offert en capsules à 40 mg (60 capsules par flacon) et à 80 mg (60 ou 120 capsules par flacon). On peut l'administrer selon plusieurs schémas posologiques et en ajuster la dose. Les exigences actuelles du fabricant en matière d'emballage et d'entreposage offrent une certaine souplesse dans les options de distribution (p. ex. plaquettes alvéolées, utilisation des capsules contenues dans un flacon pour plusieurs ordonnances, si nécessaire).	Le CEEP prend acte de la posologie recommandée dans la monographie de produit approuvée par Santé Canada et des dispositions relatives aux soins mises en avant par les régimes d'assurance médicaments.
Le test de dépistage des mutations du gène <i>RET</i> doit être en place pour déterminer l'admissibilité des patients.	Le CEEP a discuté de l'accès aux tests de dépistage des mutations du gène <i>RET</i> dans l'ensemble du Canada et souscrit à l'énoncé du régime d'assurance médicaments.
Aspects systémique et économique	
Il existe des prix confidentiels pour le vandétanib.	Le CEEP confirme que le traitement par le vandétanib est remboursé chez l'adulte.

ACE = antigène carcinoembryonnaire; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux; CMT = cancer médullaire de la thyroïde; ECG = électrocardiogramme; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; IC = intervalles de confiance; QTcF = QTc selon la correction de Fridericia; QVLS = qualité de vie liée à la santé; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; RECISt = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; RET = *rearranged during transfection*; SG = survie globale; SSP = survie sans progression; TSO = traitement symptomatique optimal

Données probantes cliniques

Description des études

Le présent rapport porte sur un essai clinique, l'essai LIBRETTO-001. Il s'agit d'un essai clinique ouvert de phase I/II, en cours, multicentrique et à un seul groupe de traitement, évaluant le selpercatinib par voie orale (LOXO-292) chez des patients atteints de tumeurs solides avancées, dont des tumeurs solides porteuses d'une fusion du gène *RET*, des CMT

et d'autres tumeurs exprimant des mutations conductrices du gène *RET*. Dans ce rapport, l'ACMTS se penche sur les patients atteints d'un CMT. Le promoteur a utilisé différentes dates limites de collecte des données : tout d'abord, le 17 juin 2019, soit la date limite utilisée dans le dossier de la demande initiale présenté à la FDA (Food and Drug Administration) et à l'EMA (European Medicine Agency); ensuite, le 16 décembre 2019, les données recueillies à cette date ayant été utilisées pour la synthèse des résultats en matière d'efficacité clinique de l'essai LIBRETTO-001, cette synthèse ayant ensuite été incluse aux dossiers de demande envoyés à la FDA, à Santé Canada et à l'EMA. L'analyse planifiée à la date limite de collecte des données du 16 décembre 2019 visait à appuyer la demande de « mise à jour de l'efficacité et de l'innocuité au 60^e jour » envoyée à la FDA, qui fournissait des renseignements sur au moins 6 mois de suivi chez l'ensemble des patients inscrits au moment de la date limite de collecte des données initiales, soit le 17 juin 2019. De plus, le présent rapport contient également une analyse des données recueillies à la date limite du 30 mars 2020. Les principales analyses de l'efficacité dont les résultats sont présentés dans ce rapport portent sur les données dont la date limite de collecte est le 16 décembre 2019, à la date prévue de l'analyse primaire.

L'essai LIBRETTO-001 comporte deux phases principales : une phase I ou phase d'augmentation de la dose, et une phase II ou phase de confirmation de la dose auprès d'une cohorte élargie. Quelle que soit la phase, il avait été prévu de recruter des patients dans l'une des cinq cohortes de la phase II afin de caractériser l'innocuité et l'efficacité du selpercatinib dans le traitement de tumeurs comportant des anomalies particulières du gène *RET*. La cohorte 1 est composée de patients atteints d'une tumeur solide et présentant une fusion du gène *RET* dont la maladie a progressé pendant au moins un traitement antérieur de première intention de référence, ou qui ont une intolérance aux traitements de première intention. La cohorte 2 est composée de patients atteints d'une tumeur solide présentant une fusion du gène *RET* qui n'a jamais été traitée. La cohorte 3 est composée de patients atteints d'un CMT présentant une mutation du gène *RET* dont la maladie a progressé pendant au moins un traitement antérieur de première intention de référence par le cabozantinib ou le vandétanib, ou qui ont une intolérance à ces traitements. La cohorte 4 est composée de patients atteints d'un CMT présentant une mutation du gène *RET* n'ayant jamais reçu de traitement de première intention de référence par le cabozantinib, le vandétanib ou tout autre inhibiteur de kinases ayant une activité anti-RET. La cohorte 5 comprend des patients des cohortes 1 à 4 dont la maladie n'est pas mesurable, des patients atteints de CMT ne répondant pas aux exigences des cohortes 3 ou 4, des patients atteints de cancers du spectre du CMT (comme un CMT et un phéochromocytome) ou de cancers de la thyroïde peu différenciés en présence d'autres altérations/mécanismes d'activation du gène *RET*, et de patients dont l'ADN libre circulant présente une altération du gène *RET* dont la présence n'a pas été constatée dans un échantillon tumoral. Dans le présent examen, l'ACMTS se penche sur les patients atteints d'un CMT recrutés dans les cohortes 3 et 4.

La phase I avait pour objectif principal de déterminer la dose maximale de selpercatinib tolérée ou la dose recommandée pour la phase II. Les objectifs secondaires de la phase I comprennent l'évaluation de l'innocuité et de la tolérabilité du selpercatinib, la caractérisation de ses propriétés pharmacocinétiques et l'évaluation de son activité antitumorale. L'objectif principal de la phase II était d'évaluer, chez chacune des cohortes élargies, l'activité antitumorale du selpercatinib en déterminant le TRO à l'aide de la version 1.1 des critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) ou des critères RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology), selon le type de tumeur évaluée. Les objectifs secondaires de la phase II comprennent d'autres paramètres d'évaluation

de l'efficacité, notamment la meilleure variation de la taille de la tumeur par rapport au départ, la durée de la réponse (DDR), le TRO du système nerveux central (SNC), la DDR du SNC, le temps écoulé avant l'obtention d'une réponse, quelle qu'elle soit, et de la meilleure réponse, le taux de bénéfice clinique (TBC), la SSP, la SG, l'évaluation de l'innocuité et de la tolérabilité du selpercatinib et la caractérisation de ses propriétés pharmacocinétiques. La pharmacocinétique et la collecte de données sur les résultats déclarés par les patients en vue d'explorer les symptômes liés à la maladie et la QVLS sont des objectifs exploratoires. Une fois la dose maximale tolérée déterminée, une analyse de confirmation de la dose a été menée afin d'obtenir la dose de selpercatinib recommandée pour la phase II, qui est de 160 mg par voie orale deux fois par jour selon le choix du Comité d'évaluation de l'innocuité.

Le TRO est calculé à partir d'une estimation de probabilité maximale (c'est-à-dire la proportion brute de patients dont la meilleure réponse globale est une réponse complète [RC] ou une réponse partielle [RP]) avec des intervalles de confiance à 95 %. La DDR correspond au nombre de mois écoulés depuis la date de début de la RC ou de la RP, la médiane étant estimée selon la méthode de Kaplan-Meier, avec censure à droite des patients ayant suivi des traitements anticancéreux ultérieurs ou ayant subi une intervention chirurgicale liée au cancer en l'absence de progression documentée de la maladie, des patients décédés ou ayant présenté une progression documentée de leur maladie après avoir manqué au moins deux visites de suivi consécutives et des patients toujours en vie mais n'ayant pas présenté de progression documentée de leur maladie à la date limite de collecte des données ou avant cette date. La SG et la SSP sont évaluées de la même façon que la DDR. Tous les résultats de l'évaluation de l'efficacité proviennent d'un comité d'examen indépendant (CEI).

À la date limite de collecte des données du 16 décembre 2019 (n = 226), les patients atteints d'un CMT présentant une mutation du gène *RET* ont en moyenne 56,1 ans, seulement trois patients ayant moins de 18 ans et les deux tiers des patients ayant entre 45 et 75 ans. Signalons également que 65,5 % des patients sont des hommes. La plupart des patients ont un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1, et seulement 12 patients (soit 5,3 %) ont un indice fonctionnel ECOG de 2; 95 mois se sont écoulés en moyenne depuis la pose du diagnostic. Tous les patients sauf deux ont des antécédents de maladie métastatique. La plupart des patients (soit 61,5 %) présentent de la diarrhée au départ.

Le promoteur a fourni de nouvelles données obtenues à la date limite de collecte des données du 15 juin 2021 dans le cadre d'une demande de reconsidération formulée auprès de l'ACMTS. Ces nouvelles données concernent le sous-groupe PAC1 (n = 142, groupe qui comprend des patients n'ayant jamais reçu de traitement à action générale [81 %] et des patients n'ayant reçu ni le cabozantinib, ni le vandétanib mais ayant reçu d'autres traitements à action générale [19 %]). L'âge médian chez cette population est de ■ ans, et ■ des patients ont des antécédents de maladie métastatique. Chez les patients n'ayant jamais reçu le cabozantinib ni le vandétanib (PAC1), les durées médianes écoulées depuis le diagnostic initial et depuis la formation de métastases sont de ■ mois et ■ mois, respectivement; chez les patients ayant déjà reçu le cabozantinib ou le vandétanib, elles sont de ■ mois et ■ mois, respectivement.

Efficacité

Chez les patients atteints d'un CMT présentant une mutation du gène *RET* ayant participé à l'essai LIBRETTO-001 (date limite de collecte des données du 16 décembre 2019), avec une durée médiane de suivi de ■■■■■■

À la date limite de collecte des données du 30 mars 2020, les patients de la PAP (n = 55) ont atteint une SG médiane de 33,2 mois (entre 1,1 et 33,3 ou plus), les données étant du même ordre chez la PAI. La SG médiane n'a pas été atteinte chez la PAC.

Pour ce qui est de la SSP (date limite de collecte des données du 16 décembre 2019) avec une durée médiane de suivi de 16,7 mois (écart interquartile [IEQ] de 14,8 à 22,1), la SSP médiane n'a pas été atteinte chez la PAP, les valeurs s'étalant entre 0 mois et 29,4 mois. Le taux de SSP à 12 mois ou plus est de 72,8 %. À la date limite de collecte des données du 30 mars 2020, aucun des groupes évalués (PAP, PAI et PAC) n'a atteint une valeur de SSP médiane (entre 0,0 et 32,2 ou plus).

Le pourcentage de patients ayant obtenu un TRO (à la date limite de collecte des données du 16 décembre 2019) est de 69,1 % (IC à 95 % de 55,2 à 80,9), et ce pourcentage est similaire entre les différents sous-groupes. À la date limite de collecte des données du 30 mars 2020, les résultats en matière de TRO sont du même ordre de grandeur (soit 69,1 % chez la PAP et du même ordre chez les autres groupes).

Après une durée médiane de suivi de 14,06 mois (EIQ de 10 à 17,5), la DDR médiane (date limite de collecte des données du 16 décembre 2019) n'était atteinte dans aucun des groupes d'analyse à l'exception de la PAC1 (21,9 mois, entre 1,8 et 22). À la date limite de collecte des données du 30 mars 2020, les résultats étaient similaires à l'exception de ceux de la PAC1, pour laquelle la DDR médiane était de 21,9 mois (de 1,5 à 24,1), mais après une durée médiane de suivi de 9,2 mois. À la date limite de collecte des données du 16 décembre 2019, le pourcentage de patients ayant obtenu une DDR de plus de 12 mois était de 55,2 % chez la PAP. À la date limite de collecte des données du 30 mars 2020, ce pourcentage était de 68,4 % chez la PAP.

Les données relatives à la QVLS à la date limite de collecte des données du 16 décembre 2019 proviennent d'une publication du promoteur qui porte sur les patients présents à cette date (n = 226). Parmi les patients dont la maladie était mesurable (n = 212), 88 patients (soit 41,5 %) n'avaient jamais reçu de traitement et 124 (soit 58,5 %) avaient déjà reçu des inhibiteurs multikinases au début de l'essai. Parmi les patients évalués (n = 193), 36 (soit 18,7 %) répondent aux critères d'amélioration formelle et 25 (soit 13,0 %) répondent aux critères d'aggravation formelle des capacités physiques selon le questionnaire QLQ-C30. Chez les sous-groupes de patients n'ayant jamais été traités et ayant déjà reçu des traitements, respectivement, 10,5 % et 22,5 % répondent aux critères d'amélioration formelle et 14,5 % et 11,3 % répondent aux critères d'aggravation formelle des capacités physiques selon le questionnaire QLQ-C30. Pendant le traitement par le selpercatinib, les résultats à l'échelle de santé globale/qualité de vie de la plupart des patients se sont améliorés ou sont restés stables à chaque cycle du traitement à l'étude de 28 jours. Parmi les patients évalués, 56 (soit 29,0 %) répondent aux critères d'amélioration formelle à l'échelle de santé globale/qualité de vie et 25 (soit 13,0 %) répondent aux critères d'aggravation formelle à l'échelle de santé globale/qualité de vie. Chez les sous-groupes de patients n'ayant jamais été traités et ayant déjà reçu des traitements, respectivement, 26,3 % et 31,3 % répondent aux critères d'amélioration formelle et 17,1 % et 12,5 % répondent aux critères d'aggravation formelle à l'échelle de santé globale/qualité de vie. Chez la plupart des patients, la diarrhée est restée stable ou a diminué à chaque cycle du traitement par le selpercatinib. Parmi les patients évalués, 84 (soit 43,5 %) répondent aux critères de diminution formelle de la diarrhée et 19 (soit 9,8 %) répondent aux critères d'aggravation formelle de la diarrhée.

À la date limite de collecte des nouvelles données, soit le 15 juin 2021, le TRO selon l'évaluation du CEI chez la PAC1 était de 81,0 % (IC à 95 % de 73,6 à 87,1), ce qui est similaire mais numériquement supérieur au TRO obtenu à la date précédente de collecte des données, soit le 30 mars 2020. Après une durée médiane de suivi de 20,3 mois, la DDR médiane selon l'évaluation du CEI n'était pas évaluable (■■■■). Cependant, ■■■■ des patients qui répondaient au traitement poursuivaient le traitement sans progression documentée de leur maladie selon l'évaluation du CEI au moment de la date limite de collecte des données. La SG médiane selon l'évaluation du CEI n'a pas été atteinte après une durée médiane de suivi de 26,3 mois ■■■■. La valeur maximale de SG est de ■■■■. Les taux de SG après 12 mois ou plus et après 24 mois ou plus étaient de ■■■■ et de 95,0 %, respectivement. En matière de SSP, 83,1 % des patients avaient survécu sans progression de la maladie à la date limite de collecte des données, après une durée médiane de suivi de 24,5 mois. La SSP médiane selon l'évaluation du CEI n'avait pas été atteinte à la date limite de collecte des données, et la valeur maximale de la SSP est de ■■■■. Les taux de SSP après 12 mois ou plus et après 24 mois ou plus étaient de ■■■■ et de 81,1 %, respectivement.

Innocuité

Des événements indésirables (EI) ont été signalés chez deux patients traités par le selpercatinib. Parmi les 299 patients atteints d'un CMT présentant une mutation du gène *RET* inclus dans l'analyse de l'innocuité, 297 patients (soit 99,3 %) ont présenté au moins un EI, 56,2 % étant de grade 3 ou 4 et 2 %, de grade 5. Au total, 11 patients (soit 3,7 %) ont présenté des EI et abandonné le médicament à l'étude. Les EI les plus couramment signalés (> 20 % des patients ayant présenté au moins l'un de ces EI) sont l'hypertension, la diarrhée, la constipation, la fatigue, les céphalées, l'œdème périphérique, les nausées et les douleurs abdominales.

Des EI graves se sont produits chez 89 des 299 patients de la population d'analyse de l'innocuité (soit 29,8 %), 16 (soit 5,4 %) d'entre eux étant jugés en lien avec le selpercatinib. Parmi ces derniers, 6 patients (soit 2 %) sont décédés des suites d'un EI. Les EI graves les plus fréquents sont la pneumonie, l'hypocalcémie et l'hypertension; ces EI ont été observés chez 2,3 %, 2,0 % et 2 % des patients, respectivement.

Parmi les 299 patients de la population d'analyse de l'innocuité atteints d'un CMT présentant une mutation du gène *RET*, 7 décès (soit 2,3 %) se sont produits dans les 28 jours suivant l'administration de la dernière dose de selpercatinib (2 en raison de la progression de la maladie et 5 à cause d'EI) et 13 décès (soit 4,3 %) se sont produits plus de 28 jours après l'administration de la dernière dose de selpercatinib, soit 11 (3,7 %) en raison de la progression de la maladie et aucun n'étant attribuable à des EI; les 2 autres décès étaient dus à des événements sans lien avec le traitement.

En matière d'effets néfastes d'intérêt particulier, les hausses des taux d'enzymes hépatiques sont fréquentes, 78 patients (soit 26,1 %) et 82 patients (soit 27,4 %) présentant une hausse des taux d'alanine aminotransférase (ALT) et d'aspartate aminotransférase (AST), respectivement, mais la plupart des cas étant de faible grade (voir le rapport clinique). De l'hypertension est signalée chez 113 patients (soit 37,8 %). De la diarrhée est présente chez 95 patients (soit 31,8 %) à n'importe quel point de mesure, et les cas d'hypersensibilité sont rares (3 patients). Un sujet d'inquiétude récurrent chez les cliniciens est l'allongement de l'intervalle QTc, puisque cet intervalle s'est allongé par rapport au départ de plus de 30 ms chez 181 patients (soit 60,7 %) et de plus de 60 ms chez 36 patients (soit 12,1 %).

À la date limite de collecte des données du 30 mars 2020, les événements néfastes étaient similaires à ceux indiqués à la date limite de collecte des données du 16 décembre 2019, 313 des 315 patients (soit 99,4 %) présentant un EI toutes catégories confondues et 97 patients (soit 30,8 %) présentant au moins un EI grave. À cette date, 28 décès (soit 8,9 %) étaient survenus dans les 28 jours suivant l'administration de la dernière dose de selpercatinib (18 en raison de la progression de la maladie, 8 à cause d'EI et 2 à cause d'événements sans lien avec le traitement), et aucun décès n'était survenu plus de 28 jours après l'administration de la dernière dose de selpercatinib. Les EI les plus fréquents (soit > 5 %) sont les suivants : sècheresse buccale (39 %), diarrhée (35 %), hypertension (38 %), fatigue (36 %), constipation (32 %), augmentation du taux d'AST (28 %), augmentation du taux d'ALT (28 %), œdème périphérique (27 %), nausées (25 %), augmentation du taux sanguin de créatinine (24 %), douleurs abdominales (24 %), allongement de l'intervalle QTc à l'ECG (19 %), arthralgie (19 %), toux (16 %) et éruption cutanée (16 %).

À la date limite de collecte des nouvelles données du 15 juin 2021, les événements néfastes rapportés chez l'ensemble de la population d'analyse de l'innocuité parmi les patients atteints d'un CMT étaient similaires à ceux rapportés à la date limite de collecte des données du 30 mars 2020. Seulement ■ des patients ont présenté un événement indésirable grave apparu pendant le traitement par le selpercatinib. Au total, ■ décès sont survenus dans les 28 jours suivant l'administration de la dernière dose de selpercatinib (■) et ■ décès se sont produits plus de 28 jours après l'administration de la dernière dose de selpercatinib (■). Comme lors de la date limite de collecte des données du 30 mars 2020, les EI les plus fréquents (≥ 20 %) comprennent les suivants, par ordre décroissant : diarrhée, hypertension, sècheresse buccale, fatigue, constipation, augmentation du taux d'AST, œdème périphérique, nausées, maux de tête, augmentation du taux d'ALT, augmentation du taux sanguin de créatinine, douleurs abdominales, arthralgie, hypocalcémie, vomissements, allongement de l'intervalle QTc à l'ECG, toux, dorsalgie et éruption cutanée.

Évaluation critique

L'essai LIBRETTO-001 est un essai de phases I et II mené en mode ouvert sur un seul groupe de traitement. Il s'agit donc d'une étude descriptive qui n'a pas analysé en bonne et due forme les critères d'évaluation principaux ou secondaires (p. ex. TRO, DR, SG, SSP), c'est-à-dire en procédant à des ajustements pour tenir compte des multiples comparaisons. Ces limites tenant à l'inclusion d'un seul groupe de traitement et à l'absence de groupes de comparaison font obstacle à l'estimation des effets relatifs du traitement par le selpercatinib. Le devis en mode ouvert peut également augmenter l'incertitude relative aux résultats rapportés par les patients comme la QVLS, ce qui introduit un biais en raison de la subjectivité de cette évaluation en l'absence d'insu. Le risque de biais serait beaucoup plus faible dans l'évaluation de critères d'évaluation plus objectifs, comme le TRO, la SG ou la SSP, visant à vérifier une hypothèse prédéfinie bien établie. De plus, les résultats de QVLS sont considérés comme des critères exploratoires avec des ajustements pour tenir compte de comparaisons multiples.

À la date limite de collecte des données du 16 décembre 2019, 17,7 % des patients avaient abandonné le traitement à l'étude, principalement à cause de la progression de la maladie, et 12,4 % des patients de la population d'analyse de l'efficacité avaient arrêté l'essai, principalement en raison de leur décès. À la date limite de collecte des données du 30 mars 2020, les taux d'abandon étaient toujours du même ordre (soit 17,1 % des patients ayant abandonné le traitement et 12,7 % ayant abandonné l'essai, 7,9 % et 4,4 % des patients ayant abandonné le traitement à cause d'une progression de la maladie et d'EI,

respectivement). Le promoteur a évalué les critères d'évaluation principaux et secondaires chez l'ensemble des 226 patients de la population d'analyse de l'efficacité et des 299 patients de la population d'analyse de l'innocuité.

La généralisabilité des résultats obtenus chez la population recrutée en matière de survie et de réponse ne soulève pas autant de réserves. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS estiment qu'à l'exception de la proportion de femmes, les caractéristiques de départ de la population admise à l'essai LIBRETTO-001 sont globalement représentatives de la population de patients atteints d'un CMT présentant une mutation du gène *RET* qu'ils voient en pratique clinique au Canada. La proportion de femmes par rapport aux hommes est plus faible que les valeurs attendues par les cliniciens experts, mais ils estiment que cela ne porte pas préjudice à l'applicabilité des résultats de l'essai. La plupart des patients avaient un bon indice fonctionnel au départ (un petit nombre avait un indice fonctionnel de 2 ou plus), ce qui indique que la population incluse dans l'étude pourrait être en meilleure santé que celle rencontrée dans la pratique clinique canadienne; cependant, les cliniciens experts ne considèrent pas la population comme très différente de ce à quoi ils s'attendraient. Tous les critères d'évaluation mesurés dans l'étude LIBRETTO-001 sont pertinents d'un point de vue clinique et, d'après les cliniciens experts, ils sont bien connus et utilisés par les médecins au Canada et sont importants pour les patients. L'une des principales réserves tient à la durée limitée du suivi, qui peut être jugée trop courte pour l'observation des patients qui continuent l'étude et l'évaluation de la SG.

Comparaisons indirectes

Le promoteur a soumis une comparaison de traitements indirecte (CTI) qui consiste en une analyse systématique et une comparaison indirecte ajustée par appariement (MAIC) sans comparateur commun évaluant l'efficacité clinique relative du selpercatinib par rapport au cabozantinib, au vandétanib, au lenvatinib, au sorafénib et au placebo dans le traitement du CMT de stade avancé en présence d'une mutation du gène *RET*. Parmi ces comparateurs, le cabozantinib, le vandétanib et le placebo sont jugés pertinents dans le cadre du présent examen. Trois critères d'évaluation ont été analysés, soit la SG, la SSP et le TRO. Dans le cadre de la MAIC comparant le selpercatinib et le cabozantinib, la pondération a été calculée par des méthodes d'appariement des coefficients de propension avec une régression logistique. La même pondération a servi pour la comparaison du selpercatinib et du placebo.

Une fois la pondération effectuée, la CTI soumise par le promoteur indique une amélioration statistiquement significative de la SSP avec le selpercatinib par rapport au placebo [REDACTED] et une amélioration statistiquement significative de la SG avec le selpercatinib par rapport au placebo [REDACTED]. Parmi les causes d'hétérogénéité entre les essais, on compte des différences de caractéristiques des patients au départ, comme l'âge, l'indice fonctionnel ECOG et la présence ou non de la mutation M918T du gène *RET*, et des différences de plan des essais (essais à un ou plusieurs groupes de traitement). Les variables comprises dans le modèle de pondération sont [REDACTED].

La CTI soumise par le promoteur présente plusieurs limites, notamment le manque d'inclusion de tous les facteurs pronostiques et des modificateurs de l'effet du traitement dans le processus de pondération de la MAIC, ce qui entraîne un risque important de présence de facteurs parasites résiduels; dans la MAIC, l'utilisation de pondérations calculées pour une comparaison avec une autre comparaison portant sur une population de patients différente; l'hétérogénéité entre les populations de patients utilisées dans différents éléments

de la CTI; et le manque de prise en compte et d'inclusion des résultats du protocole d'examen systématique de l'ACMTS, y compris les valeurs en matière de DDR, de QVLS et d'innocuité. En raison de ces limites, les estimations de l'effet relatif des traitements de la MAIC sont incertaines, ce qui mine la validité interne et externe de la CTI.

Autres données probantes pertinentes

L'ACMTS a repéré trois essais en cours pertinents dans le cadre du présent examen : l'essai LIBRETTO-531 (ECR de phase III comparant le selpercatinib au traitement au choix du médecin entre le cabozantinib et le vandétanib), l'essai LIBRETTO-321 (essai de phase II effectué en Chine) et l'essai LIBRETTO-121 (essai de phase I/II chez l'enfant); il n'existe à l'heure actuelle aucune publication révisée par les pairs décrivant les résultats de ces essais (à l'exception de l'essai LIBRETTO-121, dont les résultats ont été présentés sous forme de résumé), et ces essais devraient se terminer d'ici 2026, 2025 et 2024, respectivement.

Données probantes économiques

Tableau 3 : Cout et rapport cout/efficacité

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout/utilité Modèle à survie partitionnée
Population cible	Patients de 12 ans et plus atteints d'un CMT présentant une mutation du gène <i>RET</i> , ce qui comprend les personnes n'ayant jamais reçu de traitement (traitement de première intention) et ayant déjà reçu un traitement (traitement de deuxième intention et d'intentions ultérieures)
Traitement	Selpercatinib : 120 mg par voie orale deux fois par jour (chez les patients de moins de 50 kg) ou 160 mg par voie orale deux fois par jour (chez les patients de 50 kg ou plus)
Prix indiqué	66,50 \$ la capsule de 40 mg; 133,00 \$ la capsule de 80 mg
Cout du traitement	11 172 \$ à 14 896 \$ par cycle de 28 jours
Comparateurs	<ul style="list-style-type: none"> • Vandétanib • TSO, soit surveillance et soins palliatifs
Perspective	Payeur de soins de santé financé par les fonds publics au Canada
Critères d'évaluation	AVAQ, AV
Horizon temporel	10 ans
Principales sources de données	<ul style="list-style-type: none"> • Selpercatinib : essai « panier » sans répartition aléatoire à un seul groupe de traitement (essai LIBRETTO); analyse des résultats limitée aux patients atteints d'un CMT présentant une mutation du gène <i>RET</i>, n'ayant jamais reçu de traitement (n = 124) ou ayant déjà reçu un traitement (n = 88) • MAIC sans comparateur commun comparant le selpercatinib et le TSO • Comparaison naïve entre le TSO et le vandétanib
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> • L'efficacité comparative du selpercatinib en matière de SSP et de SG est inconnue en raison de l'absence de données de comparaison directe entre le selpercatinib et le vandétanib ou le TSO et de l'incertitude insoluble associée à la MAIC sans comparateur commun comparant le selpercatinib et le TSO et à la comparaison naïve par rapport au vandétanib.

Aspect	Description
	<ul style="list-style-type: none"> Le modèle pharmacoeconomique est documenté à partir des données groupées de SG et de SSP des patients n'ayant jamais reçu de traitement et ayant déjà reçu un traitement. Par conséquent, les résultats obtenus par le promoteur et les résultats de l'analyse exploratoire de l'ACMTS sont le reflet de l'utilisation du selpercatinib toutes intentions de traitement confondues, et le rapport cout/efficacité du selpercatinib en première ou deuxième intention de traitement est inconnu. Le choix d'effectuer un appariement par scores de propension pour évaluer le rapport cout/efficacité du selpercatinib est inapproprié, car les données sur la SSP et la SG de l'essai LIBRETTO sont entachées d'une forte incertitude. Le modèle du promoteur suppose que les patients ne présentent un risque de décès qu'après la progression de la maladie, une hypothèse que les données de l'essai LIBRETTO ne soutiennent pas. L'ajustement des couts d'acquisition des médicaments en fonction de l'intensité de la dose dans l'essai LIBRETTO biaise le RCED en faveur du selpercatinib. En raison du manque de données cliniques, le rapport cout/efficacité du selpercatinib chez les patients de 12 à 17 ans n'a pas été pris en compte dans la demande du promoteur. On a supposé que les résultats obtenus chez les adultes pouvaient s'appliquer chez les adolescents, ce qui pourrait être inapproprié. Le modèle manque de transparence et est programmé d'une manière inefficace. On relève de nombreuses erreurs dans l'analyse et l'ACMTS ne peut pas garantir que les résultats du modèle sont calculés avec exactitude.
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> En raison des limites relevées concernant le manque de données comparatives sur l'efficacité clinique ainsi que les problèmes inhérents au modèle soumis (y compris les méthodes inadéquates de modélisation et les limites structurelles), l'efficacité clinique comparative et, par conséquent, le rapport cout/efficacité du selpercatinib par rapport au vandétanib ou au TSO sont inconnus. L'ACMTS a effectué une analyse exploratoire dans laquelle elle a apporté des ajustements tenant compte de la mortalité avant la progression de la maladie et des estimations appropriées des couts d'acquisition des médicaments. L'ACMTS n'a pas pu vérifier le rapport cout/efficacité du selpercatinib en traitement de première ou de deuxième intention en raison du manque de données cliniques. Lors des réanalyses exploratoires de l'ACMTS, le selpercatinib est associé à un RCED de 350 341 \$ l'AVAQ (350 703 \$ l'AVAQ si on inclut l'analyse des mutations du gène <i>RET</i>) par rapport au vandétanib, et de 347 785 \$ l'AVAQ (348 105 \$ l'AVAQ si on inclut l'analyse des mutations du gène <i>RET</i>) par rapport au TSO, toutes intentions de traitement confondues. Il faudrait réduire le prix du selpercatinib d'au moins 78 % et 87 % pour qu'il soit considéré comme rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ par AVAQ par rapport au vandétanib et au TSO, respectivement. Les résultats de la réanalyse ne doivent être considérés que comme exploratoires compte tenu des limites susmentionnées.

AV = année de vie; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; MAIC = comparaisons indirectes ajustées par appariement (*matched-adjusted indirect comparison*); RCED = rapport cout/efficacité différentiel; SG = survie globale; SSP = survie sans progression; TSO = traitement symptomatique optimal

Impact budgétaire

L'ACMTS a relevé les principales limites suivantes dans l'analyse du promoteur : le nombre de patients admissibles au traitement par le selpercatinib est incertain, le cout du selpercatinib est sous-estimé et les couts des médicaments composant le TSO utilisés dans le scénario de référence du promoteur ne concordent pas avec ceux établis dans l'analyse cout/utilité.

Dans sa réanalyse, l'ACMTS a adopté d'autres hypothèses quant à la proportion de patients atteints d'un CMT présentant une mutation du gène *RET* et supposé que l'intensité de la dose de tous les médicaments était de 100 %. Dans le scénario de référence de l'ACMTS, l'impact budgétaire du remboursement du selpercatinib en traitement de deuxième intention serait de 532 786 \$ la première année, de 1 028 241 \$ la deuxième année et de 1 436 958 \$ la troisième année, pour un impact budgétaire total sur trois ans de 2 997 985 \$.

L'impact budgétaire estimé dépend fortement de l'estimation de la proportion de patients atteints d'un CMT parmi ceux qui présentent un cancer de la thyroïde. Dans un scénario d'analyse supposant une plus grande proportion de CMT, l'impact budgétaire sur trois ans chez les patients présentant une mutation du gène *RET* serait augmenté et atteindrait 65 976 710 \$.

Comité d'experts en examen du PPEA

Membres du Comité

Les D^{rs} Maureen Trudeau (présidente), Jennifer Bell, Matthew Cheung, Winson Cheung, Michael Crump, Leela John, Christian Kollmannsberger, Christopher Longo, Catherine Moltzan, Anca Prica, Adam Raymakers, Patricia Tang, Marianne Taylor et W. Dominika Wranik, MM. Daryl Bell et Cameron Lane, et M^{me} Amy Peasgood.

Date de la réunion (premier examen) : Le 12 avril 2022

Absences : Trois membres sont absents.

Conflits d'intérêts : Aucun.

Date de la réunion (reconsidération) : Le 14 septembre 2022

Absences : Un membre est absent.

Conflits d'intérêts : Aucun.