

Recommandation en vue du remboursement

Enfortumab védotine (Padcev)

Indication : En combinaison avec le pembrolizumab, dans le traitement du cancer urothélial (CU) inopérable localement avancé ou métastatique chez l'adulte n'ayant jamais reçu de traitement à action générale en contexte de CU métastatique.

Promoteur : Seagen Canada

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.

Résumé

Que recommande CDA-AMC concernant le remboursement de Padcev?

Le Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (CEEP) recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Padcev, en combinaison avec le pembrolizumab, dans le traitement du cancer urothélial (CU) localement avancé ou métastatique.

Quels sont les patients admissibles?

Padcev, en combinaison avec le pembrolizumab, ne doit être remboursé que chez les adultes atteints de CU localement avancé inopérable ou métastatique n'ayant jamais reçu de traitement à action générale en contexte de CU métastatique, et qui sont en assez bonne santé. Sont admissibles les personnes ayant reçu une chimiothérapie avant (néoadjuvante) ou après (adjuvante) l'intervention chirurgicale et qui ont connu une récurrence plus de 12 mois après la fin du traitement, et celles qui ont reçu une immunothérapie adjuvante par le nivolumab et ont connu une récurrence plus de 6 mois après la fin du traitement.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Padcev, en combinaison avec le pembrolizumab, ne doit être remboursé que s'il est prescrit par une personne clinicienne possédant l'expérience du traitement du CU localement avancé ou métastatique, et si son prix est réduit.

Pourquoi CDA-AMC formule-t-elle cette recommandation?

- Les données probantes d'un essai clinique de phase III montrent que Padcev, en combinaison avec le pembrolizumab, améliore davantage la survie que la chimiothérapie habituelle (schémas à base de sels de platine et de gemcitabine) et qu'il est associé à une bonne réponse au traitement, deux critères d'évaluation importants pour les patients.
- À la lumière de l'évaluation menée par l'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC) sur les données d'économie de la santé, Padcev, en combinaison avec le pembrolizumab, ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Une réduction du prix est donc requise. Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Padcev, en combinaison avec le pembrolizumab, devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics environ 329 millions de dollars sur les trois prochaines années.

Résumé

Autres renseignements

Qu'est-ce que le cancer urothélial localement avancé ou métastatique?

Le CU localement avancé ou métastatique est un type de cancer de la vessie. Le cancer de la vessie est le cinquième cancer en prévalence au Canada, et on estime que 13400 nouveaux diagnostics ont été posés en 2023. Le CU est la forme la plus courante de cancer de la vessie, représentant plus de 90 % des cas. Bien que la plupart des cas de CU soient superficiels, on estime que 25 % d'entre eux sont musculo-invasifs et 11 % sont localement avancés ou métastatiques lors du diagnostic.

Besoins non comblés en contexte de cancer urothélial localement avancé ou métastatique

Entre 30 % et 50 % des patients atteints d'un CU localement avancé ou métastatique ne sont pas candidats au traitement usuel de première intention par une chimiothérapie à base de sels de platine ou ne répondent pas à ce traitement. La survie globale des patients traités en première intention par une chimiothérapie à base de sels de platine est comprise entre 9 et 15 mois. Il y a un important besoin non comblé de nouveaux traitements au profil d'innocuité maîtrisable qui prolongent la survie et améliorent la qualité de vie.

Combien coûte Padcev en combinaison avec le pembrolizumab?

Le traitement par Padcev devrait coûter environ 15747 \$ par patient par cycle de 28 jours. Le coût de 28 jours de traitement par Padcev en combinaison avec le pembrolizumab est de 24547 \$, avec une posologie de pembrolizumab établie en fonction du poids corporel.

Recommandation

Le Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (CEEP) recommande le remboursement de l'enfortumab védotine en combinaison avec le pembrolizumab dans le traitement du cancer urothélial (CU) localement avancé ou métastatique chez l'adulte n'ayant jamais reçu de traitement à action générale en contexte de CU métastatique, sous réserve des conditions énoncées au [tableau 1](#).

Justification

Selon les données probantes d'un essai clinique randomisé de phase III mené en mode ouvert chez 886 patients atteints d'un CU localement avancé ou métastatique (étude EV-302), le traitement par l'enfortumab védotine en combinaison avec le pembrolizumab entraîne un bénéfice d'importance clinique par rapport à la chimiothérapie à base de sels de platine et de gemcitabine pour l'amélioration de la survie globale (rapport des risques instantanés [RRI] de 0,468; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,376 à 0,582; $p < 0,00001$), de la survie sans progression (RRI de 0,450; IC à 95 % de 0,377 à 0,538; $p < 0,00001$) et du taux de réponse objective (différence de 23,3 %; IC à 95 % de 16,8 % à 29,6 %; $p < 0,00001$) avec un degré de certitude élevé. Le profil d'innocuité de l'enfortumab védotine en combinaison avec le pembrolizumab correspond aux profils d'innocuité connus de l'enfortumab védotine en monothérapie et du pembrolizumab en monothérapie.

Les résultats de l'étude EV-302 en matière d'état de santé globale au questionnaire sur la qualité de vie Core 30 de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC QLQ-30) indiquent que le traitement par l'enfortumab védotine en combinaison avec le pembrolizumab pourrait apporter peu, voire pas de différence d'importance clinique en matière de qualité de vie liée à la santé (QVLS) par rapport à une chimiothérapie à base de sels de platine et de gemcitabine. Cependant, le CEEP estime que les résultats sur la QVLS sont fragmentaires en raison du faible taux de réponse, et, par conséquent, insuffisants pour tirer des conclusions définitives sur l'effet de l'enfortumab védotine en combinaison avec le pembrolizumab sur la QVLS. D'après l'ensemble des données probantes, le CEEP conclut que l'enfortumab védotine en combinaison avec le pembrolizumab est une option thérapeutique efficace au profil d'innocuité acceptable qui répond à certains des besoins soulevés par les patients, comme l'amélioration de la survie globale et de la survie sans progression.

Si l'on se fie au prix soumis par le promoteur pour l'enfortumab védotine et aux prix accessibles au public pour les autres médicaments, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) de l'enfortumab védotine en combinaison avec le pembrolizumab est de 290 563 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée comparativement à une chimiothérapie à base de sels de platine chez les patients atteints d'un CU localement avancé ou métastatique. À ce RCED, le traitement combiné à l'étude n'est pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée. Par conséquent, le prix de l'enfortumab védotine en combinaison avec le pembrolizumab doit être réduit.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Amorce du traitement		
<p>1. L'enfortumab védotine en combinaison avec le pembrolizumab est remboursé dans le traitement du CU inopérable localement avancé ou métastatique chez l'adulte n'ayant jamais reçu de traitement à action générale.</p> <p>2. Par souci de clarification, les patients ayant reçu les traitements suivants sont aussi candidats au traitement :</p> <p>2.1. une chimiothérapie néoadjuvante, avec une récurrence plus de 12 mois après la fin du traitement;</p> <p>2.2. une chimiothérapie adjuvante après une cystectomie, avec une récurrence plus de 12 mois après la fin du traitement;</p> <p>2.3. une immunothérapie adjuvante par le nivolumab, avec une récurrence plus de 6 mois après la fin du traitement.</p>	<p>L'étude EV-302 inclut des patients qui ont reçu une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante et ont connu une récurrence 12 mois après la fin du traitement.</p>	<p>Selon le clinicien expert, par souci de conformité avec les normes de pratique clinique que suivent les autres schémas thérapeutiques utilisés à la suite d'une immunothérapie, les patients sous inhibiteurs des points de contrôle immunitaires adjuvants ou néoadjuvants qui connaissent une rechute au moins 6 mois après la fin du traitement devraient pouvoir recevoir l'enfortumab védotine en combinaison avec le pembrolizumab.</p> <p>Le CEEP partage l'avis du clinicien expert.</p>
<p>3. Les patients ont un bon indice fonctionnel.</p>	<p>L'essai EV-302 porte sur des personnes ayant un indice fonctionnel ECOG de 0, 1 ou 2.</p>	<p>Le CEEP partage l'avis des cliniciens experts, qui estiment que l'indice fonctionnel ECOG ne devrait pas être trop contraignant. Selon le CEEP, l'indice fonctionnel adéquat doit être déterminé selon le jugement clinique du médecin.</p>
<p>4. Le traitement par l'enfortumab védotine en combinaison avec le pembrolizumab n'est pas offert aux patients présentant les caractéristiques suivantes :</p> <p>4.1. métastases actives au SNC;</p> <p>4.2. diabète non maîtrisé;</p> <p>4.3. antécédents de traitement par l'enfortumab védotine ou d'autres CAM à base de MMAE.</p>	<p>L'étude EV-302 exclut les patients présentant ces caractéristiques, et le présent examen ne relève aucune donnée probante qui montre l'innocuité et les bénéfices potentiels du traitement chez ces patients.</p>	<p>Les patients présentant des métastases au SNC pourraient être candidats au traitement par l'enfortumab védotine en combinaison avec le pembrolizumab si les métastases cérébrales sont stabilisées avant le traitement d'après les examens d'imagerie initiaux. Cependant, les patients ayant des métastases leptoméningées ne devraient pas être traités par l'enfortumab védotine.</p>
Renouvellement		
<p>5. Les patients sont évalués par le clinicien traitant avant chaque cycle de traitement, et un examen d'imagerie diagnostique est effectué tous les 2 à 3 mois.</p>	<p>Dans l'étude EV-302, les examens d'imagerie sont effectués toutes les 9 semaines (environ aux 2 mois) à partir de la première dose du traitement à l'étude jusqu'à la progression radiologique de la maladie.</p>	<p>À l'instar du clinicien expert, le CEEP estime que dans la pratique clinique, la fréquence des examens d'imagerie ne devrait pas être trop contraignante et devrait être établie selon l'expérience du prescripteur, les caractéristiques du patient et le stade du traitement.</p>

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Cessation		
<p>6. Le remboursement du traitement cesse dans l'une ou l'autre des éventualités suivantes :</p> <p>6.1. progression confirmée de la maladie;</p> <p>6.2. effets toxiques inacceptables;</p> <p>6.3. remarque : d'après la monographie du pembrolizumab, ce produit peut être utilisé au plus 24 mois chez les patients sans progression de la maladie.</p>	<p>Dans l'étude EV-302, l'enfortumab védotine en combinaison avec le pembrolizumab est arrêté chez les patients qui présentent une progression de la maladie ou un effet toxique inacceptable, et le présent examen ne relève aucune donnée probante qui montre l'innocuité et les bénéfices potentiels du traitement chez ces patients.</p>	<p>À l'instar du clinicien expert, le CEEP estime que d'après l'étude EV-302, les patients chez qui apparaissent des EI inacceptables attribuables uniquement à l'enfortumab védotine peuvent continuer le pembrolizumab en monothérapie pendant au maximum 24 mois, et les patients qui présentent un EI attribuable uniquement au pembrolizumab peuvent continuer l'enfortumab védotine en monothérapie.</p> <p>La décision de mettre fin au traitement devrait se prendre en consultation avec le patient.</p>
Prescription		
<p>7. Le traitement par l'enfortumab védotine en combinaison avec le pembrolizumab est prescrit uniquement par un oncologue médical expérimenté dans le traitement du cancer urothélial inopérable.</p> <p>7.1. Étant donné les complications connues associées à l'administration de l'enfortumab védotine en combinaison avec le pembrolizumab, le premier traitement est administré dans des centres où le personnel a de l'expérience avec les médicaments présentant un risque d'extravasation.</p>	<p>Cette condition vise à ce que le traitement soit amorcé seulement aux patients chez qui il est approprié et à ce que les effets indésirables soient pris en charge rapidement de façon optimale.</p>	<p>À l'instar du clinicien expert, le CEEP estime qu'après le premier traitement, les traitements suivants peuvent être administrés par des oncologues généralistes chez les patients qui reçoivent des soins hors des principaux centres de traitement anticancéreux.</p>
<p>8. L'enfortumab védotine en combinaison avec le pembrolizumab ne doit pas être utilisé en combinaison avec d'autres anticancéreux dans le traitement du CU localement avancé ou métastatique dans la pratique clinique habituelle.</p>	<p>L'étude EV-302 n'inclut pas de patients qui reçoivent d'autres anticancéreux dans le traitement du CU localement avancé ou métastatique, et le présent examen ne relève aucune donnée probante qui montre l'innocuité et les bénéfices potentiels de l'enfortumab védotine en combinaison avec le pembrolizumab chez ces patients.</p>	—
Prix		
<p>9. Le prix est réduit.</p>	<p>Le RCED de l'enfortumab védotine en combinaison avec le pembrolizumab est de 290 563 \$ l'AVAQ gagnée par comparaison à une chimiothérapie à base de sels de platine.</p> <p>Le rapport cout/efficacité de l'enfortumab védotine en combinaison</p>	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
	avec le pembrolizumab dépend du prix payé pour chacun de ces deux médicaments. Une réduction de prix d'au moins 78 % de l'enfortumab védotine et du pembrolizumab est nécessaire pour que le RCED du traitement de combinaison passe sous la barre des 50 000 \$ l'AVAQ gagnée par rapport à une chimiothérapie à base de sels de platine.	
Faisabilité de l'adoption		
10. La faisabilité de l'adoption de l'enfortumab védotine est examinée.	Au prix soumis, l'impact budgétaire différentiel de l'enfortumab védotine en combinaison avec le pembrolizumab devrait être de plus de 40 millions de dollars les première, deuxième et troisième années, et l'impact budgétaire global sur 3 ans serait de 329 millions de dollars.	—

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CAM = conjugué anticorps-médicament; CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EI = évènement indésirable; MMAE = monométhyle auristatine E; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; SNC = système nerveux central

Points de discussion

- Le CEEP se demande si les patients qui reçoivent actuellement d'autres traitements de première intention du CU localement avancé ou métastatique devraient passer à l'enfortumab védotine en combinaison avec le pembrolizumab pendant une durée limitée au moment de la mise en œuvre du remboursement. Il décide que les patients qui n'ont pas commencé ou terminé une chimiothérapie à base de sels de platine de première intention pourraient être candidats au traitement par l'enfortumab védotine en combinaison avec le pembrolizumab. D'après les critères d'admissibilité à l'étude EV-302, l'enfortumab védotine en combinaison avec le pembrolizumab ne devrait pas être proposé aux patients qui ont terminé une chimiothérapie de première intention ou dont la maladie a progressé pendant ce traitement. À l'instar du clinicien expert, le Comité estime que les patients qui reçoivent l'avélumab en traitement d'entretien, par définition, soit sont en rémission, soit ont une maladie stabilisée, et que les patients dont la maladie a progressé sous avélumab sont candidats au traitement par l'enfortumab védotine en monothérapie de troisième intention, qui est déjà autorisé et remboursé.
- Selon un commentaire du groupe de défense des intérêts des patients, les résultats de santé sont fortement prioritaires chez les patients et ils sont prêts à accepter des effets secondaires plus importants. Étant donné que les évènements indésirables observés lors de l'étude EV-302 correspondent aux effets connus associés à l'enfortumab védotine en monothérapie et au

pembrolizumab en monothérapie, le profil d'innocuité de l'enfortumab védotine en combinaison avec le pembrolizumab est prévisible, acceptable et maîtrisable sur le plan clinique chez la plupart des patients.

- Le comparateur utilisé dans l'étude EV-302 est la chimiothérapie de référence (cisplatine et gemcitabine ou carboplatine et gemcitabine), environ un tiers des patients (30,4 %) recevant l'avélumab en traitement d'entretien. Cela correspond à l'ordre des traitements au Canada et à la nouvelle autorisation de l'avélumab en traitement d'entretien après une chimiothérapie à base de sels de platine dans le traitement d'une maladie localement avancée ou métastatique. Cependant, à l'instar des cliniciens experts, le Comité estime que l'utilisation de l'avélumab dans le groupe témoin de l'étude EV-302 pourrait être moins fréquente que dans un établissement de soins actuel, en raison de l'obtention de nouvelles données sur l'avélumab pendant cette étude. Il n'est donc pas possible d'écartier une éventuelle surestimation du bénéfice de l'enfortumab védotine en combinaison avec le pembrolizumab par rapport au groupe témoin.
- Les régimes d'assurance médicaments publics souhaitent savoir si l'erdafitinib peut être considéré comme un comparateur pertinent chez les patients porteurs de mutations génétiques du récepteur du facteur de croissance des fibroblastes (*FGFR*) ayant déjà reçu des inhibiteurs du récepteur de mort cellulaire programmée de type 1 (PD-1) ou du ligand de mort cellulaire programmée de type 1 (PD-L1) et une chimiothérapie. L'erdafitinib est indiqué dans le traitement du CU localement avancé ou métastatique chez l'adulte porteur de mutations génétiques sensibles de *FGFR3* (récepteur du facteur de croissance des fibroblastes), dont la maladie a progressé pendant un traitement par un inhibiteur du PD-1 ou du PD-L1, ou à la suite d'au moins l'un de ces traitements de première intention, y compris un traitement néoadjuvant ou adjuvant. Le Comité estime que l'indication à l'examen pour le remboursement de l'enfortumab védotine en combinaison avec le pembrolizumab est différente et qu'il pourrait être prématuré de conclure que l'erdafitinib est un comparateur pertinent dans cette indication.

Pour connaître le contenu des sections **Contexte**, **Sources d'information utilisées par le Comité**, **Points de vue des parties prenantes**, **Données probantes cliniques** et **Données probantes économiques**, veuillez consulter la recommandation anglaise.

Comité d'experts en examen du PPEA

Membres du Comité

Les D^s Catherine Moltzan (présidente), Phillip Blanchette, Kelvin Chan, Matthew Cheung, Michael Crump, Jennifer Fishman, Jason Hart, Yoo-Joung Ko, Aly-Khan Lalani, Anca Prica, Adam Raymakers, Patricia Tang et Pierre Villeneuve, M^{mes} Annette Cyr, Amy Peasgood et Danica Wasney, et M. Terry Hawrysh.

Date de la réunion : Le 9 octobre 2024

Absences : Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts : Aucun.



Canada's Drug Agency
L'Agence des médicaments du Canada
Drugs, Health Technologies and Systems. Médicaments, technologies de la santé et systèmes.

ISSN : 2563-6596

L'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC) est une organisation pancanadienne de la santé. Créés et financés par les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, nous sommes chargés d'améliorer la coordination, l'harmonisation et la valeur publique au sein du paysage des médicaments et des technologies de la santé au pays. Nous fournissons aux dirigeants des systèmes de santé des données probantes et des conseils indépendants pour les aider à prendre des décisions éclairées sur les médicaments, les technologies de la santé et les systèmes de santé, et nous collaborons avec des partenaires nationaux et internationaux afin de renforcer notre influence collective.

Avis de non-responsabilité : Bien que CDA-AMC ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu au moment de la publication, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'utilisation de ces renseignements est soumise au présent avis et aux modalités d'utilisation disponibles au cda-amc.ca/fr.

L'information que renferme le présent document est rendue accessible à titre informatif et éducatif seulement, et 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 dans un contexte de prise de décisions. Vous acceptez l'entière responsabilité de l'utilisation des renseignements et vous vous y fiez à vos propres risques.

CDA-AMC n'appuie ou ne promeut aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de CDA-AMC. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (en activité sous le nom de CDA-AMC) et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au document.

Toute question ou demande d'information sur ce rapport peut être adressée à demandes@cda-amc.ca.