

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

# Enfortumab védotine (Padcev)

**Indication** : Dans le traitement du cancer urothélial localement avancé ou métastatique chez l'adulte ayant déjà reçu une chimiothérapie à base de sels de platine et un inhibiteur de récepteur de mort cellulaire programmée de type 1, PD-1, ou de ligand de mort cellulaire programmée de type 1, PD-L1.

**Promoteur** : Seagen 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'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 Padcev?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Padcev dans le traitement du cancer urothélial avancé ou métastatique, sous réserve de certaines conditions.

### Quels sont les patients admissibles?

Padcev ne doit être remboursé que dans le traitement du cancer urothélial avancé ou métastatique chez l'adulte ayant déjà reçu une chimiothérapie à base de sels de platine et un inhibiteur de récepteur de mort cellulaire programmée de type 1, PD-1, ou de ligand de mort cellulaire programmée de type 1, PD-L1.

### Quelles sont les conditions de remboursement?

Padcev ne doit être prescrit qu'en monothérapie, par un clinicien expert possédant l'expérience du traitement du cancer urothélial métastatique, et si son prix est réduit.

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

- Les données probantes d'un essai clinique de phase III montrent que Padcev améliore davantage la survie que la chimiothérapie habituelle et qu'il est associé à une bonne réponse au traitement, deux éléments importants pour les patients.
- D'après les prix courants accessibles au public, Padcev n'est pas considéré comme rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) pour la population visée par l'indication. Selon les données probantes économiques, une réduction du prix de 93 % est nécessaire pour que Padcev soit rentable à ce seuil.
- Selon les prix courants accessibles au public, Padcev devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics 99 379 089 \$ supplémentaires sur trois ans.

## Autres renseignements

### Qu'est-ce que le cancer urothélial?

Le cancer urothélial est la forme la plus courante de cancer de la vessie. Il prend naissance dans les cellules urothéliales des voies urinaires. Le cancer de la vessie est le cinquième cancer en importance au Canada, et on estime à 12 200 le nombre de nouveaux diagnostics chaque année. Les symptômes les plus courants du cancer urothélial sont le sang dans l'urine et la miction fréquente et douloureuse.

### Besoins non comblés en contexte de cancer urothélial

La plupart des patients atteints d'un cancer urothélial subiront une rechute après le traitement initial. Il n'y a pas d'options thérapeutiques pour les patients chez qui le traitement initial, soit la chimiothérapie à base de sels de platine et un inhibiteur de PD-1 ou de PD-L1, a échoué.

### Combien coûte Padcev?

Le traitement par Padcev devrait coûter environ 17 718 \$ par patient par cycle de 28 jours.

## Recommandation

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) recommande le remboursement de l'enfortumab védotine dans le traitement du cancer urothélial non résecable localement avancé ou métastatique chez l'adulte ayant déjà reçu une chimiothérapie à base de sels de platine et un inhibiteur de PD-1 ou de PD-L1, seulement si les conditions présentées au tableau 1 sont respectées.

## Justification

Un essai clinique randomisé (ECR) de phase III, mené en mode ouvert (étude EV-301), comparant l'enfortumab védotine à la chimiothérapie de sauvetage habituelle par le docétaxel, le paclitaxel ou la vinflunine chez des patients adultes atteints d'un cancer urothélial localement avancé ou métastatique ayant déjà reçu une chimiothérapie à base de sels de platine et ayant présenté une progression de la maladie ou une rechute durant ou après le traitement par un inhibiteur de PD-1 ou de PD-L1, montre que l'enfortumab védotine procure un bénéfice clinique additionnel de par la prolongation statistiquement significative de la survie globale (SG) (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,702; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,556 à 0,886; P = 0,00142) et de la survie sans progression (SSP) (RRI = 0,615; IC à 95 % de 0,505 à 0,748; P < 0,00001) comparativement à la chimiothérapie. Le taux de réponse globale (TRG) confirmée est également statistiquement supérieur dans le groupe recevant l'enfortumab védotine (40,6 %) comparativement au groupe recevant la chimiothérapie (17,9 %) (P < 0,001).

Les patients mentionnent le besoin d'avoir des options thérapeutiques qui prolongent la survie et la rémission, qui ont moins d'effets secondaires graves et qui améliorent la qualité de vie. Le CEEP convient qu'il y a un besoin non satisfait considérable à cet égard. Les résultats de l'étude EV-301 laissent croire qu'il n'y a pas de différence entre l'enfortumab védotine et la chimiothérapie dans les mesures de la qualité de vie liée à la santé (QVLS); cependant, le CEEP considère que les résultats sur la QVLS sont incomplets en raison du faible taux de réponse. Ainsi, aucune conclusion ne peut être tirée quant à l'effet de l'enfortumab védotine sur ces mesures en se fondant sur les données probantes disponibles. En tenant compte de l'ensemble des données probantes, le CEEP conclut que l'enfortumab védotine est un traitement efficace chez les patients présentant une progression de la maladie avec la chimiothérapie à base de sels de platine et un inhibiteur de PD-1 ou de PD-L1, et que le traitement répond à certains des besoins mentionnés par les patients, dont celui d'avoir des options thérapeutiques qui empêchent la progression de la maladie et la rechute. L'enfortumab védotine est associé à un profil d'effets toxiques importants, mais maîtrisables.

En utilisant le prix soumis par le promoteur pour l'enfortumab védotine et les prix courants accessibles au public pour tous les autres coûts des médicaments, le rapport coût/efficacité différentiel (RCED) de l'enfortumab védotine est de 506 439 \$ l'AVAQ comparativement à une taxane (docétaxel ou paclitaxel).

À ce RCED, l'enfortumab védotine n'est pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ chez l'adulte atteint d'un cancer urothélial métastatique et ayant déjà reçu une chimiothérapie à base de sels de platine et un inhibiteur de PD-1 ou de PD-L1. Une

réduction du prix d'au moins 93 % est nécessaire afin que le traitement soit considéré comme rentable à ce seuil.

**Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification**

Condition de remboursement	Justification
<b>Amorce du traitement</b>	
<p>1. L'enfortumab védotine est remboursé chez le patient adulte (18 ans et plus) atteint d'un cancer urothélial localement avancé ou métastatique ayant déjà reçu les deux traitements suivants :</p> <p>1.1. un inhibiteur de PD-1 ou de PD-L1 dans le cas d'un cancer localement avancé ou métastatique;</p> <p>1.2. une chimiothérapie à base de sels de platine en traitement néoadjuvant ou adjuvant d'un cancer localement avancé ou métastatique.</p>	<p>Les données de l'étude EV-301 montrent que l'enfortumab védotine entraîne une amélioration significative de la SG, de la SSP et du TRG chez les patients atteints d'un cancer urothélial localement avancé ou métastatique et ayant déjà été traité par une chimiothérapie à base de sels de platine (en traitement néoadjuvant ou adjuvant d'un cancer localement avancé ou métastatique) ainsi que par un inhibiteur de PD-1 ou de PD-L1 (dans le cas d'un cancer localement avancé ou métastatique).</p>
<p>2. Les patients ont un bon indice fonctionnel.</p>	<p>Dans son examen, l'ACMTS ne relève aucune donnée probante selon laquelle l'enfortumab védotine procure un bénéfice chez les patients ayant un indice fonctionnel ECOG de plus de 1. D'après les commentaires du clinicien expert, certains patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 2 pourraient recevoir le traitement à la discrétion du médecin traitant.</p>
<p>3. Le traitement par l'enfortumab védotine n'est pas offert aux patients présentant les caractéristiques suivantes :</p> <p>3.1. neuropathie sensorielle ou motrice de grade 2 ou supérieur préexistante ou présence d'effets toxiques cliniquement importants continus associés à un traitement antérieur;</p> <p>3.2. métastases actives au SNC, diabète non maîtrisé, ou kératite active ou ulcérations cornéennes.</p>	<p>Cette condition reflète les critères d'exclusion de l'étude EV-301. Dans son examen, l'ACMTS ne relève aucune donnée probante qui montre l'innocuité et les bénéfices potentiels du traitement chez les patients présentant ces affections.</p>
<b>Renouveau</b>	
<p>4. Les patients sont évalués par le médecin traitant avant chaque cycle de traitement, et un examen d'imagerie diagnostique doit être effectué tous les 2 à 3 mois.</p>	<p>Dans l'étude EV-301, les examens d'imagerie sont effectués tous les 56 jours (environ aux 2 mois) à partir de la première dose du traitement à l'étude jusqu'à la progression radiologique de la maladie. Selon les commentaires du clinicien expert, dans la pratique clinique, l'évaluation des effets toxiques et de la progression clinique se ferait chaque mois (lors de chaque cycle de traitement) et les examens d'imagerie seraient effectués tous les 2 à 3 mois.</p>
<b>Cessation</b>	
<p>5. L'enfortumab védotine est arrêté chez les patients qui présentent l'une des caractéristiques suivantes :</p> <p>5.1. progression confirmée de la maladie</p> <p>5.2. apparition d'effets toxiques inacceptables.</p>	<p>Dans l'étude EV-301, l'enfortumab védotine est arrêté en cas de progression de la maladie (conformément aux critères RECIST 1.1) ou d'effets toxiques inacceptables. Aucune donnée probante supplémentaire n'appuie la poursuite du traitement chez les patients dont la maladie a progressé.</p>

Condition de remboursement	Justification
<b>Prescription</b>	
6. L'enfortumab védotine est seulement prescrit par des cliniciens ayant de l'expérience et une expertise dans le traitement du cancer urothélial avancé dans des centres spécialisés dans l'administration de médicaments par voie intraveineuse présentant un risque d'extravasation et ayant les ressources de pharmacie nécessaires pour surveiller les interactions médicamenteuses.	Cela vise à s'assurer que l'enfortumab védotine n'est prescrit qu'aux patients appropriés et que les effets indésirables sont gérés de façon optimale et opportune. Étant donné les complications connues associées à l'administration de l'enfortumab védotine, le traitement doit être administré dans des centres où le personnel a de l'expérience avec les médicaments présentant un risque d'extravasation.
7. L'enfortumab védotine n'est pas utilisé en combinaison avec d'autres médicaments.	L'enfortumab védotine est administré en monothérapie dans l'étude EV-301; dans son examen, l'ACMTS ne relève aucune donnée probante sur l'innocuité et les bénéfices potentiels de la combinaison de l'enfortumab védotine à d'autres traitements.
<b>Prix</b>	
8. Une réduction du prix.	Le RCED de l'enfortumab védotine est de 506 439 \$ comparativement aux taxanes. Une réduction du prix de ce traitement de 93 % est nécessaire pour que le RCED passe sous la barre des 50 000 \$ l'AVAQ comparativement à une taxane.
<b>Faisabilité de l'adoption</b>	
9. Il faut se pencher sur la faisabilité de l'adoption de l'enfortumab védotine.	Au prix soumis, l'impact budgétaire de l'enfortumab védotine devrait être de plus de 40 000 000 \$ à la troisième année et l'impact budgétaire global sur 3 ans serait de 99 000 000 \$. De plus, l'ampleur de l'incertitude de l'impact budgétaire doit être abordée afin de s'assurer de la faisabilité de l'adoption, étant donné la différence entre l'estimation du promoteur et celle de l'ACMTS.

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; PD-1 = inhibiteur de récepteur de mort cellulaire programmée de type 1; PD-L1 = ligand de mort cellulaire programmée de type 1; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; RECIST = *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*; SG = survie globale; SNC = système nerveux central; TRG = taux de réponse globale.

## Guide de mise en œuvre

Le CEEP et les régimes d'assurance médicaments cernent les enjeux pouvant nuire à la capacité de ces régimes à mettre en œuvre une recommandation. Ces enjeux sont résumés au tableau 2.

**Tableau 2 : Conseils de mise en œuvre du CEEP**

Condition du tableau 1	Considérations et conseils
1	Le CEEP n'est pas en mesure d'émettre une recommandation éclairée sur l'utilisation de l'enfortumab védotine chez les patients n'ayant pas pu recevoir la chimiothérapie à base de sels de platine en raison d'affections comorbides, ou qui auraient reçu une chimiothérapie différente sans sels de platine. Cependant, des exceptions au cas par cas peuvent être faites pour les patients qui ne sont pas admissibles à la chimiothérapie à base de sels de platine. Dans ces cas, l'immunothérapie doit être donnée en premier, suivie de l'enfortumab védotine.
1	Selon les commentaires du clinicien expert, les patients ayant reçu une chimiothérapie à base de sels de platine, mais n'ayant pas reçu d'inhibiteur de PD-1 ou de PD-L1 en raison de contreindications, ne seraient pas admissibles à l'enfortumab védotine; cependant, des exceptions peuvent être faites pour les patients présentant des contreindications à l'immunothérapie.
1	Le CEEP partage l'avis du clinicien expert selon lequel les patients ayant arrêté l'immunothérapie de façon permanente en raison d'effets toxiques ne seraient pas admissibles à l'enfortumab védotine avant de présenter une progression de la maladie. L'amorce de l'enfortumab védotine devrait se faire conformément aux procédures de l'étude EV-301, dans laquelle les patients qui arrêtaient le traitement par un inhibiteur de point de contrôle en raison d'effets toxiques devaient avoir une progression confirmée de la maladie après l'arrêt du traitement.
3	Les patients ayant des métastases au SNC peuvent être traités si leurs métastases au cerveau sont stables avant le traitement d'après les examens d'imagerie initiaux. Les patients ayant des métastases leptoméningées ne devraient pas être traités par l'enfortumab védotine.
5	La décision de mettre fin au traitement devrait se faire en consultation avec le patient et résulte généralement d'une progression de la maladie, de l'aggravation des symptômes, d'effets toxiques limitant la dose qui entraînent des événements indésirables graves intolérables, d'un désir du patient d'arrêter le traitement pour des raisons personnelles, ou d'une détérioration vers la fin de vie.
6	<p>Selon les programmes publics de médicaments, on ne prévoit pas de partage de flacons étant donné les formats des flacons d'enfortumab védotine (20 mg et 30 mg) et la taille de la population de patients; on prévoit donc un gaspillage du médicament, particulièrement à la dose maximale de 125 mg. L'utilisation des petits formats de flacons (20 mg) pourrait limiter le gaspillage; cependant, des ressources de pharmacie supplémentaires seraient nécessaires pour reconstituer un plus grand nombre de flacons pour la préparation finale. Les régimes d'assurance médicaments publics mentionnent aussi que l'administration de doses hebdomadaires requiert une main-d'œuvre abondante et des visites fréquentes des patients. De plus, le traitement pourrait devoir être administré dans des centres qui disposent d'une pharmacie pouvant préparer des produits stériles à proximité ou sur place.</p> <p>Le CEEP reconnaît les enjeux entourant le gaspillage du médicament et l'administration de l'enfortumab védotine, et note qu'ils pourraient être inévitables en raison de la population de patients, des formats de flacons du médicament, et de l'instabilité chimique et physique de la préparation.</p>

CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux; PD-1 = inhibiteur de récepteur de mort cellulaire programmée de type 1; PD-L1 = ligand de mort cellulaire programmée de type 1; SNC = système nerveux central.

## Points de discussion

- Les données probantes de l'étude EV-301 montrent que l'enfortumab védotine est associé à une prolongation considérable de la SG, soit une SG médiane de 12,88 mois comparativement à 8,97 mois pour la chimiothérapie (RRI = 0,702; IC à 95 % de 0,556 à 0,886). Bien que les résultats en matière de SG soient statistiquement significatifs, le CEEP les considère comme modérés, ce qui est préoccupant puisque l'étude EV-301 a pris fin plus tôt que prévu en raison des résultats en matière d'efficacité fondés sur une fraction de l'information de 68,6 %; ainsi, le bénéfice de SG d'importance modérée observé pourrait être une surestimation du bénéfice réel que pourrait conférer l'enfortumab védotine. Les résultats en matière de SSP et de TRG concordent avec le critère d'évaluation principal. Cependant, le CEEP remarque qu'il n'y a pas de traitement améliorant la survie offert aux patients dont la chimiothérapie à base de sels de platine a échoué et dont la maladie a progressé durant la prise d'un inhibiteur de PD-1 ou de PD-L1; ainsi, le Comité considère que le bénéfice de SG et de SSP est d'importance clinique.
- Le CEEP discute des résultats en matière d'innocuité de l'étude EV-301. Il y a davantage de cas d'événements indésirables graves dans le groupe de l'enfortumab védotine que dans le groupe de chimiothérapie à base de taxane (46,6 % et 1). Les effets néfastes notables de réactions cutanées, de neuropathie périphérique et de troubles oculaires sont plus fréquents dans le groupe de l'enfortumab védotine que dans le groupe de chimiothérapie à base de taxane (respectivement, 53,7 % et 1, 50,3 % et 1, et 28,0 % et 1). Les patients pourraient devoir passer des examens ophtalmologiques réguliers en raison des troubles oculaires associés à l'enfortumab védotine; cependant, on note que ces affections peuvent généralement être traitées au moyen de médicaments oculaires facilement accessibles.
- Selon les observations des patients soumises aux fins de cet examen, ces derniers souhaitent avoir des traitements moins susceptibles de causer des infections. Le taux d'infections dans l'étude EV-301 est faible et, globalement, le profil d'innocuité de l'enfortumab védotine est maîtrisable. Les patients disent aussi souhaiter fortement éviter la chirurgie. D'après l'opinion du clinicien expert, le CEEP conclut que pour l'indication actuelle, l'enfortumab védotine ne permet pas d'éviter la cystectomie puisque cette chirurgie est prévue avant l'administration de ce médicament chez la population de patients à l'étude.
- Le comparateur utilisé dans l'étude EV-301 est la chimiothérapie habituelle, soit le paclitaxel, le docétaxel ou la vinflunine, laquelle concorde généralement avec les lignes directrices sur les traitements de référence au Canada. Cependant, la vinflunine n'est pas offerte dans la pratique clinique canadienne actuelle et, par conséquent, l'interprétation des résultats de l'essai pour le groupe recevant la chimiothérapie doit tenir compte de la proportion de patients ayant reçu ce traitement. Dans l'étude EV-301, la vinflunine est administrée à 75 (25,8 %) patients du groupe recevant la chimiothérapie. Cependant, cela ne devrait pas influencer sur l'interprétation globale des résultats de l'étude.
- Le CEEP considère l'ordre d'administration des traitements étant donné l'ajout récent de l'avélumab aux listes de médicaments remboursés dans le traitement d'entretien après la chimiothérapie à base de sels de platine de première intention pour le cancer localement avancé ou métastatique. Conformément aux critères d'admissibilité de l'étude EV-301, les patients doivent subir un échec thérapeutique avec la chimiothérapie à base de sels de platine et l'inhibiteur de PD-1 ou de PD-L1. À moins d'un retraitement par un inhibiteur de PD-1 ou de PD-L1, les patients répondraient aux critères d'admissibilité pour le traitement par l'enfortumab védotine; ainsi, une portion importante des patients pourrait recevoir l'enfortumab védotine en traitement de deuxième intention. Inversement, si la durée de

la pause de traitement n'est pas suffisamment longue après le traitement d'entretien par l'avélumab, le traitement de deuxième intention par un inhibiteur de PD-1 ou de PD-L1 (c.-à-d. le pembrolizumab) serait justifié avant l'enfortumab védotine.

- Les régimes d'assurance médicaments publics souhaitent savoir si l'erdafitinib pourrait être considéré comme un comparateur pertinent chez les patients dont les récepteurs tumoraux du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR) présentent des altérations génétiques et ayant déjà reçu un inhibiteur de PD-1 ou de PD-L1 et une chimiothérapie. Le CEEP estime que cette question sort de la portée de l'examen actuel.
- Dans les résultats rapportés par les patients de l'étude EV-301, il n'y a pas de différence dans la QVLS entre les groupes de traitement tout au long de l'essai. Étant donné les limites associées aux résultats sur la QVLS de l'étude EV-301, notamment les données incomplètes et le faible de taux de réponse, le CEEP n'est pas en mesure de déterminer avec certitude les effets de l'enfortumab védotine sur la QVLS.
- Il ne serait pas nécessaire de dépister la nectine-4 dans cette population, puisque la nectine-4 n'est pas un facteur pronostique ou prédictif. D'après le clinicien expert, cet antigène est exprimé sur la surface des cellules chez plus de 90 % des patients atteints d'un cancer urothélial.
- L'approbation de l'enfortumab védotine pourrait faire naître des préoccupations quant à la faisabilité de l'adoption. L'impact budgétaire estimé à la troisième année est supérieur à 40 000 000 \$, une somme inabordable selon les régimes participants. De plus, on observe une forte incertitude quant à la différence entre l'estimation de l'impact budgétaire par le promoteur sur trois ans (35 386 568 \$) et la valeur estimée par l'ACMTS (99 379 089 \$). Ces conclusions sont tirées d'hypothèses sur la part de marché de l'enfortumab védotine.

## Contexte

L'enfortumab védotine est autorisé par Santé Canada dans le traitement du cancer urothélial non résecable, localement avancé ou métastatique chez l'adulte ayant déjà reçu une chimiothérapie à base de sels de platine et un inhibiteur de PD-1 ou de PD-L1.

L'enfortumab védotine est un conjugué anticorps-médicament dirigé contre la nectine-4 composé de l'immunoglobuline G1K d'origine entièrement humaine et du monométhyl auristatine E, un agent perturbant les microtubules, lesquels sont attachés par un segment de liaison clivable par protéase. Il est offert en flacons à usage unique de 20 mg et de 30 mg de poudre lyophilisée pour solution pour perfusion intraveineuse seulement, à une dose de 1,25 mg/kg (jusqu'à un maximum de 125 mg pour les patients d'au moins 100 kg) administrée par voie intraveineuse sur une période de 30 minutes aux jours 1, 8 et 15 d'un cycle de 28 jours jusqu'à la progression de la maladie ou l'atteinte d'effets toxiques inacceptables.

## Sources d'information utilisées par le Comité

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

- un examen d'un ECR de phase III mené en mode ouvert sur le cancer urothélial localement avancé ou métastatique;
- les observations de patients recueillies par un groupe de défense des intérêts des patients, Cancer de la vessie Canada;
- les observations des régimes d'assurance médicaments publics et des agences du cancer qui prennent part au processus d'examen de l'ACMTS;
- les commentaires d'un clinicien spécialiste ayant une expertise dans le diagnostic et le traitement du cancer urothélial localement avancé ou métastatique;
- les commentaires de 2 groupes de cliniciens, dont le comité consultatif sur les médicaments contre les cancers génito-urinaires (Action Cancer Ontario) et un groupe de 17 médecins canadiens qui traitent le cancer de la vessie;
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

## Points de vue des parties prenantes

### Observations de patients

Un groupe de défense des intérêts des patients, Cancer de la vessie Canada, a soumis des commentaires pour l'examen de l'enfortumab védotine dans le traitement du cancer urothélial localement avancé ou métastatique. Cancer de la vessie Canada est le premier et le seul organisme de bienfaisance canadien qui se consacre à la défense des droits des patients atteints du cancer de la vessie. Appuyé par un conseil médical consultatif et un conseil de recherche médicale formés d'éminents spécialistes du cancer de la vessie de partout au Canada, l'organisme a pour mission de venir en aide aux patients atteints du cancer de la vessie et à leurs équipes de soutien dans leurs épreuves quotidiennes avec la maladie; d'accroître la sensibilisation auprès du grand public et de la communauté médicale au cancer de la vessie; et de financer la recherche pour le diagnostic et le traitement du cancer de la vessie afin de vaincre cette maladie. La vision de Cancer de la vessie Canada est en quelques mots : sensibilisation, soutien et recherche pour créer un monde où le cancer de la vessie n'est plus qu'un souvenir.

Les renseignements fournis par Cancer de la vessie Canada ont été recueillis au moyen d'un sondage en ligne et d'entrevues téléphoniques menés entre le 27 mai 2021 et le 11 juin 2021. La plupart des répondants au sondage vivent au Canada, et quelques-uns vivent aux États-Unis. De plus, des entrevues téléphoniques ont été menées en juin 2021 auprès de deux patients canadiens ayant reçu l'enfortumab védotine. Au total, 38 patients ayant un diagnostic de cancer de la vessie avec envahissement musculaire de stade II ou supérieur (dont le tiers serait un cancer de la vessie localement avancé ou métastatique) et 6 aidants auprès d'une personne ayant ce diagnostic ont répondu au sondage.

De nombreux patients et aidants indiquent que les symptômes du cancer de la vessie, dont la fatigue, le manque de sommeil et la perte de force et d'endurance, sont problématiques,

mais maîtrisables, alors que certains patients indiquent que le cancer a peu de répercussions sur leur vie quotidienne. D'autres symptômes comme le sang dans l'urine, les douleurs à l'abdomen et aux os, la diminution de la mobilité et la difficulté à uriner ou la douleur lors de la miction sont couramment rapportés. Les problèmes liés à la continence, notamment le besoin fréquent d'uriner et la perte de maîtrise de la miction, l'urostomie et la gestion d'un cathéter, et les infections des voies urinaires, sont les symptômes les plus souvent déclarés ayant des répercussions sur la vie quotidienne des patients puisqu'ils nécessitent une planification supplémentaire et entraînent un inconfort et une perte de temps. De plus, les répercussions financières associées aux couts du cathéter et des fournitures pour l'urostomie qui ne sont pas couverts par certains gouvernements provinciaux amenuisent les ressources financières déjà limitées des patients et des aidants.

Les patients disent ressentir certains effets secondaires des traitements actuels, dont la fatigue, la constipation, la numération globulaire faible, la perte d'appétit, la neuropathie, les nausées et les vomissements, la perte de cheveux, l'insomnie, la diarrhée et les ulcères buccaux. La plupart des patients affirment aussi avoir peu d'obstacles à l'accès au traitement; cependant, certains disent avoir eu des difficultés en raison de la distance à parcourir, du cout du traitement, de l'indisponibilité du traitement au Canada, de l'inaccessibilité d'un médecin, et de la nécessité de prendre congé du travail pour recevoir le traitement. Deux patients ont reçu l'enfortumab védotine dans le cadre d'un essai clinique. Ces patients affirment que les effets secondaires de l'enfortumab védotine sont temporaires et maîtrisables comparativement à ceux des traitements reçus auparavant. Lorsqu'on demande aux patients quels sont les principaux avantages de l'enfortumab védotine pour eux, ils répondent que le traitement leur a « redonné leur vie », leur permettant de reprendre les activités qu'ils aiment. Ils soulignent l'importance d'un accès à ce traitement financé par les régimes publics.

Dans l'ensemble, les patients et les aidants espèrent des effets secondaires moins nombreux et moins graves que ceux ressentis avec les traitements actuels du cancer de la vessie, ainsi que des traitements permettant la rémission ou la guérison. Plus particulièrement, les patients souhaitent idéalement que les nouveaux traitements ralentissent ou bloquent la progression, la récurrence et la propagation de la maladie; réduisent la douleur, la fatigue et le dysfonctionnement sexuel; augmentent les niveaux d'énergie et de force; améliorent la santé mentale, la continence et la maîtrise de la miction; entraînent peu ou pas d'infections; et permettent d'éviter la chirurgie.

## Observations de cliniciens

### Cliniciens experts consultés par l'ACMTS

Chez les patients ayant un cancer urothélial incurable localement avancé ou métastatique, le clinicien expert mentionne un besoin non comblé de traitement de troisième intention efficace après une progression lors d'une chimiothérapie à base de sels de platine et la prise d'un inhibiteur de PD-1 ou de PD-L1. Le traitement pour les patients atteints d'une maladie incurable repose principalement sur la chimiothérapie cytotoxique à base de sels de platine par la gemcitabine avec ou sans cisplatine. Le traitement d'entretien par l'avélumab procure un bénéfice de SG et pourrait devenir un traitement de référence remboursé. Le pembrolizumab est maintenant un traitement de référence de deuxième intention remboursé au Canada puisqu'il procure un bénéfice de survie après la progression de la maladie malgré une chimiothérapie de première intention, supplantant ainsi le traitement de deuxième intention par une taxane. Les seules options après l'immunothérapie sont le paclitaxel et le docétaxel, lesquels ont des taux de réponse et des durées de traitement

modestes. L'enfortumab védotine serait une nouvelle option de rechange au traitement par une taxane. Le clinicien expert note qu'il n'est pas possible déterminer quels sont les patients qui répondraient à l'enfortumab védotine, et que les patients à ce stade de la maladie sont habituellement pris en charge par des oncologues médicaux experts qui sont en mesure de détecter la maladie progressive pour amorcer un nouveau traitement. La réponse au traitement dépendrait de l'amélioration des symptômes, qui serait évaluée avant le traitement ou en présence de preuves d'une réduction tumorale à l'imagerie. Le clinicien expert affirme aussi que d'autres événements indésirables associés à l'enfortumab védotine pourraient nécessiter une évaluation par un ophtalmologiste ou un dermatologue.

### Groupes de cliniciens

Deux cliniciens du comité consultatif sur les médicaments contre les cancers génito-urinaires (Action Cancer Ontario) de Santé Ontario (SO-ACO) et un groupe de médecins canadiens (17 au total) qui traitent le cancer de la vessie et qui, avec le soutien de Cancer de la vessie Canada, un organisme qui se consacre à la défense des intérêts des patients atteints du cancer de la vessie, fournissent des commentaires aux fins de cet examen. Le comité consultatif sur les médicaments (Action Cancer Ontario) de Santé Ontario fournit des orientations opportunes et fondées sur des preuves pour le système de santé et la pratique clinique sur des enjeux relatifs aux médicaments en appui au mandat d'Action Cancer Ontario, notamment aux programmes provinciaux de remboursement des médicaments et au Programme de traitements systémiques. Le groupe de médecins canadiens représente la spécialité de partout au Canada, à la fois dans le milieu universitaire et communautaire, et partage l'objectif de Cancer de la vessie Canada d'améliorer la prise en charge du cancer de la vessie.

Les cliniciens conviennent qu'il n'y a pas de traitements de référence pour les patients atteints d'un cancer urothélial avancé après la chimiothérapie à base de sels de platine et l'immunothérapie, ce qui correspond à un besoin non comblé chez ces patients. L'enfortumab védotine est indiqué en traitement de troisième intention. Les options de rechange de troisième intention sont la chimiothérapie sans sels de platine, pour laquelle les données probantes sur l'efficacité sont limitées et le taux d'effets toxiques est beaucoup plus élevé, ou le traitement ciblant les FGFR, lequel ne serait pas privilégié puisque le dépistage des FGFR n'est pas offert au Canada. Les experts conviennent que l'enfortumab védotine redéfinira le paradigme du traitement actuel puisqu'outre les taxanes, qui sont associées à des effets toxiques importants, il n'y a pas d'autre traitement bénéfique dans ce contexte. En offrant l'enfortumab védotine à tous les patients admissibles, on leur permettrait de s'attendre à une espérance de vie plus longue et à des effets secondaires tolérables. Le groupe de cliniciens indique que tout au long du traitement, les effets toxiques et la progression de la maladie seraient évalués chaque mois, et un examen d'imagerie serait effectué tous les deux à trois mois. Une analyse sanguine devrait être effectuée avant chaque cycle de traitement, et les patients devraient être vus par leur oncologue traitant après chaque cycle. Les patients dont la maladie s'est propagée aux os devraient aussi subir une scintigraphie osseuse. En ce qui concerne l'arrêt du traitement, le groupe de cliniciens affirme que la décision d'arrêter le traitement devrait être prise en consultation avec le patient en fonction de la progression de la maladie, de l'aggravation des symptômes, des événements indésirables graves, de la détérioration vers la fin de vie, des effets toxiques limitant la dose menant à des effets indésirables intolérables comme une neuropathie importante, ou du souhait du patient d'arrêter le traitement pour toute raison personnelle.

Bien qu'aucune expérience marquée de l'enfortumab védotine ne soit mentionnée, les cliniciens considèrent que ce médicament est très important dans la prise en charge du cancer de la vessie, car il répond à un besoin non comblé chez les patients qui doivent recevoir un traitement après une progression de la maladie survenue durant une chimiothérapie à base de sels de platine et une immunothérapie. L'approbation de l'enfortumab védotine donnerait aux oncologues médicaux une option à offrir aux patients atteints d'un cancer urothélial avancé ayant progressé durant le traitement de première et de deuxième intention. L'enfortumab védotine procure un bénéfice de SG important comparativement à la chimiothérapie à base de taxane, et des bénéfices tangibles pour les patients. Il permettrait d'offrir une espérance de vie plus longue tout en préservant la qualité de vie, puisque le médicament est généralement bien toléré. Pour une population de patients ayant un pronostic très mauvais, l'inclusion de l'enfortumab védotine dans l'algorithme de traitement pourrait améliorer considérablement les résultats associés au cancer de la vessie.

## Observations des régimes d'assurance médicaments

Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS ont fourni des conseils sur les enjeux potentiels de mise en œuvre soulevés par les régimes d'assurance médicaments.

**Tableau 3 : Réponses aux questions des régimes d'assurance publics**

Question de mise en œuvre	Réponse
<b>Comparateurs pertinents</b>	
L'erdafitinib est autorisé par Santé Canada dans le traitement du cancer urothélial métastatique chez le patient dont les tumeurs sont porteuses d'altérations génétiques de FGFR et dont la maladie a progressé durant ou après la prise d'au moins une intention de chimiothérapie. Il pourrait être accessible par l'entremise d'un programme de soutien aux patients du fabricant, mais n'a pas encore été examiné par l'ACMTS et n'est donc pas remboursé par les régimes publics. L'erdafitinib pourrait aussi être considéré comme un comparateur pertinent chez les patients présentant des altérations génétiques de FGFR et ayant déjà été traités par un inhibiteur de PD-1 ou de PD-L1 et une chimiothérapie.	La question est considérée comme étant hors de la portée du présent examen sur l'enfortumab védotine.
<b>Amorce du traitement</b>	
Certains patients peuvent ne pas être admissibles à la chimiothérapie à base de sels de platine en raison d'affections comorbides et avoir reçu une chimiothérapie de rechange sans sels de platine ou à agent unique. Les patients n'ayant pas déjà reçu de chimiothérapie à base de sels de platine devraient-ils être admissibles au traitement par l'enfortumab védotine?	Le CEEP partage l'avis du clinicien expert selon lequel ces patients ne sont pas admissibles à l'enfortumab védotine; cependant, des exceptions au cas par cas peuvent être faites pour les patients qui ne sont pas admissibles à la chimiothérapie à base de sels de platine. Dans de tels cas, l'immunothérapie doit être donnée en premier, suivie de l'enfortumab védotine.
Certains patients peuvent présenter des contreindications, ne pas être admissibles à l'immunothérapie, ou présenter des effets toxiques immunitaires nécessitant l'arrêt de l'immunothérapie. Les patients ayant reçu une chimiothérapie à base de sels de platine, mais n'ayant pas reçu d'inhibiteur de PD-1 ou de PD-L1 devraient-ils être admissibles à l'enfortumab védotine?	Le CEEP partage l'avis du clinicien expert selon lequel ces patients ne seraient pas admissibles à l'enfortumab védotine; cependant, des exceptions peuvent être faites pour les patients présentant des contreindications à l'immunothérapie.

Question de mise en œuvre	Réponse
<p>Les patients ayant arrêté l'immunothérapie de façon permanente en raison d'effets toxiques devraient-ils être admissibles à l'enfortumab védotine au moment de la progression de la maladie ou pourraient-ils passer à l'enfortumab védotine avant la progression de la maladie?</p>	<p>Le CEEP partage l'avis du clinicien expert selon lequel l'amorce de l'enfortumab védotine devrait concorder avec les critères de l'étude EV-301, soit que les patients qui arrêtaient un inhibiteur de point de contrôle en raison d'effets toxiques étaient admissibles à l'enfortumab védotine si une progression de la maladie était confirmée après l'arrêt du traitement.</p>
<b>Prescription du traitement</b>	
<p>La posologie de l'enfortumab védotine est de 1,25 mg/kg par voie intraveineuse pendant 30 minutes aux jours 1, 8 et 15, tous les 28 jours (dose maximale de 125 mg pour les patients de plus de 100 kg) jusqu'à la progression de la maladie ou l'atteinte d'effets toxiques inacceptables. La posologie hebdomadaire requiert davantage de main-d'œuvre et des visites fréquentes des patients pour l'administration du médicament.</p>	<p>Le CEEP note que le schéma posologique doit concorder avec celui de l'étude EV-301, bien qu'il puisse être lourd.</p>
<p>Des lésions à la peau et aux tissus mous après l'administration ont été observées dans les cas d'extravasation. Il est important de s'assurer d'avoir un bon accès veineux avant de commencer la perfusion, et le site de perfusion devrait être surveillé durant l'administration pour déceler tout cas d'extravasation. En cas d'extravasation, on recommande d'arrêter la perfusion et de surveiller les réactions indésirables. L'enfortumab védotine devrait seulement être administré dans des établissements appropriés par du personnel formé pour gérer l'extravasation d'agents vésicants et irritants.</p>	<p>Le CEEP note l'importance d'administrer l'enfortumab védotine dans des centres où le personnel a de l'expérience avec les médicaments présentant un risque d'extravasation.</p>
<b>Généralisabilité</b>	
<p>Selon les critères d'admissibilité de l'étude EV-301, les patients doivent avoir un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1. Les patients ayant un indice fonctionnel ECOG supérieur à 1 devraient-ils être admissibles à l'enfortumab védotine?</p>	<p>Le CEEP partage l'avis du clinicien expert selon lequel certains patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 2 pourraient recevoir le traitement à la discrétion du médecin traitant.</p>
<p>Les patients recevant actuellement une taxane ou une autre chimiothérapie auraient la possibilité limitée dans le temps de passer à l'enfortumab védotine. Les patients recevant l'un de ces traitements devraient-ils passer à l'enfortumab védotine au moment où le remboursement public sera accordé, ou seraient-ils admissibles après une progression de la maladie survenant pendant la prise de ces traitements?</p>	<p>À l'instar du clinicien expert, le CEEP croit qu'en l'absence d'une progression de la maladie, la décision de changer de traitement devrait être prise dans le cadre d'une discussion entre le patient et le médecin. Cependant, après une progression de la maladie, le patient pourrait passer à l'enfortumab védotine, s'il est admissible.</p>

Question de mise en œuvre	Réponse
<b>Prestation de soins</b>	
<p>Le GCP note que l'enfortumab védotine est offert dans des flacons à usage unique de 20 mg et 30 mg. On ne prévoit pas de partage de flacons en raison de la taille de la population de patients, et on prévoit un gaspillage du médicament, particulièrement à la dose maximale de 125 mg. Comme les formats de flacons ne correspondent pas à la dose maximale à certaines posologies (1,25 mg/kg jusqu'à 125 mg; 1,0 mg/kg jusqu'à 100 mg; 0,75 mg/kg jusqu'à 75 mg; 0,5 mg/kg jusqu'à 50 mg), on s'attend à ce qu'il y ait du gaspillage. Également, la petite taille des flacons comparativement à la dose de départ habituelle engendre un surplus de travail pour le personnel de pharmacie (p. ex., la dose de 125 mg exige 3 flacons de 30 mg et 2 flacons de 20 mg pour limiter le gaspillage, donc nécessite 5 flacons pour reconstituer et diluer la préparation finale).</p> <p>Le GCP note aussi que la stabilité chimique et physique de la préparation finale est limitée (16 heures; réfrigérée); ainsi, le traitement devra probablement être administré dans des établissements qui disposent d'une pharmacie pouvant préparer des produits stériles à proximité ou sur place.</p>	<p>Le CEEP convient que le partage de flacons ne sera pas possible et que l'enfortumab védotine sera limité aux centres de traitement qui disposent d'une pharmacie pouvant préparer des produits stériles à proximité ou sur place.</p>
<p>Dans la version préliminaire de la monographie, on peut lire qu'aucun ajustement de la dose n'est requis pour les patients ayant une insuffisance hépatique légère ou légère à modérée, ni lors de l'usage concomitant d'inhibiteurs puissants du cytochrome P3A4. Cependant, dans les bases de données sur les médicaments, on note que les inhibiteurs ou inducteurs puissants du cytochrome P3A4 peuvent diminuer ou augmenter la concentration sérique de l'enfortumab védotine. Le GCP note qu'il y a un risque d'interactions médicamenteuses d'importance clinique avec les inducteurs et inhibiteurs puissants du cytochrome P3A4, ce qui pourrait avoir des répercussions sur les ressources de pharmacie qui devront cibler, surveiller et résoudre ces interactions médicamenteuses.</p>	<p>Le CEEP note que l'administration de l'enfortumab védotine et la surveillance des patients doivent se faire dans des centres de traitement multidisciplinaires ayant des installations et des ressources de pharmacie adéquates.</p>

Question de mise en œuvre	Réponse
<b>Aspects systémique et économique</b>	
<p>Le nombre de patients admissibles à l'enfortumab védotine au Canada (à l'exception du Québec) est estimé par le promoteur à 388 la première année; à 461 la deuxième année; et à 534 la troisième année; pour un total de 1 382 patients sur une période de 3 ans.</p> <p>L'AIB estimée du promoteur est de 5 950 573 \$ la première année; de 12 707 014 \$ la deuxième année; et de 21 272 715 \$ la troisième année; pour un total de 39 930 302 \$ sur la période projetée de 3 ans. L'AIB prévoit que le financement de l'enfortumab védotine dans le traitement du cancer urothélial localement avancé ou métastatique entrainera un cout différentiel de 4 804 551 \$ la première année; de 11 347 174 \$ la deuxième année; et de 19 696 563 \$ la troisième année; pour un cout différentiel total de 35 848 288 \$ sur la période projetée de 3 ans. Ces chiffres sont fondés sur une part de marché estimée à 15 % la première année, à 30 % la deuxième année et à 45 % la troisième année dans le traitement de deuxième intention, et à 25 %, 40 % et 55 % de la première à la troisième année dans le traitement de troisième intention.</p> <p>Le GCP craint que la part de marché et l'AIB ne soient sous-estimées, et que l'impact budgétaire soit beaucoup plus élevé.</p>	<p>Le CEEP croit que l'impact budgétaire est sous-estimé, et anticipe que l'enfortumab védotine deviendra le traitement de troisième intention de référence, et considère que la réanalyse de l'ACMTS est plus appropriée.</p> <p>L'estimation de l'AIB de l'ACMTS est supérieure au seuil au-delà duquel il y a des enjeux de faisabilité d'adoption, selon les régimes d'assurance médicaments. Il y a également une incertitude significative entourant l'impact budgétaire estimé, étant donné la différence entre l'estimation du promoteur (39 930 302 \$) et celle de l'ACMTS (99 379 089 \$).</p>

CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; GCP = Groupe consultatif provincial.

## Données probantes cliniques

### Études pivots et études de protocole acceptable

#### Description des études

L'étude EV-301 est un ECR de phase III international mené en mode ouvert comparant l'enfortumab védotine aux protocoles de chimiothérapie de sauvetage de référence chez des adultes atteints d'un cancer urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie à base de sels de platine et ayant présenté une progression de la maladie ou une rechute pendant ou après le traitement par un inhibiteur de PD-1 ou de PD-L1. Les patients sont répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1 dans deux groupes, l'un recevant l'enfortumab védotine (n = 301) à 1,25 mg/kg aux jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours, et l'autre recevant la chimiothérapie de référence, soit le paclitaxel, le docétaxel ou la vinflunine (n = 307) au jour 1 de chaque cycle de 21 jours jusqu'à la progression de la maladie. Le principal critère d'évaluation de l'étude EV-301 est la SG, et les critères d'évaluation secondaires sont la SSP, le TRG, le taux de maîtrise de la maladie et la QVLS.

Les caractéristiques de départ sont équilibrées entre les groupes de traitement; cependant, le groupe de patients admis pourrait avoir un âge médian plus bas, être plus en santé et avoir un indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) plus bas que la population canadienne. Dans l'étude EV-301, les patients sont principalement des hommes (77,3 %), de

race blanche (51,6 %), et l'âge médian est de 68 ans. La plupart des patients ont un indice ECOG de 1 (59,9 %) et une maladie métastatique (95,2 %).

### Efficacité

Dans l'analyse d'efficacité primaire finale de l'étude EV-301, la SG médiane est de 12,88 mois (IC à 95 % de 10,58 à 15,21) dans le groupe de l'enfortumab védotine et de 8,97 mois (IC à 95 % de 8,05 à 10,74) dans le groupe de chimiothérapie. L'enfortumab védotine est associé à une prolongation de la SG statistiquement significative comparativement à la chimiothérapie (RRI : 0,702; IC à 95 % de 0,556 à 0,886; P = 0,00142). Les résultats de toutes les analyses de sensibilité et par sous-groupes concordent avec ceux de l'analyse primaire.

Le critère d'évaluation secondaire de la SSP concorde avec le critère d'évaluation principal. L'enfortumab védotine est associé à une prolongation de la SG statistiquement significative comparativement à la chimiothérapie (RRI = 0,615; IC à 95 % de 0,505 à 0,748; P < 0,00001), soit une SSP médiane de 5,55 mois (IC à 95 % de 5,32 à 5,82) dans le groupe de l'enfortumab védotine et de 3,71 mois (IC à 95 % de 3,52 à 3,94) dans le groupe de chimiothérapie. Les analyses de sensibilité et les analyses par sous-groupes sur la SSP concordent avec l'analyse globale.

La QVLS, un critère d'évaluation secondaire de l'étude EV-301, est évaluée au moyen du questionnaire Core 30 de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC QLQ-C30) et de l'EQ-5D. Dans le groupe de l'enfortumab védotine, la variation des scores entre le début de l'étude et la semaine 12 pour ce qui est des échelles fonctionnelles de l'EORTC QLQ-C30 s'étend de 2,17 (écart-type [ÉT] = 16,20) pour le fonctionnement émotionnel à -5,12 (ÉT = 23,80) pour le fonctionnement social. Dans le groupe de chimiothérapie, la variation des scores entre le début de l'étude et la semaine 12 s'étend de 3,27 (ÉT = 18,06) pour le fonctionnement émotionnel à -9,15 (ÉT = 26,29) pour les activités quotidiennes. Pour ce qui est des scores des symptômes dans le groupe de l'enfortumab védotine, la variation entre le début de l'étude et la semaine 12 s'étend de 5,77 (ÉT = 32,56) pour la perte d'appétit à -6,96 (ÉT = 26,26) pour la douleur, alors que dans le groupe de chimiothérapie, les scores varient de -1,63 (ÉT = 27,90) pour l'insomnie à 6,64 (ÉT = 22,56) pour la fatigue. Pour l'EQ-5D, la variation moyenne des scores entre le début de l'étude et la semaine 12 de l'échelle visuelle analogique est de -1,8 (ÉT = 16,6) pour le groupe de l'enfortumab védotine et de -5,3 (ÉT = 14,5) pour le groupe de chimiothérapie.

Le TRG est un critère d'évaluation secondaire de l'étude EV-301. Le TRG confirmé est statistiquement supérieur dans le groupe de l'enfortumab védotine, soit de 40,6 % comparativement à 17,9 % dans le groupe de chimiothérapie (P < 0,001). Au total, respectivement 4,9 % et 35,8 % des patients ont atteint une réponse complète confirmée et une réponse partielle dans le groupe de l'enfortumab védotine, comparativement à 2,7 % et 15,2 % dans le groupe de chimiothérapie. En ce qui concerne le TRG, les résultats des analyses de sensibilité et par sous-groupes sont semblables à ceux de l'analyse primaire.

### Innocuité

La fréquence globale des événements indésirables apparus au traitement (EIAT) est semblable entre les groupes de l'enfortumab védotine (98,0 %) et de chimiothérapie à base de taxane [■]. Cependant, on observe des déséquilibres quant aux EIAT particuliers rapportés dans chaque groupe; des différences d'au moins 5 % avec l'enfortumab védotine étant observées pour 15 EIAT (termes préconisés). La fréquence d'événements indésirables graves est plus élevée dans le groupe de l'enfortumab védotine que dans le groupe de chimiothérapie

à base de taxane (46,6 % et ■), l'insuffisance rénale aigüe étant plus fréquente dans le groupe de l'enfortumab védotine (6,4 % et ■), et la neutropénie fébrile étant plus fréquente dans le groupe de chimiothérapie à base de taxane (1,4 % et ■). Les pourcentages de retraits en raison d'un événement indésirable et d'EIAT menant au décès sont semblables entre les groupes de l'enfortumab védotine et de chimiothérapie à base de taxane (respectivement de 17,2 % comparativement à ■, et de 7,1 % comparativement à ■). La raison la plus courante des retraits en raison d'un événement indésirable est la neuropathie sensorielle périphérique, qui est survenue chez 2,4 % des patients du groupe de l'enfortumab védotine et chez ■ de ceux du groupe de chimiothérapie à base de taxane.

Les effets néfastes notables, dont les réactions liées à la perfusion (RLP), les troubles oculaires, les réactions cutanées et la neuropathie périphérique, sont généralement plus fréquents dans le groupe de l'enfortumab védotine que dans le groupe de chimiothérapie. Les RLP sont le groupe d'effets néfastes notables survenant le moins fréquemment, soit chez 9,1 % des patients recevant l'enfortumab védotine et chez ■ des patients recevant la chimiothérapie à base de taxane. La toxidermie est la RLP la plus fréquente dans le groupe de l'enfortumab védotine (5,7 % et ■), alors que la RLP systémique générale est la RLP la plus fréquente dans le groupe de chimiothérapie à base de taxane (1,4 % et ■). La fréquence des troubles oculaires apparus au traitement est plus élevée dans le groupe de l'enfortumab védotine que dans le groupe de chimiothérapie à base de taxane (28,0 % et ■), les plus fréquents étant le larmolement accru (10,1 % et ■), la sécheresse oculaire (6,4 % et ■) et la conjonctivite (6,4 % et ■). Les réactions cutanées sont plus fréquentes dans le groupe de l'enfortumab védotine (53,7 %) que dans le groupe de chimiothérapie à base de taxane (■). Les réactions cutanées les plus fréquentes sont l'éruption cutanée (16,9 % et ■), l'éruption cutanée maculopapuleuse (16,9 % et ■), la stomatite (9,1 % et ■) et la toxidermie (8,8 % et ■). Des événements de neuropathie périphérique sont survenus chez 50,3 % des patients recevant l'enfortumab védotine et chez ■ de ceux recevant la chimiothérapie à base de taxane. La majorité des effets néfastes notables sont de gravité légère à modérée.

### Évaluation critique

L'étude EV-301 est un ECR de phase III mené en mode ouvert. En général, les patients des deux groupes de traitement sont semblables en ce qui a trait aux caractéristiques du traitement ou à la maladie de départ, signe d'une répartition aléatoire réussie. Les examinateurs et le clinicien expert consulté par l'ACMTS conviennent que l'utilisation du mode ouvert est appropriée; cependant, ils notent que cela pourrait accroître le risque de biais dans la déclaration des résultats dont la mesure et l'interprétation sont subjectives, comme la réponse au traitement, la QVLS et les événements indésirables. Le critère d'évaluation principal de SG est objectif, et peu susceptible d'être influencé par les biais du mode ouvert de l'étude. Les critères d'évaluation secondaires de SSP et de TRG sont subjectifs, et donc soumis à un risque de biais. La déclaration des résultats rapportés par les patients, comme la réduction des symptômes et la QVLS, et de certains des effets néfastes peut être biaisée ou influencée du fait que les patients et les chercheurs connaissent le traitement attribué. Tous les résultats de l'étude sont évalués par le chercheur et il n'y a pas d'évaluation complète par un comité d'examen indépendant visant à limiter les biais associés au mode ouvert de l'étude. Les taux d'abandon sont plus élevés dans le groupe de chimiothérapie que dans le groupe de l'enfortumab védotine (81,4 % et 92,8 %), alors que les taux d'abandon en raison de la progression de la maladie sont presque identiques (58,8 % et 58,6 %), ce qui pourrait refléter le mode ouvert, étant donné que le taux d'abandon en raison d'une décision du patient et du médecin est plus élevé dans le groupe de chimiothérapie. L'étude a pris fin plus tôt que prévu en raison des résultats en matière d'efficacité, soit une prolongation statistiquement

significative de la SG avec l'enfortumab védotine. Les essais qui prennent fin plus tôt que prévu en raison des avantages observés montrent souvent un effet du traitement estimé plus élevé ou meilleur dans le groupe d'intervention; cependant, étant donné que le critère d'évaluation principal de l'étude, la SG, n'est pas subjectif, les préoccupations de l'équipe d'examineurs sont mineures. Cela étant dit, l'analyse primaire a été menée tôt selon la fraction de l'information (68,6 %), ce qui laisse présager un risque accru et notable de surestimation.

Selon une discussion avec le clinicien expert, les critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude EV-301 sont généralement conformes aux attentes pour des patients atteints d'un cancer urothélial localement avancé ou métastatique; cependant, on soupçonne que les patients admis à l'essai représentent une population moins malade que la population réelle. Le clinicien expert note que l'âge médian de 68 ans représente une population plus jeune qu'attendu. De plus, le clinicien expert croit que l'indice fonctionnel ECOG des patients ne représente pas les patients à ce stade de la maladie, puisque la plupart des patients n'auraient pas un indice ECOG de 0 ou de 1 (ECOG 0 = 40,1 %; ECOG 1 = 59,9 %). Le comparateur choisi, soit la chimiothérapie habituelle, concorde généralement avec les lignes directrices sur les traitements de référence au Canada; cependant, la vinflunine n'est pas offerte dans la pratique clinique canadienne, et donc tout résultat agrégé pour le groupe de chimiothérapie doit tenir compte de la proportion de patients ayant reçu ce traitement. Dans la discussion avec le clinicien expert, on note que cela n'influe pas nécessairement sur les critères d'évaluation de l'efficacité, mais influe sur les résultats en matière d'innocuité. Étant donné les différences connues entre les profils d'innocuité de l'enfortumab védotine, des taxanes et de la vinflunine, les résultats en matière d'innocuité doivent être interprétés avec prudence, et ne sont peut-être pas généralisables. Le taux élevé d'abandon dans la déclaration des mesures des résultats rapportés par les patients doit aussi être pris en compte dans l'interprétation des résultats.

### Comparaisons indirectes

Aucune donnée probante indirecte n'est incluse dans la demande du promoteur ni relevée dans la recherche de la littérature qui correspond aux critères d'inclusion et d'exclusion de cet examen.

### Autres données probantes pertinentes

Aucune étude de prolongation à long terme ni autre étude pertinente n'est incluse dans la demande du promoteur à l'ACMTS.

## Données probantes économiques

**Tableau 4 : Cout et rapport cout/efficacité**

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout-utilité Modèle à survie partitionnée
Population cible	Le patient adulte atteint d'un cancer urothélial localement avancé ou métastatique ayant déjà été traité par une chimiothérapie à base de sels de platine et un inhibiteur de PD-1 ou de PD-L1, ce qui concorde avec la demande de remboursement.
Traitement	L'enfortumab védotine à 1,25 mg/kg par voie intraveineuse pendant 30 minutes aux jours 1, 8 et 15 tous les 28 jours (dose maximale de 125 mg pour les patients de plus de 100 kg).
Prix indiqué	Enfortumab védotine, flacon de 20 mg : 1 181,00 \$ Enfortumab védotine, flacon de 30 mg : 1 772,00 \$
Cout du traitement	Cout pour 28 jours de 17 718 \$
Comparateurs	Un comparateur à base de taxane combiné comprenant le docétaxel ou le paclitaxel
Perspective	Payeur de soins de santé financé par les fonds publics au Canada
Critères d'évaluation	AVAQ, AV
Horizon temporel	Vie entière (10 ans)
Principales sources de données	L'efficacité clinique est modélisée au moyen de la SG, de la SSP et de la durée du traitement observées dans l'étude EV-301. L'essai est aussi utilisé pour générer les valeurs d'utilité de l'état de santé fondées sur l'EQ-5D et pour estimer la fréquence des EI pertinents.
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le choix de fonction de survie paramétrique du promoteur surestime la survie des patients atteints d'un cancer urothélial localement avancé ou métastatique avec l'extrapolation de la SG paramétrique.</li> <li>L'utilisation par le promoteur d'utilités propres au traitement est inadéquate et ne permet pas de modéliser explicitement les désutilités causées par les EI.</li> <li>L'utilisation d'une intensité relative de la dose (IRD) pourrait entraîner une sous-estimation des couts du médicament puisque l'IRD tient compte des reports, des réductions et des augmentations de doses, et d'autres facteurs qui ne sont peut-être pas en corrélation directe avec les couts du médicament. De plus, on ne sait pas avec certitude comment la prise en compte du gaspillage pourrait influencer le calcul de l'IRD.</li> </ul>
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> <li>L'ACMTS apporte plusieurs changements pour dériver le scénario de référence : elle utilise une fonction paramétrique de Gompertz pour estimer la SG, raccourcit l'horizon temporel à cinq ans, utilise les utilités de l'état de santé, et exclut la prise en compte de l'IRD.</li> <li>D'après le scénario de référence de l'ACMTS, l'enfortumab védotine est associé à un RCED de 506 439 \$ l'AVAQ, et la probabilité d'une rentabilité à un seuil de 50 000 \$ l'AVAQ est de 0 %. Une réduction du prix de 93 % est requise pour parvenir à une rentabilité à ce seuil.</li> <li>Des analyses de cas sont effectuées pour évaluer d'autres aspects incertains relatifs aux hypothèses sur l'IRD, le prix des taxanes et les utilités propres au traitement. La prise en compte des hypothèses sur l'IRD du promoteur entraîne un RCED de 412 286 \$ l'AVAQ. L'analyse dans laquelle la SG est modélisée au moyen de fonctions de Gompertz indépendantes donne un RCED de 687 056 \$ l'AVAQ. D'autres analyses ont des répercussions limitées sur le RCED.</li> </ul>

IDR = intensité de dose relative; PD-1 = inhibiteur de récepteur de mort cellulaire programmée de type 1; PD-L1 = ligand de mort cellulaire programmée de type 1; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; SG = survie globale; SSP = survie sans progression.

## Impact budgétaire

L'ACMTS a relevé les principales limites suivantes dans l'analyse du promoteur : les parts du marché de l'enfortumab védotine sont sous-estimées, les durées médianes de traitement sont utilisées plutôt que les durées moyennes de traitement, et les intensités relatives de la dose (IRD) sont incluses pour tous les médicaments associés à une incertitude. Dans la réanalyse de l'ACMTS, on augmente la part de marché de l'enfortumab védotine, on utilise la durée moyenne du traitement et on suppose des IRD de 100 %. Dans le scénario de référence de l'ACMTS, l'impact budgétaire attendu est de 20 806 133 \$ la première année; de 32 299 559 \$ la deuxième année; et de 46 273 397 \$ la troisième année; pour un impact budgétaire total sur 3 ans de 99 379 089 \$. L'ACMTS remarque que l'impact budgétaire est sensible aux hypothèses relatives à la part de marché et aux IRD. De plus, la taille de la population de patients admissibles dans cette analyse dépend du nombre de patients dont la maladie progresse au cours du traitement d'entretien par l'avélumab. Puisque l'avélumab n'est pas encore remboursé et que la durée du traitement d'entretien optimale est inconnue, on ne sait pas avec certitude combien de patients seraient admissibles au traitement après avoir suivi un traitement d'entretien par l'avélumab dans l'horizon temporel de cette analyse d'impact budgétaire.

## Comité d'experts en examen du PPEA de l'ACMTS

### Membres du Comité

Les D<sup>rs</sup> 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<sup>me</sup> Amy Peasgood.

**Date de la réunion :** Le 10 novembre 2021

**Absences :** Aucune.

**Conflits d'intérêts :** Aucun.