



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

ÉVÉROLIMUS

(Afinitor — Novartis Pharma Canada inc.)

Indication : l'astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes associé à la sclérose tubéreuse de Bourneville

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande de ne pas ajouter l'évérolimus aux listes de médicaments assurés pour le traitement de l'astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (ASCG) associé à la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB), avec croissance de la tumeur sur la foi de mesures sérielles, chez le patient qui n'est pas admissible à la résection chirurgicale et chez qui l'intervention chirurgicale immédiate n'est pas requise.

Motifs de la recommandation :

1. Un essai clinique comparatif et randomisé (ECR) (EXIST-1; N = 117) et un essai ouvert non comparatif (étude 2485; N = 28) démontrent que le traitement par l'évérolimus réduit la taille de la tumeur (ASCG); cependant, l'importance clinique de ce résultat est incertaine, car la réduction de la taille des lésions ne s'accompagne pas de l'amélioration de l'évolution de l'état de santé du patient sur les plans de la qualité de vie, de la fréquence des crises épileptiques, de l'hydrocéphalie ou de la nécessité de l'intervention neurochirurgicale.
2. Bien que l'essai clinique EXIST-1 démontre que l'évérolimus est statistiquement supérieur au placebo quant à la proportion de patients manifestant une réponse (différence de proportion : 35 %; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 15 % à 52 %), il n'y a pas de différence statistiquement significative entre l'évérolimus et le placebo du point de vue de la fréquence des crises épileptiques ($P = 0,2004$). En revanche, l'essai 2485 constate une réduction statistiquement significative de la fréquence des crises épileptiques (différence journalière médiane de $-0,99$; $P = 0,022$) et une diminution du volume de l'ASCG ($-0,83 \text{ cm}^3$; IC à 95 % de $-0,5$ à $-1,2$); toutefois, la portée de cet essai est limitée par la petite taille de l'échantillon, le plan d'étude ouvert et l'absence de groupe témoin. Ni l'un ni l'autre des essais ne sont conçus pour évaluer l'effet de l'évérolimus sur le risque d'hydrocéphalie ou sur la nécessité de l'intervention neurochirurgicale.
3. Il est vrai que l'essai EXIST-1 n'a pas été conçu dans l'intention d'évaluer l'innocuité relative de l'évérolimus et du placebo, mais le Comité note néanmoins que les événements indésirables graves sont plus fréquents dans le groupe de l'évérolimus (19 %) que dans le groupe du placebo (8 %).

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM — le 18 février 2015; réexamen du CCEM — le 8 avril 2015

Avis de recommandation finale — le 15 avril 2015

© ACMTS, 2015

page 1 sur 7
SR0376

4. La rentabilité de l'évérolimus comme option thérapeutique dans la prise en charge de l'ASCG associé à la STB est incertaine. L'évaluation pharmacoéconomique présentée par le fabricant est limitée par l'absence de données cliniques sur l'effet de l'évérolimus sur des paramètres d'importance clinique.

Contexte :

Santé Canada a autorisé la commercialisation de l'évérolimus dans le traitement de l'ASCG associé à la STB avec croissance tumorale sur la foi de mesures sérielles, chez le patient qui n'est pas admissible à la résection de la tumeur et chez qui l'intervention chirurgicale immédiate n'est pas requise. Dans cette indication, la détermination de la dose et l'adaptation posologique sont individualisées en fonction de la surface corporelle en mètres carrés (m²) et modulées dans le cadre du suivi thérapeutique du médicament. La dose journalière initiale recommandée dans tous les cas est de 4,5 mg/m².

Résumé des considérations du CCEM :

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : un examen méthodique d'ECR et d'études pivots portant sur l'évérolimus dans le traitement de l'ASCG associé à la STB, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance à leurs yeux et à ceux des aidants.

Observations de patients

Voici le résumé des observations transmises par un groupe de patients en réponse à la demande de rétroaction du PCEM :

- Les céphalées intenses, l'épilepsie (plusieurs crises épileptiques chaque jour dans certains cas), l'hydrocéphalie, la déficience intellectuelle, des troubles de comportement et des troubles de l'humeur guettent la personne atteinte d'ASCG lié à la STB.
- La maladie a des répercussions néfastes sur le patient, sa famille et les aidants, notamment la crainte constante d'une crise épileptique, imprévisible par nature, et l'inquiétude quant à l'éventualité d'une opération et à la possibilité de complications, et quant à l'évolution de la maladie.
- Il n'existe pas de médicaments modificateurs de la maladie. La résection des tumeurs est possible si elles logent dans une zone opérable du cerveau. Souvent, de multiples interventions neurochirurgicales sont nécessaires, les tumeurs pouvant réapparaître et causer un déficit cognitif permanent, des lésions motrices, des changements de personnalité et des troubles de comportement. Les patients et les aidants ont donc une nette préférence pour le traitement médical. La plupart des patients sont traités par des antiépileptiques pour maîtriser les crises; ces médicaments ne sont pas toujours efficaces et peuvent provoquer de graves effets secondaires.

Essais cliniques

L'examen méthodique du PCEM couvre deux essais cliniques, EXIST-1 (N = 117) et l'étude 2485 (N = 28). Le premier est un ECR pivot de phase 3, à double insu, dont les participants sont randomisés (2:1) dans les groupes de l'évérolimus et du placebo. Il comporte une phase de traitement à double insu de six mois et une phase de prolongation ouverte de quatre ans, en cours. L'étude 2485 est un essai clinique pivot de phase 3, unicentrique,

comptant un seul groupe (N = 28), qui se déroule en deux temps : une phase initiale de traitement de six mois et une phase de prolongation qui durera cinq ans au maximum.

Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé les critères d'évaluation dans le protocole de son examen méthodique. Le Comité a retenu les critères que voici :

- Le taux de réponse — qui désigne la proportion de patients manifestant la meilleure réponse globale selon un examen radiologique central indépendant confirmé par un second examen effectué de 8 à 12 semaines plus tard. La réponse s'entend de :
 - La diminution de ≥ 50 % du volume de l'ASCG par rapport à sa taille initiale, où le volume correspond à la somme des volumes des lésions cernées initialement.
 - L'absence d'aggravation d'autres lésions que l'ASCG faisant l'objet du traitement, pas de nouveaux ASCG de ≥ 1 cm de long, l'absence d'hydrocéphalie ou d'aggravation de l'hydrocéphalie présente (évaluation radiologique centrale des modifications de la configuration des ventricules ou des signes de rehaussement ventriculaire [œdème périventriculaire], et évaluation qualitative de la dynamique de l'écoulement du liquide céphalorachidien [LCR]).
- Le délai d'évolution de l'ASCG — qui va de la date de la randomisation à la date du premier constat documenté d'évolution de l'ASCG. Il y a évolution de l'ASCG, lorsque l'un des critères ci-dessous est satisfait :
 - L'augmentation du volume de l'ASCG de ≥ 25 % par rapport au nadir, jusqu'à un volume supérieur au volume de référence (initial), lequel correspond à la somme des volumes des lésions cernées initialement et où le nadir est le plus faible volume observé chez le patient au cours de l'essai (y compris au début de l'essai).
 - L'aggravation manifeste d'autres lésions d'ASCG.
 - L'apparition d'une nouvelle lésion d'ASCG de $\geq 1,0$ cm de long.
 - L'hydrocéphalie ou l'aggravation de l'hydrocéphalie présente déterminée par l'évaluation radiologique centrale des modifications de la configuration des ventricules ou des signes de rehaussement ventriculaire [œdème périventriculaire], et l'évaluation qualitative de la dynamique de l'écoulement du LCR.
- La fréquence des crises épileptiques — évaluée en fonction de la variation absolue du nombre de crises en 24 heures comparativement à la valeur de référence.
- L'évaluation de l'intensité des crises selon le questionnaire SSQ (Seizure Severity Questionnaire) — comportant 11 questions réparties dans quatre catégories, qui a pour objet la collecte d'information sur les événements avant, durant et après la crise et l'évaluation globale des crises dans les derniers temps. Plus le score est élevé, plus les crises sont intenses.
- La qualité de vie en vertu du questionnaire QOLCE (Quality of Life in Childhood Epilepsy Questionnaire) — comptant 76 items et 16 sous-échelles (qualité de vie, contraintes physiques, état de santé en général, énergie et fatigue, comportement, attention et concentration, stigmatisation, mémoire, activités sociales, interactions sociales, langage, autres processus cognitifs, anxiété, maîtrise et impuissance, estime de soi) et cinq domaines fonctionnels (état physique, fonctionnement social, cognition, comportement et bien-être affectif).

Dans l'essai clinique EXIST-1, le principal critère d'évaluation de l'efficacité est la proportion de patients manifestant une réponse tumorale (diminution de ≥ 50 % du volume de toutes les

lésions d'ASCG à l'étude) sans qu'il y ait aggravation d'autres lésions d'ASCG, apparition de nouvelles lésions d'un centimètre de diamètre ou d'hydrocéphalie ou aggravation de l'hydrocéphalie déjà présente. L'étude 2485 a pour principal critère d'évaluation de l'efficacité la variation de volume des principales lésions d'ASCG au terme de six mois de traitement par l'évérolimus, comparativement au volume de référence.

Efficacité

Essai clinique comparatif avec placebo (EXIST-1)

- Dans le groupe de l'évérolimus, 35 % des patients manifestent une réponse tumorale au terme de 24 semaines, alors qu'aucun du groupe du placebo ne répond à l'intervention; la différence de taux de réponse est de 35 % (IC à 95 % de 15 % à 52 %), $P < 0,0001$.
- La différence moyenne selon les moindres carrés de variation du volume total de l'ASCG par rapport à la valeur initiale entre l'évérolimus et le placebo est statistiquement significative ($-0,88 \text{ cm}^3$; IC à 95 % de $-1,24$ à $-0,52$, $P < 0,0001$).
- Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes du point de vue de la variation moyenne (écart type [ÉT]) de la fréquence des crises par rapport à la valeur initiale; dans le groupe de l'évérolimus ($-1,24 [6,12]$) comme dans le groupe du placebo ($-0,24 [5,70]$), l'on observe une baisse de la fréquence des crises au terme de 24 semaines ($P = 0,2004$).
- La variation du score global moyen (ÉT) au questionnaire SSQ est du même ordre dans le groupe de l'évérolimus ($3,1 [1,1]$) et celui du placebo ($3,0 [1,1]$) au terme de 24 semaines.
- Dans le groupe du placebo, l'on note une évolution de l'ASCG chez 15 % des patients au terme de 24 semaines et chez 0 % des patients du groupe de l'évérolimus (conformément à la méthode d'analyse hiérarchique, ce résultat n'a pas fait l'objet d'une analyse statistique).

Essai clinique non comparatif (étude 2485)

- Les chercheurs constatent une baisse statistiquement significative de la fréquence médiane des crises épileptiques en 24 heures dans la période de 24 semaines (réduction de 0,99; $P = 0,022$).
- Ils notent une amélioration statistiquement significative de la qualité de vie selon le questionnaire QOLCE dans cette période de 24 semaines, la variation moyenne selon les moindres carrés étant de 3,47 (IC à 95 % de 0,19 à 6,74).
- L'évérolimus amène une diminution du volume de l'ASCG statistiquement significative au terme de 24 semaines (réduction médiane de $0,83 \text{ cm}^3$; IC à 95 % de 0,5 à 1,2).

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- Dans l'essai clinique EXIST-1, 19 % des patients du groupe de l'évérolimus et 8 % des patients du groupe du placebo ont subi un évènement indésirable grave à tout le moins. Les convulsions (4 % dans le groupe évérolimus contre 5 % dans le groupe placebo) et la pyrexie (4 % dans le groupe évérolimus contre 0 % dans le groupe placebo) sont les évènements indésirables graves les plus courants. Dans l'étude 2485, 32 % des patients ont subi un incident indésirable grave; un membre abcédé, la cellulite et les convulsions sont les plus fréquents (7 % des patients dans chaque cas).
- Dans l'essai EXIST-1, 96 % des patients du groupe de l'évérolimus et 90 % des patients du groupe du placebo font état d'un incident indésirable. Les évènements notables fréquemment mentionnés sont (évérolimus contre placebo) : l'aphte buccal (32 % contre

5 %), la stomatite (31 % contre 21 %), l'infection (72 % contre 67 %), la hausse du cholestérol (87 % contre 49 %) et la neutropénie (8 % contre 0 %). Tous les participants de l'étude 2485 ont connu un incident indésirable à tout le moins; l'infection des voies respiratoires supérieures (93 %) et la stomatite (89 %) sont les plus fréquentes.

- Il n'y a pas eu d'abandons pour cause d'effets indésirables dans l'essai EXIST-1 ni dans l'étude 2485.

Cout et rentabilité

L'analyse de coûts du fabricant compare le traitement de l'ASCG associé à la STB par l'évérolimus et le traitement par la résection tumorale du point de vue du coût annuel, en tenant compte du coût du traitement médical de l'hydrocéphalie en tant que complication de la chirurgie ou en tant qu'évènement survenant dans le cadre d'une stratégie d'attente vigilante. Le coût du traitement par l'évérolimus englobe le coût du médicament et le coût du traitement des incidents indésirables de grade 3 ou 4. Le coût de la chirurgie englobe le coût de l'intervention et celui de la prise en charge des complications (hydrocéphalie, céphalée, accident vasculaire cérébral ou hémiparésie et autisme, par exemple). Le coût de la prise en charge de l'hydrocéphalie comprend le coût de la mise en place d'une dérivation (tube ou shunt) et le coût des complications (révision, complication ou infection du shunt, par exemple). La prévalence des complications de la chirurgie de l'ASCG et de l'hydrocéphalie est tirée de la littérature publiée et les coûts unitaires proviennent de l'Initiative ontarienne de coût par cas.

Le PCEM a relevé des lacunes dans l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant :

- La meilleure réponse tumorale est un indicateur substitutif et la corrélation entre cet indicateur et l'évolution de la maladie ou le risque d'hydrocéphalie est incertaine. L'échantillon de l'essai clinique EXIST-1 est de petite taille, ce qui rend difficile l'évaluation de paramètres cliniques comme la nécessité de la neurochirurgie ou les épisodes d'hydrocéphalie – les principaux déterminants de la compensation des coûts dans l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. De plus, selon les données de l'essai EXIST-1, l'évérolimus ne semble pas réduire le risque de crises épileptiques chez les personnes atteintes d'un ASCG, alors que ces crises sont vues comme une complication majeure par les patients comme ils en témoignent dans leurs observations.
- L'analyse des coûts ne tient pas compte de l'efficacité de l'évérolimus et de celle des interventions comparatives; il s'ensuit que le rapport coût-efficacité comparatif de l'évérolimus est inconnu.
- La dose recommandée de l'évérolimus chez le patient dont la surface corporelle est supérieure à 2,2 m² est de 7,5 mg par jour. L'analyse du fabricant fait abstraction du coût du traitement chez ces patients. L'évérolimus étant offert en comprimés de 2,5 mg, de 5 mg et de 10 mg, ces patients devront prendre 1,5 comprimé de 5 mg, ce qui porte le coût journalier du traitement à 287,37 \$ et le coût annuel à 104 890 \$.
- Rien ne démontre que le traitement par l'évérolimus prévient l'apparition de l'hydrocéphalie ou diminue la nécessité de la neurochirurgie (résection tumorale).
- L'analyse présentée par le fabricant s'inscrit dans l'horizon temporel d'un an, période trop brève pour évaluer l'impact du traitement par l'évérolimus au vu des preuves à long terme indiquant que la tumeur reprend sa croissance à l'arrêt du traitement médicamenteux. Comme les personnes atteintes de STB peuvent avoir une espérance de vie normale pourvu qu'elles bénéficient des soins de suivi appropriés, le traitement médicamenteux peut vraisemblablement s'étendre sur 50 ans et il coutera alors 1,3 million de dollars par patient

dont la surface corporelle est inférieure à 2,2 m² ou 2 millions de dollars par patient dont la surface corporelle est supérieure à 2,2 m² (au taux d'actualisation des coûts de 5 % par an).

- Grâce à de nouvelles techniques non effractives, les résultats de la chirurgie de l'ASCG associé à la STB sont bien meilleurs et les complications moins nombreuses que l'intervention de résection standard. Le fabricant n'a pas pris en considération l'intervention chirurgicale non effractive en tant que comparateur dans son analyse.

Le fabricant ayant choisi ce type d'évaluation pharmacoéconomique, on ne sait rien de la rentabilité de l'évérolimus par rapport aux interventions de comparaison. L'absence d'information clinique sur l'effet de l'évérolimus sur la nécessité de la chirurgie, sur l'apparition ou l'évolution de l'hydrocéphalie et sur le risque de crises épileptiques vient compliquer l'évaluation du rapport cout-efficacité (rentabilité) du médicament. De plus, nous ne savons pas non plus par quels résultats cliniques se traduit la diminution du volume de l'ASCG. L'analyse de coûts du fabricant ne permet pas d'évaluer cette incertitude.

Le cout annuel du traitement par l'évérolimus varie selon la surface corporelle : il est de 69 927 \$ pour une surface corporelle de moins de 2,2 m² et de 104 890 \$ pour une surface corporelle supérieure à 2,2 m².

Autres sujets de discussion :

Le Comité note ce qui suit :

- Dans l'indication et dans la mention d'inscription suggérée par le fabricant, il est dit l'ASCG associé à la STB chez le patient « qui n'est pas admissible à la résection chirurgicale ». Le Comité a pris en considération ce groupe de patients, mais ils ne sont pas identifiés comme tels dans l'essai EXIST-1 et dans l'étude 2485.
- L'évérolimus en comprimés pour suspension orale ne fait pas partie de la demande d'examen du fabricant, et l'examen du PCEM ne porte pas sur cette formulation du médicament.
- Les épisodes d'hydrocéphalie sont un aspect du principal critère d'évaluation de l'efficacité dans l'essai clinique EXIST-1 (c.-à-d., la réponse tumorale); cependant, aucun épisode d'hydrocéphalie n'a été observé dans les deux groupes.
- Il est difficile de tirer une conclusion sur l'efficacité ou l'innocuité de l'évérolimus d'après les résultats de l'étude 2485 en raison de son plan d'étude ouvert et de l'absence de groupe témoin.

Lacunes de la recherche :

Le Comité souligne l'insuffisance de preuves sur les aspects que voici :

- L'effet clinique bénéfique de l'évérolimus sur la qualité de vie (amélioration), sur le risque d'hydrocéphalie (réduction) et sur la nécessité des interventions neurochirurgicales (diminution), qui devra être évalué.
- L'innocuité à long terme de l'évérolimus dans le traitement de l'ASCG associé à la STB, qui devra être évaluée également.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} Lindsay Nicolle (présidente), James Silvius (vice-président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Peter Jamieson, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

Absences :

Le 18 février 2015 : Deux membres sont absents.

Le 8 avril 2015 : aucune

Conflits d'intérêts :

Le 18 février 2015 : aucun

Le 8 avril 2015 : aucun

À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation ou ses conseils. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels.

La recommandation ou les conseils du CCEM ne viennent pas se substituer au médecin qui soigne le patient, ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.