

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Selpercatinib (Retevmo)

Indication : Dans le traitement du carcinome différencié de la thyroïde (CDT) avancé ou métastatique (ne se prêtant pas à la chirurgie ou au traitement à l'iode radioactif) porteur d'une fusion du gène *RET* (réarrangement en cours de transfection) chez l'adulte ayant déjà reçu le sorafénib, le lenvatinib ou ces deux agents.

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, par là, 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 chez un 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 à des fins non commerciales est autorisée 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'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (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 carcinome différencié de la thyroïde (CDT) avancé ou métastatique porteur d'une fusion du gène *RET* (réarrangement en cours de transfection) chez l'adulte, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Retevmo ne doit être remboursé que chez les patients atteints de CDT avancé ou métastatique (ne se prêtant pas à la chirurgie ou au traitement à l'iode radioactif) porteur d'une fusion du gène *RET*, ayant déjà reçu le sorafénib, le lenvatinib ou ces deux agents. Les patients doivent être en assez bonne santé (bon indice fonctionnel, selon l'évaluation d'un spécialiste).

Quelles sont les conditions de remboursement?

Retevmo ne doit être remboursé que s'il est prescrit par un spécialiste, si le cancer du patient est porteur d'une fusion du gène *RET* et si son prix est réduit. De plus, il ne doit pas être offert en combinaison avec d'autres anticancéreux.

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

- Les données probantes issues d'un essai clinique montrent que, chez les personnes atteintes d'un CDT porteur d'une fusion du gène *RET*, le traitement par Retevmo entraîne une réduction de la taille de la tumeur.
- Retevmo peut répondre à d'importants besoins recensés par les patients (en offrant une autre option de traitement par voie orale et la possibilité de prolonger la survie).
- Retevmo n'est pas considéré comme rentable par rapport au traitement symptomatique optimal (TSO). Les données économiques indiquent qu'il faudrait réduire le prix de Retevmo d'au moins 89 % pour qu'il soit considéré comme rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) dans la population visée par l'indication.
- Selon les prix courants accessibles au public, Retevmo devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics 4 845 673 \$ sur trois ans.
- Les estimations du rapport cout/efficacité et de la réduction du prix sont très incertaines en raison de la qualité des données probantes.

Autres renseignements

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

Lorsque les cellules cancéreuses ressemblent dans une certaine mesure à des cellules saines, on parle de cancer « différencié ». Le cancer de la thyroïde prend naissance dans la glande thyroïde. Les types les plus courants de cancer de la thyroïde sont les cancers papillaire et folliculaire. Lorsque les cellules cancéreuses se sont propagées de la thyroïde à d'autres parties du corps, comme les poumons ou les os, on considère que le cancer est avancé ou métastatique.

Besoins non comblés en contexte de cancer différencié de la thyroïde

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

Combien coûte Retevmo?

Le traitement par Retevmo devrait coûter entre 11 172 \$ et 14 896 \$ par cycle de 28 jours, selon le poids du patient.

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 CDT avancé ou métastatique (ne se prêtant pas à la chirurgie ou au traitement à l'iode radioactif) porteur d'une fusion du gène *RET*, chez l'adulte ayant déjà reçu le sorafénib, le lenvatinib ou ces deux agents, sous réserve des conditions énumérées au tableau 1.

Justification

Un essai panier en cours, de phase I/II, multicentrique, à devis ouvert et à un seul groupe de traitement (LIBRETTO-001) montre que le selpercatinib exerce une activité antitumorale contre le CDT porteur d'une fusion du gène *RET*, d'après les taux de réponse observés (p. ex. taux de réponse objective [TRO] de 78,9 %; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 54,4 à 93,9). En outre, bien que se fondant sur les avis d'experts, les résultats de l'essai LIBRETTO-001 indiquent également que le selpercatinib peut prolonger la survie (survie globale [SG] de ■■■■■■■■■■; survie sans progression [SSP] médiane de 20,1 mois [extrêmes de 3,5 mois à 24,7 mois ou plus]). Le selpercatinib est associé à un profil de toxicité maîtrisable et à un meilleur profil de tolérabilité que le traitement de référence actuel, selon les cliniciens experts. Dans l'ensemble, le CEEP reconnaît que ce médicament répond à un besoin thérapeutique, car il n'existe actuellement aucun traitement remboursé contre le CDT porteur d'une fusion du gène *RET* qui évolue sous lenvatinib.

Les patients et les cliniciens souhaitent avoir accès à des traitements efficaces qui prolongent la survie et améliorent la qualité de vie tout en présentant moins d'effets indésirables liés au traitement. À la lumière des données probantes, le CEEP conclut que le selpercatinib répond probablement à certains des besoins exprimés par les patients et les cliniciens en offrant une autre option de traitement par voie orale causant moins d'effets indésirables et pouvant prolonger la survie.

Le rapport cout/efficacité du selpercatinib par rapport au lenvatinib, au sorafénib ou au 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 CDT porteurs d'une fusion du gène *RET*.

Le Comité a examiné les analyses exploratoires effectuées par l'ACMTS et déterminé que le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du selpercatinib est probablement plus proche de 402 705 \$ par AVAQ, comparativement au TSO, et que le selpercatinib n'est donc pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ par AVAQ. Pour qu'il soit rentable à ce seuil, il faudrait réduire son prix d'au moins 89 %. Compte tenu de la forte incertitude entourant les couts et l'efficacité comparative, une réduction de prix supplémentaire pourrait être justifiée.

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 chez les adultes atteints d'un CDT avancé ou métastatique (ne se prêtant pas à la chirurgie ou au traitement à l'iode radioactif) porteur d'une fusion du gène <i>RET</i> , ayant déjà reçu le sorafénib, le lenvatinib ou ces deux agents.	L'essai LIBRETTO-001 montre que le selpercatinib exerce une activité antitumorale, d'après les taux de réponse observés chez les patients atteints de CDT avancé ou métastatique porteur d'une fusion du gène <i>RET</i> .	Le traitement par le selpercatinib devrait également être remboursé chez les patients dont le cancer est réfractaire à l'iode radioactif ou qui ne peuvent pas subir d'intervention chirurgicale, en cas de contraindication au traitement à l'iode radioactif ou d'intolérance au lenvatinib en traitement de première intention. Il faudrait également déterminer si ces patients présentent des réarrangements somatiques du gène <i>RET</i> .
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.	Selon les cliniciens experts, on mesurerait la réponse par le taux de réponse, la SSP, la QVLS et la toxicité. Différentes mesures axées sur les observations cliniques, les examens radiologiques, les symptômes généraux et la QVLS seront évaluées.	Les patients présentant une progression confirmée de la maladie peuvent poursuivre le selpercatinib s'ils en tirent un bénéfice clinique.
4. La réponse au traitement est évaluée toutes les 8 à 12 semaines pendant les 6 à 12 premiers mois, puis toutes les 12 à 16 semaines ou selon des intervalles déterminés par le médecin.	D'après les commentaires du groupe de cliniciens, la réponse au traitement devrait être évaluée toutes les 8 à 12 semaines pendant les 6 à 12 premiers mois, puis toutes les 12 à 16 semaines par la suite. Ils font cependant remarquer qu'il ne faudrait pas imposer d'intervalles précis.	—
Prescription		
5. 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.	—
6. 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		
7. Une baisse de prix.	<p>Le rapport cout/efficacité du traitement par le selpercatinib comparativement au TSO est inconnu.</p> <p>Selon les analyses exploratoires de l'ACMTS, il faudrait réduire le prix du médicament d'au moins 89 % pour obtenir un RCED sous la barre des 50 000 \$ l'AVAQ gagnée par rapport au TSO. Toutefois, comme les données probantes sont entachées d'une forte incertitude, une réduction de prix supplémentaire pourrait être justifiée.</p>	—
Faisabilité de l'adoption		
8. Le dépistage de la fusion du gène <i>RET</i> est accessible.	<p>Pour savoir si un CDT est porteur d'une fusion 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.</p>	<p>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.</p>

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CDT = carcinome différencié de la thyroïde; CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; QVLS = qualité de vie liée à la santé; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; *RET* = réarrangement en cours de transfection; SSP = survie sans progression; TSO = traitement symptomatique optimal

Points de discussion

- Le CEEP examine les données existantes pour les critères d'évaluation pertinents (TRO, SSP, SG, durée de la réponse [DR]) et bien que l'essai LIBRETTO-001 présente des limites qui génèrent une incertitude, comme la petite taille des échantillons, le devis ouvert, le groupe unique et l'absence de tests statistiques, le Comité fait remarquer que cet essai est en cours et que l'on attend des données de suivi à plus long terme. Le CEEP reconnaît que les taux de réponse observés dans l'essai témoignent de l'activité antitumorale du selpercatinib et estime que le CDT porteur d'une fusion du gène *RET* est une maladie rare de mauvais pronostic qui engendre un besoin non comblé en matière de traitement de deuxième intention est important, car il n'existe pas de traitements remboursés après le lenvatinib. Le Comité recommande donc le remboursement du selpercatinib dans cette population de patients.
- Le CEEP mentionne que la qualité de vie liée à la santé QVLS avec le selpercatinib n'a pas été évaluée dans la population de patients atteints de CDT porteur d'une fusion du gène *RET* dans le cadre de l'essai LIBRETTO-001, et on ignore donc quels sont les effets du traitement sur ce paramètre, notamment s'il peut améliorer la QVLS. Le CEEP prend acte du souhait des cliniciens experts de pouvoir utiliser le selpercatinib comme traitement de première intention chez les patients atteints de CDT avancé ou métastatique porteur d'une fusion du gène *RET* qui n'ont jamais reçu de traitement, et il souligne que les indications autorisées par Santé Canada ne s'appliquent pas au remboursement du selpercatinib dans ce contexte ni chez les patients de moins de 18 ans.

- Le CEEP discute des comparaisons indirectes de traitement (CTI) soumises par le promoteur, à savoir une comparaison naïve évaluant l'efficacité clinique relative du selpercatinib par rapport au [REDACTED] et au placebo dans le traitement du CDT avancé porteur d'une fusion du gène *RET*. Les résultats des CTI ont été établis à partir de données probantes entachées d'une forte incertitude tenant à des limites ayant une incidence sur la validité interne et externe.
- Le CEEP fait remarquer que les estimations de l'impact budgétaire sont fortement sensibles aux hypothèses concernant le nombre de patients admissibles.
- Les cliniciens experts indiquent qu'aucun nouvel effet néfaste notable n'a été relevé dans l'essai LIBRETTO-001 et que la prise en charge clinique des effets indésirables devrait être possible.

Contexte

Le cancer de la thyroïde est l'un des cancers les plus couramment diagnostiqués au Canada. En 2019, on a recensé environ 8 200 nouveaux diagnostics de cancer de la thyroïde chez les Canadiens, et environ 230 décès. En 2020, on a estimé que l'incidence du cancer de la thyroïde au Canada était de 23 cas pour 100 000 patients, soit quelque 8 600 nouveaux cas. Les cancers de la thyroïde qui prennent naissance dans les cellules folliculaires comprennent les CDT (ce qui inclut le cancer papillaire de la thyroïde [CPT], le cancer folliculaire et le cancer à cellules de Hürthle), le cancer peu différencié et le cancer anaplasique de la thyroïde. Parmi tous les types de cancer, le CDT est le plus courant, représentant plus de 95 % des cas. Les tumeurs localisées et bien différenciées sont généralement curables par thyroïdectomie totale ou lobectomie, suivie d'un traitement postopératoire à l'iode radioactif lorsque le risque de persistance ou de récurrence de la maladie après une thyroïdectomie totale est élevé. Jusqu'à 30 % des patients atteints de CDT peuvent présenter une récurrence de la maladie et 60 % de ces récurrences se produisent dans les dix premières années suivant le traitement initial. Chez les patients atteints d'un carcinome primitif ou secondaire de la thyroïde réfractaire à l'iode radioactif, le pronostic est nettement plus pessimiste (temps de survie médian estimé de 2,5 à 3,5 ans). Après un diagnostic de métastases à distance, le taux de mortalité est de 65 % à 5 ans et de 75 % à 10 ans. On considère qu'un diagnostic précoce et un traitement chirurgical approprié améliorent le pronostic de ces patients.

Le traitement vise à guérir la maladie, à retarder son évolution, à prolonger la survie et à améliorer la QVLS. Au Canada, le seul médicament approuvé dans le traitement du cancer de la thyroïde métastatique, évolutif et résistant à l'iode radioactif, est le lenvatinib. Cependant, ses effets indésirables fréquents imposent souvent des réductions de dose et parfois l'arrêt du traitement. Lorsque les traitements actuellement offerts n'empêchent pas la maladie d'évoluer, ou lorsqu'il faut interrompre le lenvatinib à cause d'effets secondaires, il n'existe pas de meilleures options que le selpercatinib. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS considèrent qu'idéalement, le traitement du CDT devrait prolonger la survie et améliorer la QVLS tout en causant moins d'effets toxiques.

Le selpercatinib (Retevmo ou LOXO-292), sous forme de capsules orales de 40 mg et de 80 mg, est une petite molécule inhibitrice sélective et compétitive du récepteur *RET*. Il est indiqué en monothérapie dans le traitement du CDT avancé ou métastatique (ne se prêtant pas à la chirurgie ou au traitement à l'iode radioactif) porteur d'une fusion du gène *RET*,

chez l'adulte ayant déjà reçu le sorafénib, le lenvatinib ou ces deux agents. La demande de remboursement présentée par le promoteur concorde avec cette indication.

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 CDT porteur d'une fusion du gène *RET*;
- 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 commentaires de deux spécialistes ayant une expertise dans le diagnostic et le traitement des cancers de la thyroïde;
- les commentaires pertinents pour l'indication à l'étude transmis par un groupe de cliniciens du Comité consultatif sur les médicaments contre les cancers de la tête et du cou et de la thyroïde de Santé Ontario (Action Cancer Ontario);
- les essais en cours;
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport ainsi que des CTI soumises par le promoteur.

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. Comme la demande de rétroaction portait sur les indications dans le traitement du cancer médullaire de la thyroïde (CMT) et du CDT, les commentaires recueillis peuvent inclure des renseignements généraux sur ces deux affections.

CanCertitude réunit plus de 30 groupes canadiens de patients, d'organisations de soignants et d'associations caritatives, mais aussi des oncologues et des professionnels des soins oncologiques, qui se sont rassemblés pour améliorer l'accessibilité des traitements anticancéreux. Selon CanCertitude, environ 495 personnes au Canada reçoivent chaque année un diagnostic de cancer de la thyroïde porteur d'une fusion du gène *RET* (100 cas de CMT et 395 cas de CDT porteurs d'une fusion du gène *RET*). 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. CanCertitude soulève également les problèmes possibles liés à l'innocuité et à l'administration des traitements anticancéreux par voie orale à domicile et recommande que ces problèmes soient pris en considération au cours de l'examen si jamais le médicament devait être remboursé par les régimes publics.

La SCC participe à la recherche, ainsi qu'à la défense et au soutien des patients atteints de cancer et 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 récurrences de la maladie et aux agents régulateurs de 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 conviennent que les patients atteints d'un cancer de la thyroïde porteur d'une fusion du gène *RET* disposent de très peu d'options thérapeutiques après l'intervention chirurgicale et le traitement à l'iode radioactif, et qu'il est nécessaire de combler ce besoin avec des médicaments mieux tolérés et dotés de meilleurs profils d'innocuité. 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 répond à ces critères concernant le traitement des tumeurs malignes de la thyroïde causées par des anomalies du gène *RET*, y compris en première intention. À ce jour, seul le lenvatinib est approuvé et remboursé au Canada, et les experts s'attendent à ce que le selpercatinib entraîne un changement dans le paradigme de traitement actuel.

Les patients atteints d'un cancer de la thyroïde porteur d'une fusion 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 qu'il est peu probable que la réponse des patients diffère en fonction de caractéristiques de la maladie (par exemple, présence ou absence de certains symptômes, stade de la maladie).

Le dépistage des mutations et des réarrangements du gène *RET* à l'aide de la batterie de tests moléculaires la plus complète à laquelle les patients ont accès localement est indispensable.

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 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*), le nombre et la gravité des symptômes et la SSP. 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 SG 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, 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 questions 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

Un groupe de cliniciens a transmis des commentaires pertinents à l'indication faisant l'objet de l'examen. Il s'agit du Comité consultatif sur les médicaments contre le cancer de la tête et du cou et de la thyroïde d'Action Cancer Ontario, qui fait partie de Santé Ontario, et qui a recueilli les commentaires de quatre cliniciens. Ces commentaires concordent dans l'ensemble avec ceux fournis par les cliniciens experts consultés par l'ACMTS.

Le groupe de cliniciens indique que la SSP est l'objectif le plus important du traitement. À l'heure actuelle, seul le lenvatinib est approuvé et remboursé dans la prise en charge du CDT réfractaire à l'iode radioactif. Lorsque le cancer évolue avec les traitements actuellement offerts, les patients ne disposent pas d'autres options. Action Cancer Ontario explique que chez les patients ayant déjà reçu des traitements, le selpercatinib comblera une lacune en offrant une option thérapeutique supplémentaire. L'opinion des cliniciens d'Action Cancer Ontario diffère légèrement de celle des experts consultés par l'ACMTS, en ce sens qu'ils considèrent que le selpercatinib peut être utilisé autant chez les patients jamais traités auparavant que chez ceux dont les traitements antérieurs ont échoué et que les effets que l'on souhaite obtenir de ce traitement en première intention peuvent l'emporter sur les limites dans les données probantes. Le selpercatinib ne bénéficie pas d'un remboursement en tant que traitement de première intention pour l'indication actuellement approuvée par Santé Canada et dépasse donc à cet égard le cadre de cet examen.

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 de suivi du CDT réfractaire à l'iode radioactif. 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'antigène carcinoembryonnaire (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 de 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 des régimes d'assurance médicaments	Réponses
Comparateurs pertinents	
<p>L'essai LIBRETTO-001 est un essai ouvert de phase I/II, non randomisé et non comparatif, qui évalue le selpercatinib chez des patients atteints de tumeurs solides avancées, notamment les tumeurs solides porteuses d'une fusion du gène <i>RET</i>, le CMT exprimant des mutations du gène <i>RET</i> et d'autres tumeurs exprimant des mutations conductrices du gène <i>RET</i>.</p> <p>Il n'existe actuellement aucun traitement remboursé pour les patients atteints d'un cancer de la thyroïde porteur d'une fusion du gène <i>RET</i>.</p> <p>Seul le lenvatinib est remboursé à l'heure actuelle pour le traitement du CDT avancé ou métastatique réfractaire à l'iode radioactif. Les patients sont admissibles au traitement par le lenvatinib, qu'ils aient ou non reçu un ITK au préalable.</p> <p>Comme il n'existe pas de traitement remboursé après le lenvatinib, le TSO s'avère un comparateur approprié. Il est possible qu'un petit nombre de patients reçoivent le sorafénib ou un autre ITK en première intention, puis le lenvatinib en deuxième intention, ou dans l'ordre inverse. Dans ce cas, le lenvatinib ou le sorafénib peuvent servir de traitement de comparaison en deuxième intention.</p>	<p>Le CEEP prend acte de l'avis des régimes d'assurance médicaments.</p>
Amorce du traitement	
<p>La demande de remboursement concerne les patients atteints d'une maladie « ne se prêtant pas au traitement à l'iode radioactif ». Est-ce que ceci est équivalent à une maladie réfractaire à l'iode radioactif et cela inclut-il les patients chez qui ce traitement est contrindiqué?</p>	<p>Selon les cliniciens experts, lorsqu'on fait référence à une maladie « ne se prêtant pas à la chirurgie ou au traitement à l'iode radioactif », il semble raisonnable d'inclure les patients atteints d'un cancer réfractaire à l'iode radioactif ou qui ne peuvent subir d'intervention chirurgicale. Le CEEP considère que l'on devrait rembourser le selpercatinib lorsque les patients ne peuvent recevoir de traitement à l'iode radioactif en raison d'une contrindication.</p>

Questions de mise en œuvre des régimes d'assurance médicaments	Réponses
<p>Les patients qui ne tolèrent pas le sorafénib ou le lenvatinib en première intention devraient-ils être admissibles au traitement par le selpercatinib?</p>	<p>Les patients remplissant ce critère devraient être admissibles au selpercatinib. Les experts soulignent que le sorafénib n'est pas remboursé au Canada. Le Comité convient que le remboursement du selpercatinib devrait inclure les patients intolérants à un traitement de première intention par le sorafénib ou le lenvatinib.</p>
<p>Peut-on considérer que le selpercatinib a une efficacité similaire, quel que soit le sous-type de CDT?</p>	<p>Les cliniciens experts mentionnent que l'efficacité devrait être similaire, quel que soit le sous-type de CDT à condition de prendre en compte le statut mutationnel du gène (c.-à-d. les mutations conductrices). Le CEEP partage cet avis.</p>
<p>Poursuite du traitement, renouvellement du remboursement, arrêt du traitement</p>	
<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.</p> <p>Comment évaluera-t-on la réponse au traitement par le selpercatinib dans la pratique clinique?</p>	<p>Les cliniciens experts mentionnent que la réponse au traitement devrait être évaluée tous les 3 à 6 mois environ durant les visites de suivi, et comporter différentes mesures (en plus de la SG et de la SSP) axées sur les observations cliniques et les examens radiologiques.</p> <p>Le groupe de cliniciens indique que les taux de réponse ainsi que d'autres résultats clés comme la SSP et la toxicité seront les principales mesures effectuées. 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 des marqueurs tumoraux. Le traitement par le selpercatinib devrait être réévalué 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 taux d'ACE ou de calcitonine. Toutefois, il ne faudrait pas imposer d'intervalles précis.</p> <p>Le CEEP conclut que la réponse au traitement devrait être évaluée toutes les 8 à 12 semaines pendant les 6 à 12 premiers mois, puis toutes les 12 à 16 semaines ou à des intervalles déterminés par le médecin.</p>
<p>Dans l'essai clinique 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, 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 questions qui entrent en ligne de compte dans la décision au cas par cas d'interrompre le traitement.</p> <p>Le CEEP est d'avis que les patients dont la progression de la maladie est confirmée peuvent poursuivre le selpercatinib s'ils en retirent un bénéfice clinique.</p>
<p>Prescription</p>	
<p>La dose de selpercatinib est déterminée en fonction du poids.</p> <p>Moins de 50 kg : 120 mg par voie orale deux fois par jour</p> <p>50 kg ou plus : 160 mg par voie orale deux fois par jour</p>	<p>Le CEEP prend acte de la posologie recommandée dans la monographie approuvée par Santé Canada et entérine cette recommandation.</p>

Questions de mise en œuvre des régimes d'assurance médicaments	Réponses
Généralisabilité	
<p>Les patients ayant un indice fonctionnel ECOG supérieur à 2 sont exclus de l'essai. Ces patients pourraient-ils être admissibles au traitement?</p>	<p>Selon les cliniciens experts, les patients devraient être admissibles au traitement s'ils ont un indice fonctionnel ECOG égal ou supérieur à 3. Un indice fonctionnel ECOG de 3 pourrait révéler un état clinique rendant compte d'une affection concomitante sous-jacente.</p> <p>Le CEEP souligne que les cliniciens peuvent, à leur discrétion, envisager d'utiliser le selpercatinib chez les patients présentant un indice fonctionnel supérieur à 2.</p>
<p>Devrait-on autoriser les patients atteints d'un cancer porteur d'une fusion du gène <i>RET</i> mais n'ayant pas évolué à passer d'un traitement par le lenvatinib ou le sorafénib en deuxième intention au traitement par le selpercatinib (en supposant qu'ils remplissent tous les autres critères)?</p>	<p>Selon les cliniciens experts, cette option est raisonnable. Bien que le CEEP partage cet avis, il ajoute que les patients peuvent également poursuivre le traitement par le lenvatinib ou le sorafénib et passer au selpercatinib lorsque la maladie a évolué.</p>
Prestation de soins	
<p>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).</p>	<p>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.</p> <p>Le CEEP note que l'information et le counseling des patients seront nécessaires pour éviter un surdosage ou un sous-dosage du selpercatinib.</p>
<p>Devrait-on procéder au dépistage de la fusion du gène <i>RET</i> chez tous les patients atteints d'un CDT?</p> <p>D'autres mutations conductrices (p. ex., <i>TRK</i>, <i>BRAF</i>, <i>PI3K</i>) peuvent-elles ou non coexister avec la fusion du gène <i>RET</i> dans le CDT?</p>	<p>Le CEEP prend note de la réponse des cliniciens experts indiquant que tous les patients atteints d'un cancer de la thyroïde métastatique résistant à l'iode radioactif et tous ceux qui présentent un risque élevé de récurrence devraient faire l'objet d'un dépistage des réarrangements somatiques du gène <i>RET</i> et qu'en général les mutations conductrices s'excluent mutuellement.</p> <p>Le CEEP estime que l'on devrait procéder au dépistage des réarrangements somatiques du gène <i>RET</i> dans tous les cas de cancer de la thyroïde métastatique résistant à l'iode radioactif, de risque élevé de récurrence, ainsi que d'intolérance au traitement de première intention.</p>
<p>Le selpercatinib comporte plusieurs interactions médicament-médicament, médicament-aliment et médicament-planté importantes à évaluer, qui pourraient nécessiter une intervention ou une surveillance.</p>	<p>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.</p>
Aspects systémique et économique	
<p>Il existe des prix confidentiels pour le lenvatinib.</p>	<p>Le CEEP confirme que le traitement par le lenvatinib est remboursé chez l'adulte.</p>

ACE = antigène carcinoembryonnaire; CDT = carcinome différencié de la thyroïde; CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux; CMT = cancer médullaire de la thyroïde; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ITK = inhibiteur de tyrosine kinase; PI3K = phosphoinositide-3-kinase; *RET* = réarrangement en cours de transfection; SG = survie globale; SSP = survie sans progression; *TRK* = récepteur kinase à tropomyosine; TSO = traitement symptomatique optimal.

Données probantes cliniques

Description des études

Le rapport porte sur LIBRETTO-001, un essai clinique ouvert de phase I/II, en cours, multicentrique et à un seul groupe de traitement, ayant évalué 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*. Le rapport de l'ACMTS met l'accent sur le traitement du CDT avancé ou métastatique (ne se prêtant pas à la chirurgie ou au traitement à l'iode radioactif) porteur d'une fusion du gène *RET* chez l'adulte ayant déjà reçu le sorafénib, le lenvatinib ou ces deux agents. Le promoteur a utilisé différentes dates limites de collecte des données. Il a soumis le dossier à la FDA et à l'Agence européenne des médicaments le 17 juin 2019, et à nouveau à la FDA le 16 décembre 2019, accompagné alors de données supplémentaires. La date limite de collecte des données présentées ici est le 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. Pour d'autres données, également décrites dans le rapport, la date limite choisie par le promoteur est le 30 mars 2020.

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*. L'examen de l'ACMTS porte sur la population de patients atteints d'un cancer de la thyroïde de la cohorte 1.

La phase I avait pour objectif principal de l'essai était de déterminer la dose maximale de selpercatinib tolérée ou la dose recommandée pour la phase II. La phase II avait pour objectif était de déterminer le TRO afin d'évaluer, dans chaque cohorte élargie, l'activité antitumorale du selpercatinib. Notons que l'essai LIBRETTO-001 n'avait pas la puissance nécessaire pour analyser ce groupe de patients atteints de cancer de la thyroïde porteur d'une fusion du gène *RET* et ayant déjà été traités. Les objectifs secondaires de la phase II étaient de déterminer la meilleure variation relative à la taille de la tumeur par rapport au départ, la DR, le TRO et la DR du système nerveux central, le temps écoulé avant l'obtention d'une réponse, quelle qu'elle soit, et de la meilleure réponse, le taux de bénéfice clinique, la SSP, la SG, l'innocuité et la tolérabilité du selpercatinib, et de caractériser les propriétés pharmacocinétiques du médicament. 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 étaient des objectifs exploratoires.

À la date de collecte des données du 16 décembre 2020, l'âge moyen des patients atteints d'un cancer de la thyroïde porteur d'une fusion du gène *RET* et ayant déjà reçu un traitement (n = 19) était de 55,9 ans; tous les patients avaient plus de 18 ans et près de la moitié (n = 10) avaient entre 45 et 75 ans. La plupart des patients avaient un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1, seulement 2 patients (10,5 %) avaient un indice fonctionnel ECOG de 2, et le temps moyen écoulé depuis le diagnostic était de 134 mois. Tous les patients avaient des antécédents de maladie métastatique. Les 19 patients avaient reçu un traitement antérieur; 8 avaient reçu le lenvatinib et 7, le sorafénib.

Efficacité

Dans l'essai LIBRETTO-001, à la date limite de collecte des données du 16 décembre 2019, la durée de suivi médiane des patients atteints d'un cancer de la thyroïde porteur d'une fusion du gène *RET* et ayant déjà été traités auparavant était de [REDACTED] avec des écarts allant [REDACTED]. Parmi les 19 patients, le taux de survie à 12 mois ou plus était de [REDACTED] de la population [REDACTED]. À la date limite du 30 mars 2020, [REDACTED]. La SG à 1 an était de [REDACTED], demeurant inchangée depuis la date antérieure de collecte des données.

En ce qui concerne la SSP (date limite du 16 décembre 2019), la durée médiane du suivi était de 13,7 mois [REDACTED] et la SSP médiane était de 20,1 mois [REDACTED]. La SSP à 12 mois ou plus était de [REDACTED] de celle de la population précédemment traitée. À la date limite du 30 mars 2020, la durée de la SSP était de 20,07 mois (extrêmes de 3,5 à 30,2 mois ou plus) chez les 22 patients précédemment traités; la durée de suivi médiane étant de 16,49 mois (intervalle interquartile de 10,9 à 27,2 mois). Le taux de SSP a été de 12 mois ou plus chez 15 patients (68,6 %).

Le pourcentage de patients atteints d'un cancer de la thyroïde porteur d'une fusion du gène *RET* et déjà traité qui ont obtenu une réponse objective (TRO) était de 78,9 % (IC à 95 % de 54,4 à 93,9) à la date du 16 décembre 2019, ce qui représente 15 des 19 patients inclus. Au 30 mars 2020, le TRO était de 77,3 % (IC à 95 % de 54,6 à 92,2).

Au 16 décembre 2019, dans la population de patients atteints d'un cancer de la thyroïde porteur d'une fusion du gène *RET* et déjà traité, le suivi médian pour la DR était de 17,5 mois [REDACTED] et la DR médiane était de 18,4 mois [REDACTED]. Au 30 mars 2020, parmi les 22 patients inclus, le suivi médian pour la DR était de 20,27 mois (intervalle interquartile de 12,6 à 25,4), et la DR médiane, de 18,43 mois (extrêmes de 1,9 à 26,7 mois). Au total, [REDACTED] patients avaient atteint une DR de plus de 12 mois au 16 décembre 2019, tandis que 10 patients (58,8 %) l'avaient atteinte à la date limite du 30 mars 2020.

Dans l'ensemble, les estimations du TRO, de la SSP et de la SG sont comparables entre les données du 16 décembre 2019 et celles du 30 mars 2020.

Innocuité

L'analyse de l'innocuité effectuée le 16 décembre 2019 porte sur [REDACTED] patients atteints de cancer de la thyroïde porteur d'une fusion du gène *RET* (tous les patients inclus jusqu'alors et ayant reçu au moins une dose de selpercatinib). Les effets indésirables (EI) les plus couramment signalés (> 20 % des patients ayant présenté au moins l'un de ces EI) ont été la sècheresse buccale, l'hypertension, la diarrhée, la constipation, la fatigue, les céphalées, l'œdème périphérique, les nausées, les hausses du taux d'aspartate aminotransférase (AST) ou d'alanine aminotransférase (ALT) et les douleurs abdominales. L'analyse de l'innocuité réalisée le 30 mars 2020 concerne 42 patients, dont chacun a présenté au moins un EI. La répartition des événements liés aux effets néfastes est semblable entre les deux analyses. En tout, [REDACTED] ont présenté au moins un EI grave, et [REDACTED], un EI grave lié au selpercatinib. Des [REDACTED]. Aucun patient n'a présenté d'EI considérés comme liés au médicament à l'étude et ayant entraîné le décès.

Les EI d'intérêt particulier définis dans le protocole de l'examen sont la diarrhée, les saignements, l'hépatotoxicité (augmentation du taux d'ALT ou d'ALT), l'allongement corrigé de l'intervalle QT, l'hypertension et la photosensibilité. À l'analyse du 16 décembre 2019,

on observe des hausses du taux d'ALT chez [REDACTED] patients et du taux d'AST chez [REDACTED] patients. On rapporte également de l'hypertension chez [REDACTED] patients, de la diarrhée à tout moment chez [REDACTED] patients, et un allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, chez [REDACTED] patients. À la date limite de collecte de données du 30 mars 2020, les autres données sur l'innocuité font état de résultats similaires concernant l'hypertension (18 patients [42,9 %]), la diarrhée (16 [38,1 %]), les hausses des taux d'ALT (10 [23,8 %]) et d'AST (9 [21,4 %]), l'allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme (4 [9,5 %]) et [REDACTED]

Évaluation critique

La principale limite de l'étude LIBRETTO-001 relève du fait qu'elle est en mode ouvert et ne comporte qu'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 principal 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 la détermination exacte des effets relatifs du traitement par le selpercatinib. Même si l'analyse primaire a été réalisée à l'insu par un comité d'examen indépendant central, le devis ouvert de l'étude introduit un biais en raison des mesures de résultats subjectifs. Les cliniciens experts et l'ACMTS reconnaissent que l'incertitude associée à ces données probantes dans un contexte où l'on manque de données comparatives (randomisées) reflète les défis liés à la réalisation d'études de phase III portant sur des maladies rares et indolentes comme le cancer de la thyroïde porteur d'une fusion du gène *RET*.

La petite taille des échantillons de patients atteints de cancer de la thyroïde porteur d'une fusion du gène *RET* ayant déjà reçu un traitement (n = 19 en décembre 2019 et n = 22 en mars 2020) crée une incertitude en raison de l'imprécision des données. Elle empêche également d'explorer les effets potentiels du traitement dans les sous-groupes de patients atteints de CDT. Dans l'ensemble, compte tenu de l'absence de vérification formelle des hypothèses dans la population atteinte d'un cancer de la thyroïde porteur d'une fusion du gène *RET* ayant déjà reçu des traitements, seules des analyses descriptives peuvent être effectuées. De même, en raison des défis couramment rencontrés dans le contexte d'affections rares et indolentes, aucun résultat concernant la QVLS dans cette population n'a été rapporté. Même si la majorité des patients atteints d'un cancer thyroïde présentent un CDT (CPT), l'étude a inclus un petit nombre de patients atteint d'un cancer d'histologie anaplasique, ce qui limite davantage la taille de la population atteinte de CDT et accentue l'incertitude entourant les résultats observés dans cette population.

Les caractéristiques initiales de la population admise à l'étude LIBRETTO-001 sont représentatives, dans l'ensemble, de celle des patients atteints de cancer de la thyroïde porteur d'une fusion du gène *RET* rencontrés dans la pratique clinique canadienne. L'âge, l'indice fonctionnel ECOG, le stade initial de la maladie, les antécédents de cancer, les types de mutation du gène *RET* et les traitements antérieurs sont également comparables à ceux auxquels on s'attend dans la pratique clinique. Selon les cliniciens experts, aucune de ces variables ne soulève de préoccupation quant à l'applicabilité. La plupart des patients avaient un bon indice fonctionnel au départ, un petit nombre avait un indice fonctionnel égal ou supérieur à 2, indiquant que la population incluse dans l'étude pourrait être en meilleure santé que celle rencontrée dans la pratique clinique canadienne, même si les cliniciens experts ne la considèrent pas comme très différente. Tous les résultats mesurés dans l'étude LIBRETTO-001 et rapportés dans le cadre de l'examen (SG, TRO, SSP) 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. La seule préoccupation tient à la durée insuffisante du suivi pour permettre une plus longue observation des patients poursuivant l'étude et l'évaluation de la SG.

Comparaisons indirectes

Description des études

La CTI présentée par le promoteur rend compte d'un examen systématique et d'une CTI naïve visant à évaluer l'efficacité clinique relative du selpercatinib [REDACTED] et du placebo dans le traitement du CDT avancé exprimant une mutation du gène *RET*. Trois critères d'évaluation ont été analysés, soit la SG, la SSP et le TRO.

Évaluation critique

La CTI soumise par le promoteur présente plusieurs limites, notamment l'absence d'ajustement pour tenir compte de l'incomparabilité des patients entre les essais sélectionnés, et le manque de données concernant plusieurs critères d'évaluation d'intérêt, soit la SG, la SSP et le TRO, dans certains des essais. Compte tenu de ces limites et des données probantes disponibles, il n'est pas possible de tirer de conclusions quant à l'efficacité du selpercatinib, par rapport au [REDACTED] placebo, dans le traitement du CDT porteur d'une fusion du gène *RET*.

Autres données probantes pertinentes

L'ACMTS a relevé deux études en cours pertinentes pour la présente demande d'examen; l'essai LIVRETTO-321 (essai de phase II mené en Chine) et l'essai LIVRETTO-121 (essai de phases I et II mené chez des enfants). Les données issues de ces essais ne sont pas encore disponibles, mais l'essai LIVRETTO-321 devrait prendre fin d'ici 2025 et l'essai LIVRETTO-121, d'ici 2024.

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	Adultes atteints d'un CDT avancé ou métastatique porteur d'une fusion du gène <i>RET</i> ayant déjà reçu le lenvatinib, le sorafénib ou ces deux agents et ayant besoin d'un traitement à action générale en deuxième intention ou au-delà
Traitement	Selpercatinib
Prix indiqué	40 mg : 66,50 \$ la capsule orale (3 990 \$ le flacon de 60 capsules) 80 mg : 133 \$ la capsule orale (7 980 \$ le flacon de 60 capsules)
Cout du traitement	11 172 \$ à 14 896 \$ par cycle de 28 jours
Comparateur	TSO (ce qui comprend la surveillance et les soins palliatifs)

Aspect	Description
Perspective	Payeur de soins de santé financé par les fonds publics au Canada
Critères d'évaluation	AVAQ, AV
Horizon temporel	10 ans
Principale source de données	Selpercatinib : essai LIBRETTO non randomisé à un seul groupe de traitement; comparaison naïve avec le TSO (établie à partir des données de l'essai SELECT)
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> • L'efficacité comparative du selpercatinib et du TSO sur la SSP et la SG n'a pu être déterminée en raison du manque de données probantes directes ou comparatives entre ces traitements. Le promoteur a eu recours à des comparaisons naïves pour éclairer le modèle pharmacoéconomique, ce qui introduit une incertitude insoluble dans l'évaluation économique. • 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 incomplètes et donc 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. • 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 TSO est inconnu. • 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. • Selon la réanalyse exploratoire de l'ACMTS, le RCED du selpercatinib est de 402 705 \$ par AVAQ (405 245 \$ par AVAQ, si l'on inclut les tests de dépistage des mutations du gène <i>RET</i>), par rapport au TSO. Il faudrait réduire le prix du selpercatinib d'au moins 89 % pour qu'il soit considéré comme rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ par AVAQ. Les résultats de la réanalyse ne doivent être considérés que comme exploratoires compte tenu des limites susmentionnées. En outre, étant donné la forte incertitude associée à l'efficacité clinique comparative, une réduction plus importante du prix du médicament pourrait être nécessaire.

AV = années de vie; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CDT = carcinome différencié de la thyroïde; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; RET = réarrangement en cours de transfection 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 fournis dans le scénario de référence du promoteur ne concordent pas avec ceux établis dans l'analyse cout/utilité.

La réanalyse de l'ACMTS retient l'hypothèse d'une intensité de dose de 100 % pour le selpercatinib. Selon le scénario de référence de l'ACMTS, le remboursement du selpercatinib aurait un impact budgétaire de 953 691 \$ la première année, de 1 688 774 \$ la deuxième année et de 2 203 208 \$ la troisième année, pour un total sur trois ans de 4 845 673 \$.

L'impact budgétaire estimé est particulièrement sensible à la proportion de patients atteints d'une maladie réfractaire à l'iode radioactif ainsi qu'à la proportion de patients qui reçoivent un traitement de première intention.

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 : Le 11 mai 2022

Absences : Aucune.

Conflits d'intérêts : Aucun.