



Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Belzutifan (Welireg)

Indication : Dans le traitement des adénocarcinomes rénaux non métastatiques, des hémangioblastomes du système nerveux central ou des tumeurs neuroendocrines pancréatiques non métastatiques associés à la maladie de von Hippel-Lindau chez le patient n'ayant pas besoin d'une intervention chirurgicale immédiate.

Promoteur : Merck Canada

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.



Résumé

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Welireg dans le traitement des adénocarcinomes rénaux (AR) non métastatiques, des hémangioblastomes du système nerveux central (SNC) ou des tumeurs neuroendocrines (TNE) pancréatiques non métastatiques associés à la maladie de von Hippel-Lindau chez l'adulte n'ayant pas besoin d'une intervention chirurgicale immédiate, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Welireg ne doit être remboursé que chez l'adulte atteint de la maladie de VHL ayant besoin de traitement contre un AR non métastatique, des hémangioblastomes du SNC ou des TNE pancréatiques non métastatiques ne nécessitant pas d'intervention chirurgicale immédiate. Les patients doivent être en assez bonne santé.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Welireg ne doit être remboursé que s'il est prescrit par un spécialiste possédant une expertise des tumeurs associées à la maladie de VHL et si son coût est réduit. Il ne doit pas être utilisé en combinaison avec d'autres médicaments antitumoraux.

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

- Selon les données probantes d'un essai clinique, Welireg entraîne la réduction ou la disparition des tumeurs chez les adultes atteints d'AR non métastatique associé à la maladie de VHL; les patients admis pouvaient également être atteints d'hémangioblastomes du SNC ou de TNE pancréatiques non métastatiques.
- Welireg pourrait répondre à certains besoins des patients, notamment parce qu'il pourrait faire régresser ou disparaître les tumeurs, entraîner une réponse durable et présenter une occasion d'éviter une intervention chirurgicale.
- À la lumière de l'évaluation menée par l'ACMTS sur les données d'économie de la santé, Welireg 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, Welireg devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics environ 52 millions de dollars sur les trois prochaines années. Cependant, le véritable impact budgétaire est incertain en raison du manque de



Résumé

validité apparente et de la complexité démesurée de l'analyse d'impact budgétaire soumise par le promoteur.

Autres renseignements

Qu'est-ce que la maladie de von Hippel-Lindau?

La maladie de VHL est une affection génétique héréditaire associée à l'apparition de tumeurs dans divers organes. La maladie de VHL touche une naissance viable sur 36 000, sa prévalence étant estimée à une personne sur 53 000.

Besoins non comblés en contexte de maladie de von Hippel-Lindau

Les patients atteints de la maladie de VHL font l'objet d'une surveillance étroite visant à détecter l'apparition, la croissance ou la propagation de tumeurs. Les patients ont habituellement besoin de plusieurs interventions chirurgicales et radiothérapies au cours de leur vie afin de traiter leurs tumeurs; ces traitements sont invasifs et associés à des complications. Il existe un besoin de traitements pouvant prolonger la vie des patients tout en évitant les interventions chirurgicales et les radiothérapies.

Combien coûte Welireg?

Le traitement par Welireg devrait coûter environ 17 920 \$ pour 28 jours.

Recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA (CEEP) de l'ACMTS recommande de rembourser le belzutifan Welireg dans le traitement des adénocarcinomes rénaux (AR), des hémangioblastomes du système nerveux central (SNC) ou des tumeurs neuroendocrines (TNE) pancréatiques non métastatiques associés à la maladie de von Hippel-Lindau chez le patient n'ayant pas besoin d'une intervention chirurgicale immédiate, sous réserve des conditions énoncées dans le [tableau 1](#).

Justification

Le CEEP reconnaît le besoin non comblé des patients présentant des tumeurs associées à la maladie de VHL, pour qui il n'existe aucun autre traitement à action générale à l'heure actuelle. Selon un essai de phase II mené en mode ouvert sur un seul groupe de traitement (LITESPARK-004), le belzutifan pourrait procurer un bénéfice clinique en matière de taux de réponse objective (TRO) chez les adultes atteints d'un AR non métastatique (N = 61) avec ou sans hémangioblastomes du SNC (N = 50) ou TNE pancréatiques non métastatiques (N = 22) associés à la maladie de VHL et ne nécessitant pas une intervention chirurgicale immédiate. Après une durée médiane de suivi de 37,7 mois, le TRO évalué par un comité d'examen indépendant (CEI) était de 63,9 % (39/61) parmi les patients atteints d'un AR, de 44,0 % (22/50) parmi ceux qui avaient des hémangioblastomes du SNC et de 90,9 % (20/22) parmi ceux qui avaient des TNE pancréatiques; le TRO est donc plus élevé que l'hypothèse alternative prédéfinie de 30 %, et jugé d'importance clinique.

Les patients soulèvent le besoin de traitements pouvant améliorer leur condition physique (c'est-à-dire réduire ou stabiliser la taille des tumeurs, réduire la douleur et améliorer la respiration, notamment), stabiliser ou faire régresser la maladie à long terme, éviter des interventions chirurgicales et améliorer la qualité de vie liée à la santé (QVLS). Le CEEP conclut que le belzutifan répond à certains des besoins des patients, comme entraîner un TRO d'importance et une réponse durable de la tumeur d'après l'évaluation de la durée de la réponse (DDR). Le belzutifan pourrait aussi répondre à d'autres besoins, comme il pourrait permettre d'éviter une intervention chirurgicale, bien que cela soit incertain en raison du plan à un seul groupe de l'essai LITESPARK-004 et des limites de la comparaison de traitements indirecte (CTI).

Si l'on se fie au prix soumis par le promoteur pour le belzutifan et aux prix accessibles au public pour les autres médicaments, le rapport coût/efficacité différentiel (RCED) du belzutifan est de 360 193 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée comparativement à la surveillance active dans la cohorte atteinte d'AR lié à la maladie de VHL. Les RCED étaient du même ordre dans le sous-groupe de patients atteints d'hémangioblastomes du SNC associés à la maladie de VHL et le sous-groupe de patients atteints de TNE pancréatiques associées à la maladie de VHL. À ces RCED, le belzutifan n'est pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ chez la population visée par l'indication. Une réduction du prix est nécessaire pour que le belzutifan soit considéré comme rentable à un seuil de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Instauration		
1. Les patients admissibles sont des adultes atteints de la maladie de VHL et ayant besoin de traitement contre un AR non métastatique, des hémangioblastomes du SNC ou des TNE pancréatiques non métastatiques ne nécessitant pas d'intervention chirurgicale immédiate.	Le CEEP reconnaît le besoin non comblé des patients présentant des tumeurs associées à la maladie de VHL. Selon les données probantes issues de l'essai LITESPARK-004, le belzutifan pourrait avoir un effet bénéfique chez les adultes atteints d'un AR non métastatique, d'hémangioblastomes du SNC ou de TNE pancréatiques non métastatiques associés à la maladie de VHL et ne nécessitant pas une intervention chirurgicale immédiate.	Les patients recrutés à l'essai LITESPARK-004 devaient avoir reçu un diagnostic de maladie de VHL fondé sur la présence d'une mutation germinale de VHL. Les patients atteints d'une maladie métastatique confirmée étaient exclus de l'essai LITESPARK-004; par conséquent, on ne connaît pas les effets du belzutifan chez ces patients.
2. Les patients présentent un bon indice fonctionnel.	L'essai LITESPARK-004 admet les patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1.	L'indice fonctionnel est qualifié de bon selon l'évaluation du clinicien traitant.
Arrêt du traitement		
3. Le traitement par le belzutifan est arrêté si l'une des situations suivantes survient : 3.1. Progression clinique ou radiographique 3.2. Intolérance au traitement	Lors de l'essai LITESPARK-004, le traitement par le belzutifan était abandonné en cas de progression de la maladie ou d'apparition d'événements indésirables inacceptables.	Le CEEP remarque que les patients atteints de la maladie de VHL ont besoin de soins complexes et qu'ils doivent être pris en charge par une équipe soignante multidisciplinaire, à qui il revient de décider la fréquence du suivi clinique et les examens d'imagerie nécessaires. Les patients dont la maladie présente une progression radiographique sans progression clinique peuvent continuer à recevoir le belzutifan s'ils en retirent toujours un bénéfice clinique, selon l'évaluation du clinicien traitant.
Prescription		
4. Le belzutifan est prescrit par des spécialistes ayant une expertise dans le traitement des tumeurs associées à la maladie de VHL.	Il s'agit de s'assurer que le belzutifan est prescrit aux patients à qui ce traitement conviendrait le mieux et que les effets indésirables sont pris en charge adéquatement.	—
5. Le belzutifan est administré en monothérapie.	Lors de l'essai LITESPARK-004, les patients ne pouvaient pas recevoir d'agents antinéoplasiques; on ne connaît donc pas l'efficacité et l'innocuité du belzutifan en combinaison avec d'autres agents antinéoplasiques.	—
Prix		
6. Une baisse de prix.	Le RCED du belzutifan est de 360 193 \$ l'AVAQ gagnée par rapport à la surveillance active dans le groupe de patients ayant un AR associé	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
	à la maladie de VHL. Une réduction du prix d'au moins 83 % est nécessaire pour que le belzutifan atteigne un RCED de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée comparativement à la surveillance active.	
Faisabilité de l'adoption		
6. Il faut se pencher sur la faisabilité de l'adoption du belzutifan.	Au prix indiqué, il faut se pencher sur l'ampleur de l'incertitude de l'impact budgétaire pour assurer la faisabilité de l'adoption, étant donné la différence entre l'estimation du promoteur et celle de l'ACMTS.	—

AR = adénocarcinome rénal; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; SNC = système nerveux central; TNE = tumeurs neuroendocrines; VHL = von Hippel-Lindau

Points de discussion

- Besoin à combler** : En raison de l'incertitude associée au plan de l'essai LITESPARK-004, le CEEP se penche sur le cas du belzutifan en tenant compte du critère relatif au besoin important non comblé décrit à la section 9.3.1 des *Procédures relatives aux examens en vue du remboursement à l'ACMTS*. Étant donné la rareté et la gravité de la maladie de VHL ainsi que le besoin non comblé de traitement à action générale qui permettrait d'éviter de multiples interventions chirurgicales et radiothérapies, le CEEP conclut que malgré l'incertitude des données probantes de l'essai LITESPARK-004 en matière d'efficacité et d'innocuité, le belzutifan pourrait réduire la morbidité ou la mortalité associées à la maladie. Compte tenu de la rareté de la maladie de VHL, du fait que la surveillance active est actuellement l'approche de référence chez les patients atteints de tumeurs non métastatiques associées à la maladie de VHL et de la morbidité associée aux multiples interventions chirurgicales et radiothérapies que doivent subir les patients tout au long de leur vie, la petite taille de l'échantillon et le plan d'étude à un seul groupe de l'essai LITESPARK-004 ont été jugés acceptables par le CEEP.
- Besoins des patients** : Les patients font savoir qu'il est important pour eux de pouvoir éviter une intervention chirurgicale et qu'ils sont prêts à tolérer les effets secondaires d'un traitement qui leur permettrait d'éviter de se faire retirer des kystes et des tumeurs associés à la maladie de VHL par chirurgie. De façon similaire, les cliniciens experts indiquent que la prolongation de la survie et l'évitement de traitements locaux morbides tels que des interventions chirurgicales et des radiothérapies font partie des principaux objectifs du traitement chez les patients atteints de la maladie de VHL. Le belzutifan pourrait répondre à certains de ces besoins, comme la possibilité d'éviter une intervention chirurgicale, mais c'est incertain en raison des limites des données probantes; les analyses du temps écoulé avant la survenue d'un événement pour des critères d'évaluation importants, comme le temps écoulé avant une intervention chirurgicale et la survie sans progression, sont difficiles à interpréter dans des essais à un seul groupe de traitement. Par ailleurs, le belzutifan semble bien toléré chez les patients et présente un profil d'effets néfastes

acceptable dans l'essai LITESPARK-004. De plus, les patients accordent de l'importance aux nouveaux traitements qui pourraient améliorer leur qualité de vie. La QVLS n'a pas été évaluée lors de l'essai LITESPARK-004, de l'étude de l'évolution naturelle de la maladie de VHL ou de la CTI. Les résultats de l'étude de l'évolution naturelle de la maladie de VHL et de l'évaluation de la QVLS fournis par le promoteur, pris indépendamment, ne renseignent pas au sujet de l'efficacité ou de l'innocuité du belzutifan puisque les patients inclus ne recevaient pas ce traitement. Par conséquent, on ne connaît pas les effets du belzutifan sur la QVLS des patients atteints de la maladie de VHL.

- **Données probantes comparatives** : Une CTI ayant utilisé une étude de cohorte rétrospective menée en situation réelle comme comparateur externe de l'essai LITESPARK-004 porte à croire que le belzutifan pourrait avoir un effet bénéfique sur le plan du temps écoulé avant une intervention chirurgicale en lien avec un AR par rapport à la surveillance active chez les patients atteints d'un AR non métastatique associé à la maladie de VHL. Cependant, le degré de certitude des résultats de la CTI est faible en raison de limites méthodologiques et de différences non prises en compte entre les populations des études, qui pourraient biaiser les résultats. Même si le CEEP estime que le belzutifan procure un bénéfice supplémentaire par rapport à la surveillance active, l'ampleur de ce bénéfice présente des incertitudes importantes. En conséquence, le rapport cout/efficacité est incertain. Une baisse de prix plus importante pourrait être nécessaire pour atténuer l'effet de l'incertitude associée aux données probantes cliniques comparatives. Aucune analyse de l'efficacité comparative du belzutifan et de la surveillance active n'a été effectuée dans la CTI pour les hémangioblastomes du SNC et les TNE pancréatiques non métastatiques associés à la maladie de VHL; ces données probantes ne nous éclairent donc pas à ce sujet. Lors de l'évaluation économique, les données sur les patients atteints d'hémangioblastomes du SNC et de TNE pancréatiques non métastatiques utilisées se fondaient sur des sous-groupes de la population atteinte d'un AR de l'essai LITESPARK-004 dont l'effectif était très petit. Par conséquent, dans son évaluation économique, le CEEP s'est concentré sur les résultats de la population atteinte d'un AR non métastatique associé à la maladie de VHL.
- **Population de patients** : La population de l'essai LITESPARK-004 représente seulement une portion de la population concernée par l'indication proposée par Santé Canada; cependant, les cliniciens experts estiment que les résultats de l'essai LITESPARK-004 pourraient être généralisés aux patients atteints d'hémangioblastomes du SNC ou de TNE pancréatiques en l'absence d'AR.
- **Durée du traitement** : Comme la maladie de VHL est incurable et que les patients pourraient recevoir le belzutifan pendant longtemps, le manque de données sur les bénéfices et effets néfastes à long terme du belzutifan et sur les effets résiduels possibles après l'arrêt du traitement constitue une lacune des données probantes actuelles.
- **Toxicité embryofœtale** : Les patients atteints de la maladie de VHL peuvent être aptes à procréer. L'exposition au belzutifan pendant la grossesse peut nuire au fœtus. Les personnes enceintes étaient exclues de l'essai LITESPARK-004, et le traitement était abandonné en cas de survenue d'une grossesse pendant l'étude. Il était permis de suspendre temporairement le traitement par le belzutifan le temps d'une grossesse, puis de le reprendre après la naissance de l'enfant. Le belzutifan pourrait poser un risque en matière de fertilité. Les effets du belzutifan sur la fertilité n'ont pas fait

l'objet d'études; par conséquent on ne connaît pas les effets de ce traitement sur la fertilité des personnes aptes à procréer. Il convient d'aborder les sujets de la planification familiale, des risques d'effets néfastes sur le développement embryofœtal et des méthodes de contraception avec les patients que cela pourrait concerner.

- **Considérations en matière d'éthique et d'équité** : Le CEEP se penche sur les considérations en matière d'éthique et d'équité de l'utilisation du belzutifan, y compris les effets importants de la maladie de VHL sur la qualité de vie et la santé physique et mentale des patients atteints et de leur famille, le fardeau d'une surveillance active à vie et des multiples interventions chirurgicales et radiothérapies nécessaires à la prise en charge de la maladie de VHL ainsi que l'absence de traitements de fond de cette maladie rare. Le Comité se penche également sur les défis diagnostiques et psychosociaux associés à la nature héréditaire de la maladie de VHL, parmi lesquels la prise de décision difficile quant au partage de renseignements génétiques aux membres de la famille risquant d'être atteints d'une maladie nécessitant une surveillance et une prise en charge contraignantes en l'absence de traitement de fond ou dans le contexte de l'incertitude quant aux données probantes associées à l'emploi du belzutifan. Le besoin de conseils génétiques, de meilleures ressources en santé mentale et ressources communautaires ou sociales en soutien à la prise de décision des patients et des familles fait également partie des principales considérations éthiques. Les discussions portent également sur l'incertitude des données probantes en matière d'innocuité et d'efficacité du belzutifan, en particulier à long terme, et les défis posés par cette incertitude pour l'évaluation du rapport coût/efficacité du traitement et son effet sur les patients. Le Comité aborde la nécessité de discuter avec les patients d'un équilibre des bénéfices et des risques acceptable, le besoin d'un consentement éclairé robuste et répété (étant donné la possibilité que le traitement soit suivi à vie) et la divulgation de l'incertitude quant à l'innocuité, l'efficacité et la tolérabilité du belzutifan à long terme, y compris ses effets sur la fertilité. Pour que l'accès au belzutifan soit équitable, il est nécessaire de régler les obstacles géographiques et diagnostiques possibles, y compris pour ce qui est de l'accès permanent à une équipe multidisciplinaire ainsi qu'à des soins et à une surveillance spécialisés. Le cas du belzutifan met en lumière les défis associés aux décisions en matière de remboursement et à l'évaluation des coûts d'opportunité des médicaments coûteux visant à traiter des maladies rares, ainsi que le besoin d'améliorer la capacité des systèmes d'information en santé et la coordination des traitements, de la surveillance et des soins multidisciplinaires au long cours pour les patients atteints d'une affection multisystémique comme la maladie de VHL.

Pour connaître le contenu des sections **Contexte**, **Sources d'information utilisées par le Comité**, **Considérations éthiques**, **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^{rs} Maureen Trudeau (présidente), Jennifer Bell, Matthew Cheung, Winson Cheung, Michael Crump, Leela John, Christian Kollmannsberger, 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 12 juillet 2023

Absences : Un membre est absent.

Conflits d'intérêts : Aucun.

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 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. Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. 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.