

COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)

Recommandation finale au sujet du lenvatinib (Lenvima) dans le traitement de l'adénocarcinome rénal

Médicament	Lenvatinib (Lenvima)
Critère de remboursement demandé	En association avec l'évérolimus dans le traitement de l'adénocarcinome rénal à cellules claires avancé ou métastatique après un traitement ciblant le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF)
Demandeur	Eisai
Fabricant	Eisai
Date de l'avis de conformité	Le 13 septembre 2017
Date de présentation de la demande	Le 8 juin 2018
Parution de la recommandation initiale	Le 1 ^{er} novembre 2018
Parution de la recommandation finale	Le 4 janvier 2019

Les ministères de la Santé provinciaux et territoriaux (à l'exception de celui du Québec) ont présidé à la création du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS, chargé d'évaluer les médicaments anticancéreux et de formuler des recommandations afin d'éclairer la prise de décisions sur le remboursement de ces médicaments. Le PPEA uniformise et clarifie l'évaluation des anticancéreux en examinant les preuves cliniques, la rentabilité et le point de vue des patients.

Recommandation finale du CEEP

Le Comité d'experts en examen du PPEA (CEEP) formule la présente recommandation finale après avoir réexaminé la recommandation initiale et la rétroaction des parties prenantes admissibles. La recommandation finale du CEEP remplace la recommandation initiale.

Cout du médicament	
Cout approximatif du médicament par patient, par mois (28 jours) :	<p>Le cout du lenvatinib associé à l'évérolimus s'élève à 8 896 \$ par cycle de 28 jours.</p> <p>À la dose recommandée de 18 mg par jour (1 gélule de 10 mg + 2 gélules de 4 mg), le lenvatinib coute :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 8,14 \$ le mg ou 732,86 \$ l'unité (plaquette alvéolaire de 5 jours); • 146,57 \$ par jour.

Recommandation du CEEP	<p>Le CEEP recommande de ne pas rembourser le lenvatinib associé à l'évérolimus dans le traitement de l'adénocarcinome rénal à cellules claires (hypernéphrome) avancé ou métastatique après un traitement ciblant le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF).</p> <p>Le Comité formule cette recommandation, car il n'est pas convaincu que le lenvatinib associé à l'évérolimus procure un bénéfice clinique net comparativement à l'évérolimus en monothérapie. Bien qu'il sache que le lenvatinib combiné à l'évérolimus exerce une certaine activité antitumorale, il souligne la grande incertitude au sujet de l'ampleur du bénéfice de survie sans progression (SSP) et du bénéfice de survie globale (SG) découlant des limites des données probantes issues de l'essai clinique de phase II disponible. Il note également l'absence de données sur la qualité de vie (QDV). De plus, il n'est pas en mesure de déterminer l'effet du traitement combinant lenvatinib et évérolimus comparativement à celui d'autres options thérapeutiques pertinentes en raison de l'absence de données comparatives robustes sur des résultats importants dans la prise de décision, notamment la SG, la SSP et la QDV. Comme d'autres traitements sont offerts lorsque la maladie progresse après un traitement ciblant le VEGF, le Comité n'est pas certain que le lenvatinib associé à l'évérolimus vient combler un besoin.</p> <p>Le lenvatinib en association avec l'évérolimus correspond aux attentes des patients en ce qu'il pourrait freiner la progression de la maladie et constituer une option de traitement supplémentaire.</p> <p>Le CEEP ne peut tirer de conclusion quant à la rentabilité du lenvatinib combiné à l'évérolimus comparativement à l'évérolimus en monothérapie, à l'axitinib ou au nivolumab en raison du caractère incertain des données cliniques disponibles.</p>
Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes	<p>Possibilité de présenter une nouvelle demande d'examen</p> <p>Le CEEP estime qu'il est possible de mener un essai clinique de phase III comparatif randomisé auprès de cette population de patients. De nouvelles données cliniques sur la comparaison entre le lenvatinib combiné à l'évérolimus et les options offertes à l'heure actuelle dans le traitement de l'adénocarcinome rénal à cellules claires avancé ou métastatique après un traitement ciblant le VEGF pourraient constituer le fondement d'une nouvelle demande d'évaluation au PPEA si elles englobaient des données sur l'efficacité comparative importantes dans la prise de décision.</p>

Résumé des délibérations du CEEP

En vertu du [cadre de délibération du CEEP](#), la recommandation au sujet du remboursement d'un médicament se fonde sur quatre critères :

Le bénéfice clinique	Les valeurs et les attentes des patients
L'évaluation économique	La faisabilité de l'adoption

Le cancer du rein représente environ 3 % de tous les cancers au Canada. En 2017, l'on a dénombré 6 600 nouveaux cas et 1 900 décès des suites de ce cancer. Près de 90 % des cancers du rein sont des adénocarcinomes rénaux; 80 % des adénocarcinomes rénaux sont à cellules claires, les autres sont des cancers non à cellules claires. Aux stades localisés, le taux de survie va de 70 % à 90 %, mais ce taux chute à 50 % à 60 % quand les tumeurs sont étendues. À l'heure actuelle, le traitement de référence de l'adénocarcinome rénal à cellules claires avancé ou métastatique après un traitement ciblant le VEGF est le nivolumab, le plus répandu, l'axitinib ou l'évérolimus. En dépit des options thérapeutiques offertes, la survie à long terme et la guérison sont rares en cas d'adénocarcinome rénal métastatique, en particulier au traitement de deuxième intention, alors que moins de 10 % des patients survivent pendant cinq ans ou plus. Le CEEP convient du besoin de traitements plus efficaces et moins toxiques qui surmonteront la résistance de la maladie, freineront sa progression et amélioreront la SG.

Le CEEP a examiné de manière approfondie la rétroaction de toutes les parties prenantes et, après avoir pris en considération bien des points de vue, il maintient sa recommandation initiale. Il a délibéré à propos des résultats d'un essai clinique comparatif randomisé (ECR) de phase 1b/II, multicentrique et de devis ouvert (HOPE-205). Dans sa phase Ib, l'essai évalue la dose maximale tolérable de lenvatinib combiné à l'évérolimus, alors que dans sa phase II, il évalue l'efficacité et l'innocuité du lenvatinib combiné à l'évérolimus (groupe A) comparativement au lenvatinib en monothérapie (groupe B) et à l'évérolimus en monothérapie (groupe C) dans le traitement de l'adénocarcinome rénal à cellules claires avancé ou métastatique après un traitement ciblant le VEGF. Le Comité s'en est tenu aux données probantes sur la comparaison entre le groupe A (lenvatinib combiné à évérolimus) et le groupe C (évérolimus en monothérapie), car le lenvatinib en monothérapie (groupe B) n'est pas une option thérapeutique pertinente à l'heure actuelle au Canada et que cela déborde du cadre de la présente évaluation. Bien que les résultats sur la SSP, principal critère d'évaluation de l'efficacité de l'essai clinique, soient statistiquement significatifs et penchent pour le lenvatinib combiné à l'évérolimus, le CEEP souligne les limites que comportent les essais cliniques de phase II pour soutenir une recommandation de financement au vu de l'incertitude considérable au sujet de l'ampleur du bénéfice de SSP. Plus précisément, le Comité mentionne, eu égard à l'effectif de petite taille de l'étude, le seuil de risque alpha unilatéral de 0,15 et la puissance statistique faible de 70 %; ces facteurs combinés entraînent un risque accru de résultats faux positifs.

Au réexamen de sa recommandation initiale, le CEEP discute de la rétroaction du demandeur selon laquelle le risque de faux positifs avec les données réelles de l'essai HOPE-205 est extrêmement faible et se situe dans les intervalles de confiance généralement admis, de sorte que l'efficacité du lenvatinib combiné à l'évérolimus est confirmée dans l'essai clinique HOPE-205. De plus, le demandeur précise qu'une correction de Bonferroni a été appliquée comme ajustement pour tenir compte de la multiplicité des analyses du principal critère pour contenir le taux d'erreur de type 1 à 0,05. Le CEEP est du même avis que l'équipe de la méthodologie du PPEA et que le demandeur, à savoir que la SSP est statistiquement significative d'après un seuil de 0,05 (bilatéral) et qu'en appliquant une correction de Bonferroni comme ajustement pour tenir compte des multiples comparaisons des résultats sur la SSP, il n'y a pas de risque accru d'erreur de type I pour le principal critère d'évaluation. Toutefois, il estime que les résultats des analyses des indicateurs de résultat secondaires et des analyses par sous-groupes de la SSP sont toujours à risque d'erreur de type 1 en raison de l'absence d'ajustement pour tenir compte de la multiplicité des analyses. Il y a une distinction entre le taux d'erreur de type I et le risque général de constats faux positifs, ce dernier relevant d'une limite du plan d'étude. En optant pour un seuil alpha unilatéral de 15 %, la taille de l'effectif calculée est moindre que si un seuil alpha plus petit avait été choisi (p. ex., seul alpha unilatéral de 10 % ou seuil alpha bilatéral de 5 %). Il se peut que le rapport des risques instantanés et la signification statistique observés dans cette petite cohorte de patients ne représentent que des cas aberrants de la population, non pas l'effet thérapeutique escompté dans l'entière population. Ainsi, il est possible que l'effet thérapeutique observé soit un résultat faux positif ou que l'effet thérapeutique en réalité soit plus faible que ce qui est rapporté dans cette étude. Par conséquent, le Comité convient que même s'il n'y a pas de risque accru d'erreur de type I pour ce qui est du principal résultat d'intérêt, un résultat faux positif est plus probable avec cet essai clinique de phase II qu'avec des essais cliniques à l'effectif de plus grande taille.

De plus, l'essai clinique HOPE-205 n'a pas la puissance suffisante pour déceler un bénéfice de SG statistiquement significatif; aucune conclusion solide n'est donc possible au sujet des résultats sur la SG observés dans l'essai

clinique. Par ailleurs, les essais cliniques de phase II servent principalement à générer des hypothèses et leur intention consiste à déterminer si c'est suffisamment prometteur pour poursuivre à l'étape de l'essai clinique de phase III à visée de confirmation. Le Comité n'est pas certain que les résultats observés dans cet essai clinique de phase II se traduiront par des résultats positifs dans le cadre d'essais cliniques de phase III ou des résultats concrets dans la pratique clinique.

Au réexamen de sa recommandation initiale, le Comité se penche sur la rétroaction du demandeur et de cliniciens inscrits selon laquelle l'ampleur globale de l'écart de taux de réponse objective et de SSP illustrée dans l'essai clinique HOPE-205 démontre manifestement la supériorité du lenvatinib combiné à l'évérolimus sur l'évérolimus seul. Dans le rapport d'orientation clinique du PPEA, le groupe d'orientation clinique (GOC) aborde ce point en comparant l'activité du lenvatinib combiné à l'évérolimus dans cet essai de phase II à l'activité d'autres antinéoplasiques d'usage courant ou en émergence évalués dans le cadre d'essais cliniques de phase III. Tout en prenant en considération la réponse du GOC, le Comité rappelle que le principal objectif des essais cliniques de phase II, randomisés ou pas, consiste à étayer l'innocuité du nouveau médicament à l'étude et à voir si son effet estimé est suffisamment important pour le confirmer dans des essais cliniques de phase III. Le but de l'essai clinique de phase II n'est pas d'offrir une estimation définitive de l'efficacité. De plus, l'essai clinique de phase II présenté, en raison de son effectif de petite taille, a plus de chance de produire un résultat faux positif qu'un essai clinique de grande taille. Le CEEP demeure donc incertain quant à savoir si les résultats observés dans cet essai clinique de phase II se traduiront par des résultats positifs dans le cadre d'essais cliniques de phase III ou par un bénéfice réel dans la pratique clinique.

En outre, il est faisable de procéder à un ECR de phase III dans ce contexte, comme en témoigne le fait que des évaluations antérieures du PPEA dans cette indication se fondent sur des ECR de phase III.

Au réexamen de sa recommandation initiale, le CEEP aborde la rétroaction du demandeur, de cliniciens inscrits et du groupe de défense des patients voulant que les comparaisons directes entre les antinéoplasiques d'usage autorisé dans le traitement de deuxième intention soient peu nombreuses et que la population de patients atteints d'un adénocarcinome rénal métastatique qui se rendent au traitement de deuxième et de troisième intention soit limitée, de sorte qu'un essai clinique de phase III n'est pas toujours faisable. Dans le rapport d'orientation clinique, le GOC précise que même si ce n'est pas chose aisée que d'effectuer un essai clinique randomisé portant sur le traitement de deuxième ou de troisième intention de l'adénocarcinome rénal métastatique, l'on en compte au moins cinq ou six. L'autre défi que pose un tel essai clinique tient à l'évolution constante de l'arsenal thérapeutique en deuxième et troisième intention au fil de l'émergence de nouvelles thérapies. Bien que la tenue d'un vaste essai clinique randomisé dans cette indication pose des défis, le Comité rappelle qu'il est faisable d'effectuer un ECR de phase III où le médicament à l'étude est comparé au traitement de référence de l'adénocarcinome rénal à cellules claires avancé ou métastatique après un traitement ciblant le VEGF, comme l'illustre des examens antérieurs du PPEA dans ce même contexte, fondés sur des ECR de phase III. Des données cliniques provenant d'un ECR de phase III permettraient de clarifier l'efficacité relative du lenvatinib combiné à l'évérolimus par rapport au traitement de référence pour ce qui de résultats importants dans la prise de décision, notamment la SSP, la SG et la QDV.

L'effet du lenvatinib combiné à l'évérolimus sur la QDV des patients est inconnu, car l'essai clinique ne le mesure pas. De plus, le traitement combinant lenvatinib et évérolimus est plus toxique que l'évérolimus en monothérapie, quoique ses effets toxiques correspondent à ceux des médicaments qui le composent. L'incidence des événements indésirables apparus au traitement (EIAT) de grade 3 ou 4 est plus élevée avec le lenvatinib combiné à l'évérolimus et ils sont attribuables surtout aux EIAT de grade 3 que voici : diarrhée, hypertension, fatigue, anémie et vomissement. Les événements indésirables graves et les abandons de traitement pour cause d'événements indésirables sont plus nombreux dans le groupe du lenvatinib combiné à l'évérolimus que dans le groupe de l'évérolimus en monothérapie. Tout bien pesé, le Comité, à l'instar du GOC et des cliniciens inscrits, convient que même si le lenvatinib combiné à l'évérolimus entraîne plus d'effets toxiques que l'évérolimus en monothérapie, les événements indésirables sont en général tolérables et maîtrisables.

Le CEEP se penche sur d'autres options thérapeutiques pertinentes dans la population de patients dont il est question ici. Alors que l'évérolimus en monothérapie était un comparateur approprié au moment de la conception de l'essai clinique HOPE-205, le nivolumab et l'axitinib sont des comparateurs plus pertinents à l'heure actuelle. Le GOC prévoit que plutôt que de remplacer des traitements actuels, le lenvatinib combiné à l'évérolimus serait prescrit en cas de contraindications ou de problèmes de tolérabilité avec les traitements considérés à l'heure actuelle comme traitement de référence.

Au réexamen de sa recommandation initiale, le Comité aborde la rétroaction du demandeur, de cliniciens inscrits et du groupe de défense des patients au sujet du besoin pressant de meilleures options thérapeutiques pour traiter l'adénocarcinome rénal. Il y a effectivement un besoin à combler pour ce qui est des options thérapeutiques destinées à cette population de patients. Toutefois, comme les résultats de l'essai clinique de phase II disponible sont éminemment incertains et qu'il n'y a pas de données comparatives robustes au sujet des résultats importants dans la prise de décision, le Comité ne peut conclure en toute assurance que le lenvatinib combiné à l'évérolimus vient répondre au besoin de traitements plus efficaces dans cette indication.

En l'absence de comparaisons directes entre le lenvatinib associé à l'évérolimus et d'autres options thérapeutiques pertinentes, le CEEP prend en considération les résultats d'une comparaison de traitements indirecte (CTI) soumise au dossier qui oppose le traitement combiné lenvatinib et évérolimus au cabozantinib, au nivolumab et à l'évérolimus en monothérapie. Le cabozantinib n'est pas vu comme un comparateur pertinent au moment de la présente revue systématique du PPEA, car il n'est pas financé par les instances adhérant au Programme et il fait l'objet d'un examen par le PPEA. À l'instar de l'équipe de spécialistes de la méthodologie, le CEEP convient que l'efficacité comparative du lenvatinib combiné à l'évérolimus par rapport au nivolumab demeure incertaine en raison des limites des données sur lesquelles se fonde la CTI, du chevauchement des intervalles de crédibilité (c.-à-d. non signification statistique), des limites tenant à l'absence de boucles fermées dans le réseau, du nombre restreint d'études pour chaque comparaison de traitements (une étude par comparaison) et de l'absence de comparaisons indirectes des données sur l'innocuité et d'autres paramètres d'efficacité (p. ex., taux de réponse objective, QDV).

Au réexamen de sa recommandation initiale, le CEEP se penche sur la rétroaction du demandeur voulant que la CTI soit appropriée aux fins de prise de décision, qu'elle se fonde sur les données probantes les plus concluantes et que son exécution soit conforme à des méthodes bien établies, dont le traitement approprié (par des polynômes fractionnaires) des données de survie qui vont à l'encontre de l'hypothèse des risques proportionnels. Le demandeur ajoute que des intervalles de crédibilité qui se chevauchent sont courants dans les CTI, qu'ils ne sont donc pas une limite, que les caractéristiques des patients dans les essais cliniques sont en général similaires et qu'ainsi, le risque de biais dans les résultats de la CTI, relevant de l'hétérogénéité des essais, est faible. Dans le rapport d'orientation clinique, l'équipe de spécialistes de la méthodologie convient que les limites des données probantes disponibles sont mises en évidence sans mention d'une préoccupation au sujet du caractère approprié de la méthodologie de la CTI (devis et analyse). En outre, le chevauchement des intervalles de crédibilité n'est pas cité comme limite méthodologique de la CTI, mais comme indication de l'absence de différence statistiquement significative entre les comparateurs d'intérêt, et ce constat est à prendre en compte dans l'interprétation des résultats de la CTI. Le Comité conclut que ce n'est pas parce qu'une CTI se conforme à une méthodologie bien établie que, forcément, les données probantes disponibles sont suffisamment concluantes.

En outre, l'axitinib ne fait pas partie des comparateurs dans la CTI soumise pour des motifs de transitivité (différents critères d'admissibilité). Il est donc impossible de déterminer l'efficacité du lenvatinib combiné à l'évérolimus comparativement au nivolumab ou à l'axitinib en raison de l'absence de données comparatives robustes sur des résultats importants dans la prise de décision, dont la SG, la SSP et la QDV.

Au réexamen de sa recommandation initiale, le Comité aborde la rétroaction du demandeur selon laquelle la CTI entre le lenvatinib combiné à l'évérolimus et l'axitinib est appropriée parce que le National Institute for Health and Care Excellence et le GOC appuient l'hypothèse voulant que l'axitinib et l'évérolimus agissent de la même façon. L'équipe de spécialistes de la méthodologie du PPEA, dans le rapport d'orientation clinique, confirme que la CTI présentée dans le rapport (réseau actualisé qui exclut le sorafénib jugé un comparateur non pertinent) n'inclut pas l'axitinib en raison de l'absence de données probantes. En réaction à la rétroaction du demandeur, le GOC confirme que l'hypothèse d'un effet de même ampleur de l'axitinib et de l'évérolimus apparaît raisonnable en pratique clinique. Tout en prenant en considération le point de vue du GOC, le Comité, à l'instar de l'équipe de spécialistes de la méthodologie, convient que la validité d'une CTI repose sur plusieurs hypothèses méthodologiques fondamentales; si l'on fait abstraction de l'essai clinique sur l'axitinib dans la CTI, ces hypothèses ne peuvent être étudiées en profondeur, laissant ainsi une incertitude planée sur l'efficacité relative du lenvatinib combiné à l'évérolimus par rapport à l'axitinib.

Par conséquent, le CEEP n'est pas convaincu du bénéfice clinique net du traitement combinant lenvatinib et évérolimus comparativement à l'évérolimus en monothérapie dans le traitement de l'adénocarcinome rénal à cellules claires avancé ou métastatique après un traitement ciblant le VEGF. Il tient compte de la conclusion positive du GOC, du besoin d'options thérapeutiques plus efficaces au profil de toxicité différent et du fait que le lenvatinib combiné à l'évérolimus exerce une certaine activité antitumorale, mais il constate le haut degré d'incertitude quant à l'ampleur du bénéfice de SSP et du bénéfice de SG découlant des limites des données probantes provenant de l'essai clinique de phase II disponible. De plus, il ne peut déterminer l'efficacité du lenvatinib combiné à l'évérolimus par comparaison avec les traitements de référence en vigueur au Canada pour cause d'absence de données comparatives robustes sur des résultats importants dans la prise de décision, notamment la SG, la SSP, l'innocuité et la QDV. Comme il est faisable de mener des ECR de phase III dans le contexte qui nous occupe ici, le Comité estime que des données issues d'un ECR de phase III permettraient de clarifier l'efficacité comparative du lenvatinib combiné à l'évérolimus par rapport au traitement de référence pour ce qui est de paramètres importants dans la prise de décision, notamment la SG, la SSP et la QDV.

Au réexamen de sa recommandation initiale, le Comité se penche sur la rétroaction du demandeur selon laquelle la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis, l'Agence européenne des médicaments, Santé Canada et d'autres organismes de réglementation dans le monde ont autorisé l'usage du lenvatinib combiné à l'évérolimus dans l'indication à l'étude ici. Pour autoriser l'usage d'un médicament, les organismes de réglementation se bornent à déterminer si les avantages l'emportent sur les risques, tandis que le rôle d'un organe d'évaluation des technologies

de la santé est plus vaste en ce qu'il examine l'efficacité comparative de différentes stratégies thérapeutiques et tient compte de multiples dimensions afin d'établir un équilibre entre les valeurs, les attentes, les besoins, les préférences et les points de vue des patients et ceux de la société.

Toujours au réexamen de sa recommandation initiale, le Comité aborde également la rétroaction de cliniciens inscrits voulant que leur expérience clinique les porte à appuyer la conclusion du GOC et que les patients répondent très bien au lenvatinib combiné à l'évérolimus. Cependant, le CEEP rappelle que son mandat consiste à formuler des recommandations fondées sur des données probantes et qu'il y a une grande incertitude quant à l'ampleur du bénéfice de SSP et du bénéfice de SG du traitement combinant lenvatinib et évérolimus découlant des limites des données probantes provenant de l'essai clinique de phase II disponible.

Le CEEP délibère au sujet des commentaires d'un groupe de défense des patients. La majorité des patients traités par le lenvatinib combiné à l'évérolimus estiment que ce traitement combiné est très efficace dans la prise en charge du cancer du rein, leur permet de jouir d'une grande QDV et que ses effets secondaires sont bien tolérés. La plupart des patients conviennent que les bénéfices du traitement combiné l'emportent sur les effets secondaires subis. Les patients accordent de l'importance à l'accès à des traitements plus efficaces qui offrent une meilleure maîtrise de la maladie à long terme, qui permettent de surmonter la résistance aux médicaments et élargissent le choix des antinéoplasiques en fonction des effets secondaires et des contreindications. Le Comité conclut que, comparativement à l'évérolimus en monothérapie, le traitement combinant lenvatinib et évérolimus représente une autre option thérapeutique qui pourrait freiner la progression de la maladie et, par là, correspondre aux valeurs et attentes des patients, mais que l'ampleur du bénéfice qu'il procure par rapport à celui de l'évérolimus en monothérapie ou d'autres options offertes actuellement est incertaine. Au réexamen de sa recommandation initiale, le CEEP aborde la rétroaction du groupe de défense des patients soulignant que le patient interrogé longuement sur son expérience de traitement par le lenvatinib combiné à l'évérolimus fait état d'une amélioration notable de sa maladie et de sa QDV. Bien qu'il soit conscient de l'importance de comprendre l'expérience des patients, le Comité rappelle la grande incertitude, découlant des limites des données probantes provenant de l'essai clinique de phase II disponible, à propos de l'ampleur du bénéfice du traitement combiné par rapport à l'évérolimus en monothérapie ou aux autres options thérapeutiques offertes actuellement.

Le CEEP délibère au sujet de la rentabilité du lenvatinib combiné à l'évérolimus comparativement à l'évérolimus en monothérapie, au nivolumab ou à l'axitinib dans le traitement de l'adénocarcinome rénal à cellules claires avancé ou métastatique après un traitement ciblant le VEGF. Les estimations de l'efficacité différentielle reposent essentiellement sur une hypothèse clinique fondamentale voulant que les résultats sur l'efficacité du traitement combiné lenvatinib et évérolimus observés dans l'essai clinique HOPE-205 et la CTI soumise se traduisent par une amélioration réelle et importante de la SSP et de la SG comparativement aux traitements offerts à l'heure actuelle. Vu que le Comité n'accorde pas foi aux estimations de l'effet thérapeutique du lenvatinib combiné à l'évérolimus en raison des limites des données probantes issues de l'essai clinique de phase II disponible et de l'analyse de la CTI et que le modèle économique est incapable de tenir compte de l'incertitude connexe, il juge que les estimations de l'efficacité clinique ne peuvent étayer une estimation crédible du rapport cout/efficacité différentiel (RCED).

Au réexamen de sa recommandation initiale, le CEEP aborde la rétroaction du demandeur selon laquelle il reconnaît que la distribution de 20 % des courbes de SG et de SSP dans le modèle économique a été établie de manière arbitraire. Conséquemment, le demandeur a transmis une analyse révisée au PPEA afin de tenir compte de manière plus appropriée de l'incertitude au sujet des intrants sur l'efficacité en incorporant l'incertitude estimée dans la CTI polynomiale fractionnaire par des intervalles de crédibilité à 95 % adaptés à la CTI bayésienne. Les intervalles de crédibilité à 95 % sont calculés d'après les intrants dans la CTI, ils ne sont pas choisis de manière arbitraire. De plus, le demandeur suggère que les résultats révisés d'après l'incorporation de ces intervalles de crédibilité à 95 % permettraient l'estimation de la limite supérieure du RCED actuellement indéterminée. Dans le rapport d'orientation économique, le groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA indique que l'analyse révisée traite d'une manière plus appropriée l'incertitude au sujet des intrants sur l'efficacité. Toutefois, les intervalles de crédibilité à 95 %, qui s'étendent de part et d'autre au-delà de la proportion de 20 % choisie initialement, mettent en relief l'incertitude des données provenant de la CTI. Même si le modèle a été révisé pour mieux traiter l'incertitude au sujet de l'efficacité, le GOE juge que les données sont toujours éminemment incertaines en raison de l'absence de signification statistique des données sur l'efficacité comme l'illustrent les intervalles de crédibilité qui se chevauchent. Donc, le Comité convient, à l'instar du GOE, qu'il n'y a pas lieu de changer quoi que ce soit dans l'analyse de référence du GOE.

Le CEEP ne peut donc rien conclure quant au rapport cout/efficacité ni déterminer le RCED du lenvatinib combiné à l'évérolimus comparativement à l'évérolimus en monothérapie, au nivolumab ou à l'axitinib dans le traitement de l'adénocarcinome rénal à cellules claires avancé ou métastatique après un traitement ciblant le VEGF.

Le Comité se penche sur la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement du lenvatinib combiné à l'évérolimus dans le traitement de l'adénocarcinome rénal à cellules claires avancé ou métastatique après un traitement ciblant le VEGF. Le Groupe consultatif provincial (GCP) demande des précisions sur la séquence des

traitements, sur la question de savoir si le traitement par le lenvatinib seul ou l'évérolimus seul est approprié en cas d'intolérance au traitement combinant lenvatinib et évérolimus et sur la question de savoir si les résultats de l'essai clinique HOPE-205 peuvent s'appliquer à certains sous-groupes de patients non étudiés dans l'essai clinique. Le traitement combinant lenvatinib et évérolimus est un régime thérapeutique au coût élevé et l'analyse d'impact budgétaire soumise, applicable à l'échelle du Canada, sous-estime vraisemblablement l'impact budgétaire. Selon l'analyse de référence soumise, l'arrivée sur le marché du traitement combinant lenvatinib et évérolimus se traduit par des économies en trois ans. Ces économies découleraient de la durée de traitement par le nivolumab et du coût d'acquisition du médicament. À noter que l'impact budgétaire total en trois ans du lenvatinib combiné à l'évérolimus, selon l'analyse soumise, augmente d'environ 4,5 % (ce qui fait que le scénario de financement du traitement devient plus coûteux et que toute économie est éliminée) si la durée du traitement par le nivolumab est ramenée de 7 mois à 5,5 mois, et qu'il diminue d'environ 29 % (ce qui fait que le scénario de financement du traitement devient moins coûteux et que les économies augmentent) si la durée du traitement par le nivolumab passe de 7 à 16 mois. En outre, si la proportion de patients admissibles au traitement combinant lenvatinib et évérolimus remboursé par les régimes publics d'assurance médicaments passait de 49 % à 95 %, l'impact budgétaire total en trois ans du lenvatinib combiné à l'évérolimus diminuerait d'environ 0,5 % (ce qui fait que le scénario de financement du traitement deviendrait moins coûteux et que les économies augmenteraient). L'une des limites importantes de l'analyse d'impact budgétaire tient à l'inclusion de personnes âgées de moins de 18 ans dans les estimations de la population, car le financement s'applique en principe à une population de patients conforme à celle de l'essai clinique HOPE-205, soit des patients âgés de 18 ans ou plus. Somme toute, le Comité conclut que l'impact budgétaire est vraisemblablement sous-estimé.

LES PREUVES EN BREF

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS a délibéré sur ce qui suit :

- une revue systématique du PPEA;
- des volets du rapport d'orientation clinique précisant le contexte clinique;
- une évaluation du modèle économique et de l'analyse d'impact budgétaire du fabricant;
- les conseils des groupes d'orientation clinique et économique du PPEA;
- les observations d'un groupe de défense des intérêts des patients, Cancer du rein Canada (CRC);
- les commentaires de cliniciens inscrits;
- les commentaires du Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA.

Des commentaires sur la recommandation initiale transmis par :

- un groupe de défense des patients, CRC;
- des cliniciens inscrits;
- le GCP;
- le demandeur, Eisai.

Dans sa recommandation initiale, le CEEP préconise de ne pas rembourser le lenvatinib combiné à l'évérolimus dans le traitement de l'adénocarcinome rénal à cellules claires avancé ou métastatique après un traitement ciblant le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF).

D'après la rétroaction au sujet de cette recommandation initiale, le GCP l'appuie, alors que le groupe de défense des patients, les cliniciens inscrits et le demandeur sont en désaccord avec le CEEP.

Bénéfice clinique global

Portée de la revue systématique du PPEA

Le but de la revue systématique consiste à évaluer l'efficacité et l'innocuité du lenvatinib (Lenvima) combiné à l'évérolimus comparativement à l'évérolimus en monothérapie dans le traitement de l'adénocarcinome rénal à cellules claires avancé ou métastatique après un traitement ciblant le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF).

Étude retenue : un essai clinique de phase Ib/II randomisé à devis ouvert

La revue systématique du PPEA porte sur un essai clinique comparatif randomisé (ECR) de phase 1b/II multicentrique et de devis ouvert (HOPE-205) qui compare le lenvatinib combiné à l'évérolimus (groupe A) au lenvatinib en monothérapie (groupe B) et à l'évérolimus en monothérapie (groupe C) dans le traitement de l'adénocarcinome rénal avancé ou métastatique après un traitement ciblant le VEGF. Dans la phase Ib, la dose

augmente afin de déterminer la dose maximale tolérée de lenvatinib combiné à l'évérolimus. La revue du PPEA se concentre sur les groupes A et C de la phase II de l'essai, car le lenvatinib employé seul (groupe B) n'est pas une option thérapeutique d'usage autorisé actuellement au Canada dans le traitement de deuxième intention de l'adénocarcinome rénal avancé ou métastatique et cela déborde du cadre de la revue systématique.

Dans l'essai clinique HOPE-205, 153 patients sont répartis de manière aléatoire selon un rapport de 1:1:1 dans les groupes de traitement, dont 51 dans le groupe du lenvatinib combiné à l'évérolimus et 50 dans le groupe de l'évérolimus en monothérapie. Dans le groupe du traitement combiné, le lenvatinib est administré à raison de 18 mg par jour par la voie orale (une gélule de 10 mg et deux gélules de 4 mg) et l'évérolimus est administré à raison de 5 mg par jour par la voie orale (un comprimé de 5 mg). Dans le groupe de l'évérolimus en monothérapie, le médicament est administré à raison de 10 mg par jour par la voie orale (deux comprimés de 5 mg). Le traitement se poursuit jusqu'à la progression de la maladie, au retrait du consentement ou à l'apparition d'une toxicité inacceptable.

La durée médiane du traitement par le lenvatinib est de 7,6 mois (gamme de 0,7 à 22,6) dans le groupe lenvatinib et évérolimus. La dose quotidienne médiane d'évérolimus est de 4,7 mg par jour (94 % de la dose prévue) par patient du groupe lenvatinib et évérolimus et de 9,7 mg par jour (97 % de la dose prévue) par patient du groupe de l'évérolimus en monothérapie. La dose quotidienne médiane de lenvatinib est de 13,6 mg par jour (75 % de la dose prévue) par patient du groupe du lenvatinib combiné à l'évérolimus.

L'essai clinique autorise la réduction et l'interruption de dose dans les groupes du lenvatinib combiné à l'évérolimus et du lenvatinib en monothérapie, conformément aux directives d'adaptation posologique énoncées dans le protocole, pour atténuer les effets toxiques liés au traitement.

Les critères d'admissibilité à l'essai clinique vont comme suit : âge de 18 ans ou plus; présence étayée d'un adénocarcinome rénal inopérable ou avancé; confirmation histologique ou cytologique d'un carcinome à cellules claires prédominantes; traitement antérieur ciblant le VEGF (p. ex., sunitinib, sorafénib, pazopanib, bévécizumab, axitinib, vatalanib, AV951/tivozanib); signes radiographiques de progression de la maladie conformément à la version 1,1 des critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) durant le traitement anti-VEGF ou dans les neuf mois après; au moins une lésion mesurable selon les critères RECIST, un indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 ou 1; un fonctionnement rénal, de la moelle osseuse, de la coagulation sanguine, du foie et du cœur suffisant.

Population étudiée : âge médian de 61 ans, traitement antérieur ciblant le VEGF, déséquilibre entre les groupes quant au nombre de métastases

En général, les groupes de traitement sont équilibrés pour ce qui est des caractéristiques démographiques et pathologiques initiales, sauf en ce qui concerne le nombre de métastases : 35 % des patients du groupe du lenvatinib combiné à l'évérolimus ont une métastase comparativement à 10 % des patients du groupe de l'évérolimus. Par contre, le pourcentage de patients ayant trois métastases ou plus est plus élevé dans le groupe de l'évérolimus (60 %) que dans le groupe du lenvatinib combiné à l'évérolimus (35 %). L'âge médian est de 61 ans, la fourchette étant de 37 à 79 ans dans les trois groupes réunis. Pour la majorité, les participants ont 65 ans ou moins (65 %), sont de race blanche (97 %) et de sexe masculin (73 %). Tous les patients ont reçu un traitement anti-VEGF; les médicaments ciblés les plus fréquemment utilisés sont le sunitinib (71 % dans le groupe du lenvatinib combiné à l'évérolimus et 56 % dans le groupe de l'évérolimus) et le pazopanib (respectivement 18 % et 26 %). La durée du traitement anti-VEGF antérieur est légèrement plus longue dans le groupe du lenvatinib combiné à l'évérolimus (9,8 mois; IC à 95 % de 2,0 à 66,2) que dans le groupe de l'évérolimus (8,9 mois; IC à 95 % de 1,6 à 57,8). La proportion de patients ayant subi déjà une radiothérapie est de 12 % dans le groupe du lenvatinib combiné à l'évérolimus et de 22 % dans le groupe de l'évérolimus. Une petite proportion de patients ont reçu un traitement par un inhibiteur de point de contrôle immunitaire (respectivement 2 % et 4 %).

Principaux résultats quant à l'efficacité : incertitude considérable au sujet de l'ampleur du bénéfice de SSP et du bénéfice de SG en raison des limites inhérentes à l'essai clinique de phase II

Le principal critère d'évaluation de l'étude est la survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur. Les critères d'évaluation secondaires sont la survie globale (SG), le taux de réponse objective (TRO), le taux de maîtrise de la maladie, le taux de bénéfice clinique et l'innocuité. L'essai clinique a été conçu pour avoir une puissance de 70 % afin de détecter un rapport de risques instantanés (RRI) de 0,67 pour ce qui est de la SSP à un seuil de signification (alpha) unilatéral de 0,15. Mais, il n'a pas la puissance suffisante pour déceler une différence statistiquement significative de SG entre les groupes de traitement. Aucun ajustement n'a été effectué pour tenir compte de la multiplicité des analyses d'indicateurs de résultat secondaires et des analyses par sous-groupes de la SSP.

À la date de fin de collecte des données du 13 juin 2014, 26 des 51 patients traités par le lenvatinib combiné à l'évérolimus, soit 51 %, sont aux prises avec une progression de la maladie (selon l'évaluation de l'investigateur) ou sont décédés, comparativement à 37 des 50 patients traités par l'évérolimus, soit 74 %. La SSP médiane est de 14,6 mois (IC à 95 % de 5,9 à 20,1) dans le groupe lenvatinib et évérolimus et de 5,5 mois (IC à 95 % de 3,5 à 7,1) dans le groupe de l'évérolimus (RRI stratifié = 0,401; IC à 95 % de 0,239 à 0,675; $P = 0,0005$). Des analyses de sensibilité (l'indice fonctionnel ECOG étant une autre strate dans le modèle de régression de Cox) ont été effectuées pour vérifier la robustesse des résultats sur la SSP; leurs estimations sont similaires. Le bénéfice de SSP que procure le traitement combinant le lenvatinib et l'évérolimus est uniforme dans tous les sous-groupes. Toutefois, ces analyses par sous-groupes devraient être considérées comme étant de nature exploratoire puisque l'étude n'a pas la puissance suffisante pour déceler des différences entre les sous-groupes.

La survie globale est un critère d'évaluation secondaire dans l'essai clinique HOPE-205. Elle est évaluée dans le cadre d'une analyse prévue au protocole et de deux analyses actualisées ponctuelles. À la date de la première analyse actualisée ponctuelle (10 décembre 2014), la SG médiane est de 25,5 mois (IC à 95 % de 16,4 à non estimable) dans le groupe du lenvatinib combiné à l'évérolimus et de 15,4 mois (IC à 95 % de 11,8 à 20,6) dans le groupe de l'évérolimus (RRI stratifié = 0,51; IC à 95 % de 0,30 à 0,88; $P = 0,02$). À la date de la dernière analyse actualisée (31 juillet 2015), la SG médiane est de 25,5 mois (IC à 95 % de 16,4 à 32,1) dans le groupe du lenvatinib combiné à l'évérolimus et de 15,4 mois (IC à 95 % de 11,8 à 20,6) dans le groupe de l'évérolimus (RRI stratifié = 0,59; IC à 95 % de 0,36 à 0,96; $P = 0,06$).

Résultats rapportés par les patients : non mesurés

L'essai clinique HOPE-205 n'a pas collecté d'information sur des résultats rapportés par les patients.

Innocuité : toxicité accrue, mais maîtrisable, de lenvatinib combiné à l'évérolimus

Le lenvatinib combiné à l'évérolimus est associé à une toxicité accrue comparativement à l'évérolimus en monothérapie. Les événements indésirables apparus au traitement (EIAT) tous grades confondus les plus fréquents sont observés dans le groupe du traitement combiné : diarrhée (85 % du groupe du lenvatinib + évérolimus et 34 % du groupe de l'évérolimus) et fatigue ou asthénie (59 % du groupe du lenvatinib + évérolimus et 38 % du groupe de l'évérolimus). L'incidence des EIAT de grade 3 ou 4 est plus élevée avec le lenvatinib combiné à l'évérolimus (71 %; 26/51) qu'avec l'évérolimus en monothérapie (50 %; 25/50) et ils sont attribuables surtout aux EIAT de grade 3 que voici : diarrhée (20 % du groupe lenvatinib + évérolimus et 2 % du groupe évérolimus), hypertension (14 % du groupe lenvatinib + évérolimus et 2 % du groupe évérolimus), fatigue (14 % du groupe lenvatinib + évérolimus et 0 % du groupe évérolimus), anémie (8 % du groupe lenvatinib + évérolimus et 12 % du groupe évérolimus), hypertriglycéridémie (8 % du groupe lenvatinib + évérolimus et 8 % du groupe évérolimus) et vomissement (8 % du groupe lenvatinib + évérolimus et 0 % du groupe évérolimus). La proportion de patients subissant des EIAT de grade 4 est de 14 % (7 patients) dans le groupe lenvatinib + évérolimus et de 8 % (4 patients) dans le groupe de l'évérolimus. Les EI graves de grade 3 ou plus sont plus fréquents dans le groupe lenvatinib + évérolimus (23/51; 45 %) que dans le groupe de l'évérolimus (19/50; 38 %).

Les abandons de traitement pour cause d'événements indésirables vont comme suit : 12 patients sur 51 (24 %) dans le groupe lenvatinib + évérolimus et 6 patients sur 50 (12 %) dans le groupe de l'évérolimus. Un patient du groupe lenvatinib + évérolimus est décédé des suites d'une hémorragie cérébrale attribuable au médicament à l'étude de l'avis des investigateurs et deux patients du groupe de l'évérolimus sont décédés d'une insuffisance respiratoire aiguë pour l'un, d'une sepsie pour l'autre (ni l'un ni l'autre de ces décès ne sont considérés comme étant reliés au traitement).

Limites : pas de données issues de comparaisons directes avec les traitements de référence : nivolumab et axitinib

Le demandeur a transmis une CTI afin d'offrir des estimations de l'efficacité relative du lenvatinib combiné à l'évérolimus par rapport à d'autres comparateurs dans le traitement de l'adénocarcinome rénal à cellules claires avancé ou métastatique après un traitement ciblant le VEGF. Le réseau d'essais cliniques dans cette CTI permet de comparer le traitement combiné lenvatinib + évérolimus au cabozantinib, au nivolumab et à l'évérolimus en monothérapie. Le cabozantinib n'est pas vu comme un comparateur pertinent au moment de la présente revue systématique du PPEA, car il fait l'objet d'un examen par le PPEA et il n'est pas financé publiquement par les instances adhérant au Programme. L'axitinib ne fait pas partie des comparateurs dans la CTI soumise pour des motifs de transitivité (différents critères d'admissibilité). Les comparaisons indirectes sont établies par une métaanalyse en réseau avec fonction de survie polynomiale fractionnaire paramétrée qui ne repose pas sur l'hypothèse des risques proportionnels. L'équipe de spécialistes de la méthodologie du PPEA a évalué la qualité de la CTI conformément aux recommandations du groupe d'étude des comparaisons de traitements indirectes d'ISPOR. Bien que les estimations ponctuelles de l'effet dérivées de la CTI (RRI < 1) indiquent que le traitement combiné lenvatinib + évérolimus pourrait être supérieur à l'évérolimus en monothérapie et au nivolumab sur le plan de la SSP et de la SG, la prudence est de mise dans l'interprétation de ces résultats en raison de nombreuses limites. À l'instar

de l'équipe de spécialistes de la méthodologie, le CEEP convient que l'efficacité comparative du lenvatinib combiné à l'évérolimus par rapport au nivolumab demeure incertaine en raison des limites des données sur lesquelles se fonde la CTI, du chevauchement des intervalles de crédibilité (c.-à-d. non signification statistique), des limites tenant à l'absence de boucles fermées dans le réseau, du nombre restreint d'études pour chaque comparaison de traitements (une étude par comparaison) et de l'absence de comparaisons indirectes des données sur l'innocuité et d'autres paramètres d'efficacité (p. ex., taux de réponse objective, QDV). En outre, comme la CTI fait abstraction de l'axitinib, aucune conclusion ne peut être établie quant à l'efficacité relative du traitement combiné lenvatinib + évérolimus par rapport à l'axitinib.

Besoin et fardeau de la maladie : besoin d'un traitement qui freine la progression de la maladie et améliore la survie globale

Le cancer du rein représente environ 3 % de tous les cancers au Canada. En 2017, l'on a dénombré 6 600 nouveaux cas et 1 900 décès des suites de ce cancer. Près de 90 % des cancers du rein sont des adénocarcinomes rénaux; 80 % des adénocarcinomes rénaux sont à cellules claires, les autres sont des cancers non à cellules claires. Aux stades localisés, le taux de survie va de 70 % à 90 %, mais ce taux chute à 50 % à 60 % quand les tumeurs sont étendues. Il y a rarement de guérison de la maladie métastatique, la survie globale médiane étant de 28 à 32 mois. À l'heure actuelle, le traitement de référence de l'adénocarcinome rénal à cellules claires avancé ou métastatique après un traitement ciblant le VEGF est le nivolumab, le plus répandu, l'axitinib ou l'évérolimus. En dépit des options thérapeutiques offertes, la survie à long terme et la guérison sont rares en cas d'adénocarcinome rénal métastatique, en particulier au traitement de deuxième intention, alors que moins de 10 % des patients survivent pendant cinq ans ou plus. Le CEEP convient du besoin de traitements plus efficaces et moins toxiques qui surmonteront la résistance de la maladie, freineront sa progression et amélioreront la SG.

Commentaires de cliniciens inscrits : d'après les résultats de l'essai clinique HOPE-205, le lenvatinib combiné à l'évérolimus vient combler un besoin

Les deux groupes de cliniciens inscrits ayant transmis des commentaires sont d'avis que le lenvatinib combiné à l'évérolimus remplirait un besoin insatisfait actuellement dans le traitement de la maladie métastatique. Ils soulignent que, selon les résultats sur l'efficacité de l'essai clinique HOPE-205, la SSP est plus longue dans le groupe du lenvatinib combiné à l'évérolimus (14,6 mois) que dans le groupe de l'évérolimus seul (5,5 mois). Ils mentionnent également la SG améliorée de 10 mois avec l'évérolimus combiné au lenvatinib comparativement à l'évérolimus seul et un TRO accru (43 % contre 6 %). Ils constatent que le profil d'innocuité du traitement combiné correspond à celui de chacun des médicaments qui le composent et estiment que les effets toxiques sont maîtrisables. Selon un groupe, le traitement combiné s'avère avantageux en ce qu'il inhibe à la fois les récepteurs à activité tyrosine kinase et l'activation de la cible de la rapamycine chez les mammifères (système mTOR). Quant à la séquence des traitements, les groupes de cliniciens ne savent pas au juste où s'insérerait le traitement combiné; un groupe fait référence à une figure illustrant les traitements de deuxième intention et d'intention subséquente du cancer du rein métastatique. L'autre groupe est d'avis que le traitement combiné pourrait être prescrit soit avant soit après le nivolumab. Le nouveau médicament ne requiert pas de test diagnostique compagnon.

Valeurs et attentes des patients

Valeurs des patients atteints d'un adénocarcinome rénal : freiner la progression de la maladie, élargir le choix des options thérapeutiques

Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés par les patients à la suite de traitements du cancer du rein sont la fatigue et le manque d'énergie, la diarrhée, la perte d'appétit et le syndrome main-pied. Tandis que la majorité d'entre eux affirment que ces effets secondaires sont tolérables, une bonne proportion (27 %) juge que les effets toxiques sont difficiles à tolérer.

Quant à leurs attentes concernant de nouveaux traitements, les patients souhaitent une stabilité à long terme ou une réduction de la maladie, une amélioration de leur qualité de vie et de leur état physique et un choix élargi de nouveaux traitements de deuxième intention efficaces pour surmonter la résistance au médicament, maîtriser les mécanismes de pharmacorésistance et choisir les effets secondaires. Un choix élargi de pharmacothérapies permettrait également aux patients et aux médecins d'élaborer des plans de traitement personnalisés en vue des meilleurs résultats et qualité de vie possible pour les patients.

Valeurs des patients au sujet du traitement : très efficace, effets secondaires tolérables et excellente qualité de vie

Au Canada, 14 patients ont été traités par la combinaison de lenvatinib et d'évérolimus. Trois patients ont été interrogés longuement au sujet de leur expérience. Ces patients ont eu accès à ce traitement de différentes

manières : par l'entremise de leur assurance, par la participation à un essai clinique ou par l'entremise d'un programme d'accès. La majorité considère que le traitement combinant lenvatinib et évérolimus est très efficace contre le cancer du rein, leur a permis de jouir d'une excellente qualité de vie et a entraîné des effets secondaires bien tolérés. Des 13 effets secondaires rapportés par les patients traités par le lenvatinib combiné à l'évérolimus, les plus difficiles à tolérer sont la toux d'abord, puis le syndrome main-pied, la perte d'appétit, la diarrhée, la fatigue/manque d'énergie et les saignements de nez. Pour la plupart des patients, les avantages du traitement combiné l'emportent sur les effets secondaires subis.

CRC est en mesure de collecter des données concrètes auprès de centres médicaux du pays par l'entremise de son groupe de recherche affilié, le Kidney Cancer Research Network of Canada, un registre pancanadien sur le Web.

ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

Modèle économique présenté : analyse cout/utilité et analyse cout/efficacité

Le groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA a évalué une analyse cout/utilité (effets cliniques exprimés par les années de vie gagnées ajustées en fonction de la qualité) et une analyse cout/efficacité (effets cliniques exprimés par les années de vie gagnées) comparant le lenvatinib combiné à l'évérolimus à l'évérolimus en monothérapie dans le traitement de l'adénocarcinome rénal à cellules claires avancé ou métastatique après un traitement ciblant le VEGF.

Fondement du modèle économique : intrants cliniques et économiques

Les principaux résultats cliniques pris en compte dans l'analyse cout/utilité sont la SSP, la SG et les valeurs d'utilité.

Les couts pris en considération dans l'analyse sont ceux relatifs aux médicaments et à leur administration, ceux de la prise en charge de la maladie, ceux des soins palliatifs et de fin de vie et ceux de la prise en charge des EI.

Couts liés au médicament : cout du traitement par le lenvatinib combiné à l'évérolimus et par les comparateurs

Le lenvatinib coute 8,14 \$ le mg ou 732,86 \$ l'unité (plaquette alvéolaire de 5 jours). À la dose recommandée de 18 mg une fois par jour (1 gélule de 10 mg et 2 gélules de 4 mg), le lenvatinib coute 146,57 \$ par jour. À la dose recommandée de 5 mg une fois par jour (1 comprimé de 5 mg), l'évérolimus coute 202,65 \$ par jour. Le cout du traitement combinant lenvatinib et évérolimus est de 8 896 \$ par période de 28 jours.

Évérolimus en monothérapie : à la dose recommandée de 10 mg par jour (2 comprimés de 5 mg), l'évérolimus coute 5 704 \$ par période de 28 jours.

L'axitinib coute 97,13 \$ le comprimé de 5 mg. À la dose recommandée de 5 mg deux fois par jour, l'axitinib coute 194,26 \$ par jour ou 5 469 \$ par période de 28 jours.

Le nivolumab coute 1 955,56 \$ la fiole de 100 mg. À la dose recommandée de 3 mg/kg toutes les deux semaines, le nivolumab coute 5 866,68 \$ par jour ou 11 842 \$ par période de 28 jours.

Estimation du rapport cout/efficacité : les estimations de l'efficacité clinique ne peuvent être utilisées pour étayer des rapports cout/efficacité différentiels crédibles

Le demandeur a présenté une évaluation économique pour déterminer la rentabilité du lenvatinib combiné à l'évérolimus comparativement à l'évérolimus en monothérapie, à l'axitinib et au nivolumab dans le traitement de l'adénocarcinome rénal à cellules claires avancé ou métastatique. Par ailleurs, le GOE dans ses analyses cout/efficacité présente des rapports cout/efficacité différentiels (RCED) à la limite inférieure sans limite supérieure en raison de l'incertitude au sujet de l'efficacité clinique comparative des traitements. Les RCED issus de l'analyse de référence soumise par le demandeur sont inférieurs aux plus bas RCED estimés par le GOE. Cela s'explique principalement par deux facteurs :

- Un horizon temporel abrégé (10 ans plutôt que 20 ans) : raccourcissement de l'horizon temporel pour traiter l'incertitude dans les estimations de la survie découlant de l'extrapolation de données d'essai clinique à court terme et être cohérent avec d'autres évaluations du PPEA. Le GOC appuie cet horizon temporel de 10 ans pour la survie.
- Durée de l'effet thérapeutique abrégée (60 mois plutôt que 240 mois) : raccourcissement de la durée du traitement par le GOE, car il est improbable que les bénéfices du traitement durent indéfiniment une fois que la maladie a progressé pendant le traitement. Comme l'analyse se fonde sur les données d'une CTI, le GOE a déterminé que l'effet de tous les traitements durerait aussi longtemps que celui de l'évérolimus, c'est-à-

dire 60 mois (à moins que le traitement exerce un effet pendant moins longtemps, auquel cas la durée de cet effet demeure inchangée).

Les analyses soumises comportent plusieurs limites, en particulier l'incertitude qui plane sur les données relatives à l'efficacité clinique comparative. Pour pallier l'absence de données issues de comparaisons directes, le demandeur a présenté une CTI pour offrir des estimations de l'effet thérapeutique relatif du traitement combiné à l'étude et des comparateurs. Selon cette CTI, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le lenvatinib combiné à l'évérolimus et le nivolumab ou l'évérolimus en monothérapie pour ce qui est de la SSP ou de la SG, comme en témoigne le fait que les intervalles de crédibilité à 95 % franchissent la valeur 1,0. Toutefois, le modèle économique laisse entrevoir un bénéfice du lenvatinib combiné à l'évérolimus par rapport à tous les comparateurs, y compris l'axitinib (de même efficacité que l'évérolimus selon l'hypothèse). Comme le GOE ne peut quantifier cette incertitude des données sur l'efficacité, il a choisi de ne pas fixer de limite supérieure à son estimation dans le meilleur des cas. L'impossibilité d'étudier l'incertitude des données sur l'efficacité relève entre autres du recours, par le demandeur, à des polynômes fractionnaires ajustés, plutôt qu'à des RRI, pour estimer l'effet des traitements vu que l'hypothèse des risques proportionnels ne tient pas. Les courbes ajustées pour des polynômes fractionnaires sont fonction d'un ajustement moyen pour toutes les interventions; l'on ne peut choisir différentes courbes pour chaque traitement. Pour ce qui est de la SG, la courbe à l'ajustement optimal (selon les statistiques d'adéquation de l'ajustement) correspond mieux visuellement au traitement combiné lenvatinib + évérolimus qu'au nivolumab. Il s'ensuit que les prévisions quant à la SG avec le nivolumab peuvent avoir été sous-estimées. Dans l'analyse de sensibilité probabiliste, le demandeur opte pour une distribution de 20 % pour ce qui est des intrants sur l'efficacité. Le GOE est d'avis qu'il s'agit là d'une hypothèse arbitraire de l'incertitude qui ne rend pas compte de la variabilité des résultats attribuable à l'incertitude des paramètres. De plus, l'essai clinique HOPE-205 n'a pas collecté de valeurs d'utilité, et celles de l'essai clinique AXIS ont été utilisées et appliquées à tous les traitements couverts par la CTI. Comme des valeurs d'utilité pour l'axitinib ont déjà été collectées dans la population, l'application de valeurs de désutilité à cette population peut constituer un double comptage. Enfin, le modèle soumis fait abstraction de traitements subséquents, alors que tous les patients qu'englobe la CTI ont reçu un traitement après l'arrêt du traitement à l'étude. Donc, l'estimation de la survie fondée sur ces études tiendrait compte de tout bénéfice qu'auraient procuré ces traitements sans tenir compte du coût de ces traitements subséquents.

Les estimations de l'efficacité différentielle reposent essentiellement sur une hypothèse clinique fondamentale voulant que les résultats sur l'efficacité du traitement combiné lenvatinib et évérolimus observés dans l'essai clinique HOPE-205 et la CTI soumise se traduisent par une amélioration réelle et importante de la SSP et de la SG comparativement aux traitements offerts à l'heure actuelle. Vu que le Comité n'accorde pas foi aux estimations de l'effet thérapeutique du lenvatinib combiné à l'évérolimus en raison des limites des données probantes issues de l'essai clinique de phase II disponible et de l'analyse de la CTI et que le modèle économique ne tient pas compte de l'incertitude connexe, il juge que les estimations de l'efficacité clinique ne peuvent étayer une estimation crédible du rapport coût/efficacité différentiel (RCED). Il ne peut donc rien conclure quant au rapport coût/efficacité ni déterminer le RCED du lenvatinib combiné à l'évérolimus comparativement à l'évérolimus en monothérapie, au nivolumab ou à l'axitinib dans le traitement de l'adénocarcinome rénal à cellules claires avancé ou métastatique après un traitement ciblant le VEGF.

FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : impact budgétaire sous-estimé

Le Comité se penche sur la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement du lenvatinib combiné à l'évérolimus dans le traitement de l'adénocarcinome rénal à cellules claires avancé ou métastatique après un traitement ciblant le VEGF. Le Groupe consultatif provincial (GCP) demande des précisions sur la séquence des traitements, sur la question de savoir si le traitement par le lenvatinib seul ou l'évérolimus seul est approprié en cas d'intolérance au traitement combinant lenvatinib et évérolimus et sur la question de savoir si les résultats de l'essai clinique HOPE-205 peuvent s'appliquer à certains sous-groupes de patients non étudiés dans l'essai clinique. Le traitement combinant lenvatinib et évérolimus est un régime thérapeutique au coût élevé et l'analyse d'impact budgétaire soumise, applicable à l'échelle du Canada, sous-estime vraisemblablement l'impact budgétaire. Selon l'analyse de référence soumise, l'arrivée sur le marché du traitement combinant lenvatinib et évérolimus se traduit par des économies en trois ans. Ces économies découleraient de la durée de traitement par le nivolumab et du coût d'acquisition du médicament. À noter que l'impact budgétaire total en trois ans du lenvatinib combiné à l'évérolimus, selon l'analyse soumise, augmente d'environ 4,5 % (ce qui fait que le scénario de financement du traitement devient plus coûteux et que toute économie est éliminée) si la durée du traitement par le nivolumab est ramenée de 7 mois à 5,5 mois, et qu'il diminue d'environ 29 % (ce qui fait que le scénario de financement du traitement devient moins coûteux et que les économies augmentent) si la durée du traitement par le nivolumab passe de 7 à 16 mois. En outre, si la proportion de patients admissibles au traitement combinant lenvatinib et évérolimus remboursé par les

régimes publics d'assurance médicaments passait de 49 % à 95 %, l'impact budgétaire total en trois ans du lenvatinib combiné à l'évérolimus diminuerait d'environ 0,5 % (ce qui fait que le scénario de financement du traitement deviendrait moins coûteux et que les économies augmenteraient). L'une des limites importantes de l'analyse d'impact budgétaire tient à l'inclusion de personnes âgées de moins de 18 ans dans les estimations de la population, car le financement s'applique en principe à une population de patients conforme à celle de l'essai clinique HOPE-205, soit des patients âgés de 18 ans ou plus. Somme toute, le Comité conclut que l'impact budgétaire est vraisemblablement sous-estimé.

Renseignements sur le médicament et la maladie

Médicament	<ul style="list-style-type: none"> Le lenvatinib est un inhibiteur de multiples récepteurs à activité tyrosine kinase. Le lenvatinib est administré par la voie orale à la dose de 18 mg une fois par jour (une gélule de 10 mg et deux gélules de 4 mg). L'évérolimus est administré en parallèle par la voie orale à la dose de 5 mg une fois par jour (un comprimé de 5 mg).
Cancer	<ul style="list-style-type: none"> L'adénocarcinome rénal à cellules claires avancé ou métastatique
Faits et chiffres sur la maladie	<ul style="list-style-type: none"> En 2017, l'on a dénombré 6 600 nouveaux cas et 1 900 décès des suites du cancer du rein. Près de 90 % des cancers du rein sont des adénocarcinomes rénaux; 80 % des adénocarcinomes rénaux sont à cellules claires, les autres sont des cancers non à cellules claires. La guérison de la maladie métastatique est rare; le taux de survie globale médian va de 28 à 32 mois.
Traitement de référence actuel	<ul style="list-style-type: none"> Nivolumab, axitinib et évérolimus
Limite du traitement actuel	<ul style="list-style-type: none"> En dépit des options thérapeutiques offertes, la survie à long terme et la guérison sont rares en cas d'adénocarcinome rénal métastatique, en particulier au traitement de deuxième intention, alors que moins de 10 % des patients survivent pendant cinq ans ou plus.

Au sujet de la recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS formule ses recommandations conformément à son cadre de délibération. Voici les membres du Comité et leur fonction :

Membres du CEEP lors des délibérations au sujet de la recommandation initiale

D ^{re} Maureen Trudeau, oncologue (présidente)	D ^r Anil Abraham Joy, oncologue
D ^{re} Catherine Moltzan, oncologue (vice-présidente)	D ^{re} Christine Kennedy, médecin de famille
Daryl Bell, patient substitut	D ^r Christian Kollmannsberger, oncologue
D ^r Kelvin Chan, oncologue	Cameron Lane, patient
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	D ^r Christopher Longo, économiste
D ^r Matthew Cheung, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D ^r Winson Cheung, oncologue	D ^{re} Marianne Taylor, oncologue
D ^r Avram Denburg, oncologue-pédiatre	D ^{re} W. Dominika Wranik, économiste
D ^{re} Leela John, pharmacienne	

Tous les membres ont participé aux délibérations et au vote sur la recommandation initiale, à l'exception des personnes suivantes :

- Les D^{rs} Anil Abraham Joy et Winson Cheung, qui n'étaient pas présents à la réunion.
- Daryl Bell, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de patient substitut.
- Le D^r Christian Kollmannsberger, qui a été exclu du vote en raison d'un conflit d'intérêts.

Membres du CEEP lors des délibérations au sujet de la recommandation finale

D ^{re} Maureen Trudeau, oncologue (présidente)	D ^{re} Leela John, pharmacienne
D ^{re} Catherine Moltzan, oncologue (vice-présidente)	D ^r Anil Abraham Joy, oncologue
Daryl Bell, patient substitut	D ^{re} Christine Kennedy, médecin de famille
D ^r Kelvin Chan, oncologue	D ^r Christian Kollmannsberger, oncologue
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	Cameron Lane, patient
D ^r Matthew Cheung, oncologue	D ^r Christopher Longo, économiste
D ^r Winson Cheung, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D ^r Henry Conter, oncologue	D ^{re} Marianne Taylor, oncologue
D ^r Avram Denburg, oncologue-pédiatre	D ^{re} W. Dominika Wranik, économiste

Tous les membres ont participé aux délibérations et au vote sur la recommandation finale, à l'exception des personnes suivantes :

- Daryl Bell, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de patient substitut.
- Les D^{rs} Christian Kollmannsberger et Henry Conter, qui ont été exclus du vote en raison d'un conflit d'intérêts.

Conflits d'intérêts

Tous les membres du Comité d'experts en examen du PPEA sont tenus de se conformer aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts dans le cadre du PPEA; la déclaration de conflits d'intérêts de chaque membre paraît à la page du site Web de l'ACMTS et les membres du CEEP doivent l'actualiser le cas échéant et divulguer les conflits d'intérêts au fur et à mesure. En ce qui concerne l'examen de lenvatinib (Lenvima) dans le traitement de l'adénocarcinome rénal, deux membres sont en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu, et conformément aux *Lignes directrices sur les conflits d'intérêts du PPEA*, les deux ont été exclus du vote.

Sources d'information consultées

Pour éclairer ses délibérations, le CEEP a à sa disposition le rapport d'orientation clinique et le rapport d'orientation économique du PPEA, qui comprennent le résumé des observations de groupes de défense des intérêts de patientes, de cliniciens inscrits et du Groupe consultatif provincial ainsi que la version originale des observations de groupes de défense des intérêts de patients. Les rapports d'orientation sont rédigés dans le cadre du processus d'examen du PPEA et sont diffusés sur le site Web. Pour plus de renseignements, veuillez consulter ces rapports d'orientation.

Consultation d'information du domaine public

Pour le PPEA, il est essentiel que les recommandations du CEEP s'appuient sur de l'information pouvant être diffusée publiquement. Toute l'information transmise au CEEP aux fins de délibération est traitée conformément aux lignes directrices de divulgation d'information dans le cadre du PPEA. Il n'y a pas ici d'information qui ne devait pas être divulguée.

Usage de la présente recommandation

La présente recommandation du CEEP ne saurait tenir lieu d'avis ou de conseils professionnels. Elle se veut utile aux dirigeants et aux décideurs du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. La recommandation, à laquelle des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusée à titre d'information et d'éducation exclusivement et elle ne saurait remplacer le discernement ou le jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions ni l'avis ou l'opinion en bonne et due forme d'un médecin.

Avis de non-responsabilité

Le PPEA n'offre pas de garantie, et ne saurait être tenu responsable, quant à l'exactitude, à l'exhaustivité ou à l'utilité de l'information, des médicaments, des thérapies, des traitements, des produits, des processus ou des services dont il est question ici. L'information est fournie telle quelle et il revient à l'utilisateur de la vérifier et de consulter un médecin pour savoir si elle s'applique dans son cas. Le PPEA ne saurait être tenu responsable de l'utilisation qui est faite de l'information contenue dans le présent document. Celui-ci se compose d'interprétations, d'analyses et d'opinions à propos de l'information provenant de sociétés pharmaceutiques, de comités de thérapie du cancer et d'autres sources. Le PPEA n'est pas responsable de l'utilisation de ces interprétations, analyses et opinions. Conformément aux principes directeurs qui ont présidé à la création du PPEA, toute constatation énoncée par lui n'est pas contraignante pour un organisme ou un bailleur de fonds. Le PPEA décline par les présentes toute responsabilité quant à l'utilisation faite des rapports qu'il produit (il est ici entendu que le mot « utilisation » désigne, sans toutefois s'y limiter, la décision d'un bailleur de fonds ou d'un autre organisme de faire sienne ou de passer outre une interprétation, une analyse ou une opinion énoncée dans un document du PPEA).