

COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)**Recommandation finale au sujet du cabozantinib (Cabometyx)
dans le traitement du carcinome hépatocellulaire**

Médicament	cabozantinib (Cabometyx)
Critère de remboursement demandé	Dans le traitement du carcinome hépatocellulaire (CHC) chez l'adulte après un traitement antérieur.
Demandeur	Ipsen Biopharmaceuticals Canada
Fabricant	Ipsen Biopharmaceuticals Canada
Date de l'avis de conformité	Le 8 novembre 2019
Date de présentation de la demande	Le 16 octobre 2019
Parution de la recommandation initiale	Le 2 avril 2020
Parution de la recommandation finale	Le 22 avril 2020

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

Après avoir pris connaissance des commentaires des parties prenantes admissibles, les membres du CEEP déterminent que les critères de conversion rapide d'une recommandation initiale en recommandation finale sont remplis et que le réexamen de la recommandation initiale n'est pas nécessaire.

Cout du médicament	
Cout approximatif du médicament par patient, par mois (28 jours) :	<p>Cabozantinib (Cabometyx) : cout de 8 800 \$ par emballage de 30 comprimés de 20 mg, de 40 mg ou de 60 mg. À la posologie fixe recommandée de 60 mg par jour, le cabozantinib coute 293 \$ par jour ou 8 213 \$ par cycle de 28 jours.^a</p> <p>^a Dans le modèle pharmacoéconomique présenté par le promoteur, le cout par jour du cabozantinib est de 250,80 \$, après ajustement pour les interruptions.</p>

<p>Recommandation du CEEP</p> <p><input type="checkbox"/> Rembourser</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Rembourser sous réserve de critères cliniques ou de conditions*</p> <p><input type="checkbox"/> Ne pas rembourser</p> <p>* Si les conditions ne sont pas respectées, le CEEP recommande alors de ne pas rembourser le médicament.</p>	<p>Le CEEP recommande le remboursement du cabozantinib (Cabometyx) dans le traitement de deuxième intention du carcinome hépatocellulaire (CHC) inopérable chez l'adulte à la suite d'une progression de la maladie malgré un traitement par le sorafénib ou le lenvatinib si et seulement si la condition suivante est remplie :</p> <ul style="list-style-type: none"> Améliorer le rapport cout/efficacité à un degré acceptable <p>Les patients admissibles doivent présenter un indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 ou de 1 et une fonction hépatique de classe A selon la classification de Child-Pugh. Le traitement par le cabozantinib devrait se poursuivre jusqu'à ce que le patient n'en retire plus de bénéfice clinique ou subisse des effets toxiques inacceptables.</p> <p>Le CEEP formule cette recommandation, car il est convaincu du bénéfice clinique net du traitement par le cabozantinib par rapport au traitement symptomatique optimal (TSO) sur la base d'une amélioration importante sur le plan clinique de la survie globale (SG) et de la survie sans progression (SSP) et sans détérioration de la qualité de vie (QV). Le traitement par le cabozantinib est lié à une augmentation des effets toxiques, mais ceux-ci sont maîtrisables. Toutefois, le Comité ne peut se prononcer avec certitude sur ce qui distingue le cabozantinib du régorafénib en ce qui concerne les critères d'évaluation importants dans la prise de décision, comme la SG, la SSP et la QV étant donné l'absence de données comparatives directes ou indirectes solides sur l'efficacité.</p> <p>De plus, le cabozantinib répond aux attentes des patients en ce sens qu'il offre une amélioration de la SG, ne diminue pas la QV et présente des effets toxiques non négligeables, mais maîtrisables, comparativement au traitement symptomatique optimal.</p> <p>Le Comité conclut qu'au prix indiqué, le cabozantinib ne peut être considéré comme rentable comparativement au traitement symptomatique optimal. Il ajoute que l'incertitude est considérable en ce qui a trait aux estimations du rapport cout/efficacité du cabozantinib par rapport au régorafénib en raison de l'absence de données comparatives directes ou indirectes solides sur l'efficacité dans l'évaluation économique présentée.</p>
<p>Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes</p>	<p>Ententes sur le prix pour améliorer le rapport cout/efficacité</p> <p>Étant donné que le CEEP est convaincu du bénéfice clinique net du traitement par le cabozantinib par rapport au traitement symptomatique optimal et que l'efficacité globale du cabozantinib par rapport au régorafénib est incertaine sur la base des données disponibles, les provinces et les territoires voudront peut-être envisager d'autres ententes de prix ou structures de couts qui permettraient d'améliorer le rapport cout/efficacité pour en arriver à un niveau acceptable.</p> <p>Veillez noter que les questions du Groupe consultatif provincial (GCP) sont abordées en détail dans le résumé des délibérations du CEEP et dans un tableau récapitulatif à l'annexe 1.</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

En 2019, environ 3 000 nouveaux cas de carcinome hépatocellulaire (CHC) ont été diagnostiqués au Canada. La démarche thérapeutique et le pronostic des patients atteints d'un CHC avancé dépendent de l'étendue de la maladie, de la réserve fonctionnelle hépatique et de l'indice fonctionnel. Pour les patients atteints d'un CHC avancé inopérable présentant une réserve hépatique préservée, le pronostic est sombre, la SG médiane étant inférieure à un an. À l'heure actuelle, le sorafénib est approuvé et remboursé au Canada dans le traitement systémique de première intention des patients atteints d'un CHC avancé présentant une fonction hépatique de classe A selon la classification de Child-Pugh. Récemment, le lenvatinib a fait l'objet d'une recommandation de remboursement conditionnel dans le traitement de première intention du CHC inopérable. Le régorafénib est offert en traitement de deuxième intention chez les patients qui ont déjà été traités par le sorafénib. La survie sans progression (SSP) des patients recevant des inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) multicycliques en traitement de deuxième intention est d'environ trois mois. Par conséquent, le CEEP est d'avis que des traitements plus efficaces s'imposent en contexte de deuxième intention pour retarder la progression, prolonger la survie globale (SG) et améliorer la qualité de vie (QV).

Le CEEP a délibéré à propos des résultats d'un essai clinique randomisé (ECR) de phase III, multicentrique, à double insu et contrôlé par placebo, CELESTIAL. Cet essai évalue l'efficacité et l'innocuité du cabozantinib couplé au traitement symptomatique optimal (TSO) (désigné ci-après cabozantinib) par rapport au placebo couplé au TSO (désigné ci-après TSO) chez des patients atteints d'un CHC inopérable présentant une fonction hépatique de classe A selon la classification de Child-Pugh et qui ont déjà été traités par le sorafénib. Le CEEP remarque que la population visée par la demande de remboursement doit avoir déjà reçu un traitement antérieur, mais ce traitement n'est pas nécessairement par le sorafénib. La maladie a progressé chez tous les patients de l'essai CELESTIAL traités par le sorafénib, et aucun des patients n'a déjà été traité par le lenvatinib. On constate une amélioration statistiquement significative et importante sur le plan clinique de la SG chez les patients traités par le cabozantinib comparativement au TSO. Bien que la SG médiane du groupe du cabozantinib ait été atteinte au moment de la seconde analyse intermédiaire, qui a été déterminée comme étant l'analyse finale, le suivi de l'essai est relativement de courte durée. De plus, on note des améliorations statistiquement significatives et importantes sur le plan clinique de la SSP et du taux de réponse objective (TRO) avec le cabozantinib comparativement au TSO. La QV est un critère d'évaluation exploratoire dans l'essai CELESTIAL et, dans l'ensemble, le cabozantinib ne diminue pas la QV des patients comparativement au TSO. Les événements indésirables (EI) de grade 3 ou 4 sont plus nombreux chez les patients traités par le cabozantinib que chez ceux recevant le TSO. De plus, les réductions de doses et les abandons de traitement à cause d'EI liés au traitement sont plus nombreux chez les patients recevant le cabozantinib que chez ceux recevant le TSO. Bien que les effets toxiques observés chez les patients traités par le cabozantinib soient importants par rapport au TSO, le Comité est d'accord avec le groupe d'orientation clinique (GOC) pour dire que les effets toxiques observés avec la prise d'ITK sont attendus et généralement maîtrisables.

Le CEEP s'est penché sur la généralisabilité des résultats de l'essai et partage l'avis du GOC selon lequel les patients admissibles au traitement par le cabozantinib doivent satisfaire aux critères d'inclusion de l'essai CELESTIAL. En particulier, ils doivent avoir un indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1 et une fonction hépatique de classe A selon la classification de Child-Pugh. Le groupe de cliniciens inscrits souligne qu'il faudrait des études supplémentaires se penchant sur le recours au cabozantinib chez les patients présentant une fonction hépatique de classe B selon la classification de Child-Pugh ou un indice fonctionnel ECOG supérieur à un. De plus, les patients présentant une intolérance au sorafénib n'ont pas été expressément exclus de cet essai et le CEEP, partageant l'avis du GOC, estime qu'ils pourraient être admissibles au traitement par le cabozantinib. Toutefois, ces patients passeraient probablement au lenvatinib en première intention. Le Comité est également d'accord avec le GOC pour dire qu'à l'heure actuelle, rien de probant n'indique que l'efficacité des traitements de deuxième intention contre le CHC serait influencée par le traitement de première intention pour des médicaments ayant un mécanisme d'action similaire. Par conséquent, il serait raisonnable que les patients dont la maladie a progressé malgré un traitement de première intention par le sorafénib ou le lenvatinib soient admissibles à un traitement de deuxième intention par le cabozantinib. En outre, un très petit nombre de patients (n = 6) avaient déjà reçu un traitement par le régorafénib dans l'essai CELESTIAL. Le CEEP est d'accord sur le fait qu'en troisième intention, aucune donnée probante n'appuie ni la prise du cabozantinib après un traitement par le régorafénib, ni celle du régorafénib après un traitement par le cabozantinib. En l'absence de données probantes, la séquence optimale d'administration des ITK demeure inconnue. Dans l'ensemble, le CEEP en arrive à la conclusion que le traitement par le cabozantinib procure un bénéfice clinique net par rapport au TSO chez les patients atteints d'un CHC ayant déjà reçu un traitement par le sorafénib ou le lenvatinib sur la base d'améliorations

statistiquement significatives et importantes sur le plan clinique de la SSP et de la SG, d'un profil de toxicité généralement maîtrisable et d'une absence de détérioration de la QV.

Le CEEP s'est également penché sur les résultats de la comparaison de traitements indirecte (CTI) soumise, qui compare le cabozantinib au régorafénib en contexte de deuxième intention. Une comparaison indirecte ajustée par appariement a été réalisée par le promoteur pour calculer des estimations d'efficacité comparative concernant la SG, la SSP et l'innocuité. L'équipe des spécialistes de la méthodologie du PPEA a détecté un certain nombre de limites dans l'analyse qui ont suscité une incertitude considérable quant aux estimations liées à la comparaison entre le cabozantinib et le régorafénib. L'interprétation des données soumises a posé de multiples problèmes et on ne peut que tirer des conclusions limitées de cette comparaison indirecte ajustée par appariement. En conséquence, il est impossible de tirer des conclusions sur l'efficacité comparative du cabozantinib et du régorafénib chez les patients qui ont déjà été traités par le sorafénib.

Le CEEP a délibéré sur les commentaires d'un groupe de défense des intérêts des patients. Les patients qui ont fourni des commentaires n'ont jamais été traités par le cabozantinib; le groupe affirme avoir eu du mal à trouver des patients atteints d'un CHC pour la présente demande. Le fardeau de la maladie est lourd pour les patients atteints d'un CHC avancé, et ils éprouvent plusieurs symptômes liés à la maladie et des effets secondaires liés au traitement actuel qui perturbent leur autonomie et leur QV. Les patients désirent une maîtrise des symptômes et des effets secondaires, dont la fatigue, le syndrome main-pied et la diarrhée. Les patients atteints d'un CHC avancé sont à la recherche d'une prolongation de la survie, d'une maîtrise des symptômes et des effets secondaires et d'une autonomie dans les activités quotidiennes pour améliorer la QV. Les EI, dont la fatigue, la diarrhée, la douleur abdominale, les ascites et le syndrome main-pied (érythrodysesthésie palmoplantaire), sont plus nombreux dans le groupe du cabozantinib comparativement à celui du TSO; toutefois, ces effets toxiques sont maîtrisables. Par conséquent, le CEEP en arrive à la conclusion que le cabozantinib répond aux attentes des patients qui sont la prolongation de la survie, une rémission plus longue, des effets secondaires maîtrisables et aucune détérioration de la QV dans l'ensemble.

Le CEEP a délibéré sur le rapport cout/efficacité du cabozantinib par rapport à celui du TSO et à celui du régorafénib. Deux analyses ont été soumises pour les populations du cabozantinib. La première analyse compare le cabozantinib au TSO chez la population qui a déjà été traitée seulement par le sorafénib (qui comprend la comparaison entre le cabozantinib et le régorafénib) et la deuxième compare le cabozantinib au TSO chez la population de deuxième et de troisième intention (la population totale de l'essai CELESTIAL). Les principales limites des analyses économiques sont un suivi médian de courte durée de l'essai CELESTIAL qui nécessite une extrapolation de la SG à long terme pour l'horizon temporel modélisé de 10 ans, une réduction inappropriée du cout pour des interruptions de doses et l'absence de données comparatives directes ou indirectes solides sur l'efficacité. En raison de ces limites, le degré d'incertitude entourant l'ampleur du bénéfice clinique associé au cabozantinib est élevé. Il devient donc difficile d'estimer l'effet thérapeutique différentiel du cabozantinib par rapport au TSO et au régorafénib. Le CEEP en arrive à la conclusion qu'au prix indiqué, le cabozantinib n'est pas rentable par rapport au TSO. Le rapport cout/efficacité du cabozantinib par rapport à celui du régorafénib est également incertain à cause de l'incertitude considérable des estimations de l'efficacité comparative dans l'évaluation économique soumise. Comme le prix du cabozantinib est un facteur déterminant des estimations du rapport cout/efficacité différentiel, il faudrait réduire le prix afin d'améliorer le rapport cout/efficacité pour atteindre un niveau acceptable. Un suivi de plus longue durée de l'efficacité clinique provenant l'essai CELESTIAL contribuerait à diminuer l'incertitude de l'effet thérapeutique différentiel et à mieux définir le rapport cout/efficacité réel du cabozantinib.

Les facteurs qui influencent le plus l'impact budgétaire sont le nombre de patients qui recevraient le cabozantinib ou les comparateurs, la part de marché du cabozantinib et des comparateurs et les couts d'acquisition des médicaments évalués dans l'analyse d'impact budgétaire (AIB). L'AIB soumise estime une part de marché faible qui peut être attribuable aux critères d'admissibilité des patients de l'essai CELESTIAL. L'impact budgétaire augmentera si le nombre de patients admissibles et la part de marché du cabozantinib augmentent.

Le fait d'offrir des comprimés dosés à 20 mg, à 40 mg et à 60 mg peut faciliter les réductions de doses. Toutefois, cela peut entraîner une perte de médicaments à cause des comprimés à dose plus forte qui ne seront plus utilisés après la réduction de dose. Le CEEP, partageant l'avis du Groupe consultatif provincial (GCP), estime que même si l'offre de trois teneurs différentes permet de faciliter les modifications posologiques, si toutes les formes posologiques sont au même prix, cela constituerait un obstacle, car les modifications posologiques se traduiraient par des surcouts. Le Comité examine en dernier lieu les commentaires transmis par le GCP, en particulier les facteurs concernant les traitements actuellement remboursés, la population admissible, la mise en œuvre, ainsi que la séquence d'administration et la priorité des traitements. Ces questions sont abordées en détail au tableau récapitulatif de l'annexe 1.

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 (la Fondation canadienne du foie);
- les commentaires de cliniciens inscrits, soit l'exposé d'Action cancer Ontario et un exposé collectif de six cliniciens inscrits;
- les commentaires du Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA.

Le Comité s'est également penché sur les commentaires au sujet de sa recommandation initiale transmis par :

- des cliniciens inscrits (groupe de six cliniciens, et Action cancer Ontario);
- le GCP;
- le promoteur, Ipsen Biopharmaceuticals Canada.

Dans sa recommandation initiale, le CEEP recommandait de rembourser le cabozantinib (Cabometyx) dans le traitement de deuxième intention du carcinome hépatocellulaire (CHC) inopérable chez l'adulte à la suite d'une progression de la maladie malgré un traitement par le sorafénib ou le lenvatinib si et seulement si la condition suivante était remplie :

- Améliorer le rapport coût/efficacité à un degré acceptable

Selon la rétroaction au sujet de cette recommandation initiale, le GCP, le promoteur, les cliniciens inscrits et le GCP y sont favorables. Le groupe de défense des patients n'a pas fait parvenir de commentaires.

Après avoir examiné la rétroaction, les membres du CEEP jugent que la recommandation initiale est admissible à la conversion rapide en recommandation finale et que son réexamen n'est pas nécessaire, car les parties prenantes sont unanimes quant à la population clinique dont il est question dans la recommandation initiale.

Bénéfice clinique global

Portée de la revue systématique du PPEA

La présente revue systématique vise à évaluer l'innocuité et l'efficacité du cabozantinib (Cabometyx) dans le traitement du CHC inopérable chez l'adulte après un traitement antérieur.

Étude retenue : essai clinique randomisé de phase III, à double insu et contrôlé par placebo (CELESTIAL)

La revue systématique du PPEA comprend un essai clinique randomisé de phase III, à double insu et contrôlé par placebo sur le cabozantinib mené auprès de patients atteints d'un CHC avancé ayant déjà été traités par le sorafénib. Au total, l'essai CELESTIAL compte 707 patients répartis au hasard dans deux groupes, un recevant le cabozantinib couplé au TSO (n = 470) et l'autre, le placebo couplé au TSO (n = 237). Le critère d'évaluation principal est la SG. La SSP et le TRO sont des critères d'évaluation secondaires, tandis que la QV liée à la santé et l'innocuité sont des critères d'évaluation considérés comme étant exploratoires.

Population étudiée : adultes atteints d'un CHC ayant déjà reçu du sorafénib et présentant un indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1 et une fonction hépatique de classe A selon la classification de Child-Pugh

Les principaux critères d'admissibilité exigent d'être un adulte (18 ans et plus) ayant obtenu un diagnostic histologique ou cytologique de CHC qui ne se prête pas à une démarche thérapeutique curative, qui a déjà reçu du sorafénib ou dont la maladie a progressé à la suite d'au moins un traitement systémique contre le CHC. L'intolérance au sorafénib n'est pas prédéfinie dans l'essai. Les autres critères d'admissibilité sont un indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1, une fonction hépatique de classe A selon la classification de Child-Pugh et une fonction hématologique et rénale adéquate. Tous les patients ont déjà été traités par le sorafénib avant de recevoir le cabozantinib. Il y a 331 patients du groupe du cabozantinib et 164 patients du groupe du placebo qui n'ont reçu que le sorafénib comme traitement antérieur et qui ont fait partie de la présente analyse. Trente-cinq patients du groupe du cabozantinib et 19 patients du groupe du placebo ont déjà reçu un traitement de première intention autre que par le sorafénib. De plus, 14 patients (3 %) du groupe du cabozantinib et 3 patients (1 %) du groupe du placebo ont reçu des traitements anti PD-1/PD-L1 tandis que 19 patients (4 %) du groupe du cabozantinib et 12 patients (5 %) du groupe du placebo ont déjà reçu des traitements par des ITK autres que le sorafénib. De ces patients, six (1 %) du groupe du cabozantinib et deux (1 %) du groupe du placebo ont

reçu le régorafénib. Un patient du groupe du placebo a reçu un traitement antérieur par le lenvatinib tandis que ce n'est le cas d'aucun patient du groupe du cabozantinib.

Principaux résultats quant à l'efficacité : prolongation statistiquement significative de la SSP et de la SG

La SG, la SSP et le TRO sont les principaux critères d'évaluation qu'examine le CEEP.

SG : la durée médiane de la SG est de 10,2 mois pour le groupe du cabozantinib et de 8,0 mois pour celui du placebo, soit une différence estimée des médianes de 2,2 mois. Le suivi médian de la SG est de 22,9 mois. L'estimation de la proportion de patients qui n'ont connu aucun événement au moment de repère de 12 mois est de 46 % pour le groupe du cabozantinib comparativement à 34 % pour celui du placebo. Le rapport des risques instantanés (ajusté en fonction des facteurs de stratification, de l'étiologie de la maladie, de la région géographique et de la présence d'une propagation extrahépatique de la maladie) statistiquement significatif ($P = 0,005$) est de 0,76 (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,63 à 0,92), ce qui laisse entendre que le risque de décès est plus faible dans le groupe du cabozantinib que dans celui du placebo. Le rapport des risques instantanés (RRI) non ajusté est de 0,77 (IC à 95 % de 0,64 à 0,93), $P = 0,0072$.

SSP : la durée médiane de la SSP est de 5,2 mois chez les patients recevant le cabozantinib comparativement à 1,9 mois chez ceux recevant le placebo. Le RRI (ajusté en fonction des facteurs de stratification, soit l'étiologie de la maladie, la région géographique et la présence d'une propagation extrahépatique de la maladie) pour la SSP est de 0,44 (IC à 95 % de 0,36 à 0,52).

Patients de l'essai CELESTIAL présentant une intolérance au sorafénib (analyse en sous-groupes à postériori) : à la demande de l'ACMTS, le promoteur a fourni une analyse à postériori de l'efficacité chez les patients recevant le cabozantinib, fondée sur la durée du traitement antérieur par le sorafénib, comme l'intolérance au sorafénib n'était pas prédéfinie dans l'essai. Pour démontrer l'efficacité du cabozantinib chez une population présentant potentiellement une intolérance au sorafénib, le promoteur a fourni la SG médiane des patients dont le traitement par le sorafénib a duré moins de trois mois. La SG médiane est de 8,9 mois pour le groupe du cabozantinib ($n = 89$) et de 6,9 mois pour celui du placebo ($n = 47$), le RRI étant de 0,72 (de 0,47 à 1,10). La SSP est de 3,8 mois pour le groupe du cabozantinib et de 1,8 mois pour celui du placebo, le RRI étant de 0,35 (de 0,23 à 0,52).

TRO : 18 patients (4 %) du groupe du cabozantinib ont obtenu une réponse partielle (RP) comme meilleure réponse globale comparativement à 1 patient (0,6 %) du groupe du placebo ($P = 0,0059$). Le taux de stabilité de la maladie du groupe du cabozantinib est supérieur à celui du groupe du placebo (60 % contre 33 %).

Résultats rapportés par les patients : aucune différence importante sur le plan clinique concernant la QV

Les patients remplissent le questionnaire EQ-5D-5L (EuroQoL à cinq dimensions et cinq niveaux) au début de l'essai, toutes les quatre semaines jusqu'à la semaine 25, puis toutes les huit semaines jusqu'à l'arrêt des évaluations radiographiques. En outre, une échelle visuelle analogue (EQ-EVA), sur laquelle les patients doivent évaluer leur état de santé entre 100 (« le meilleur état de santé que vous puissiez imaginer ») et 0 (« le pire état de santé que vous puissiez imaginer »), est utilisée. Une variation de l'ampleur de l'effet à partir du début de l'essai égale ou supérieure à 0,3 est considérée comme étant potentiellement importante sur le plan clinique, et la différence minimale importante établie dans la littérature se situe entre 0,06 et 0,8 pour l'indice EQ-5D-5L et à 7 pour l'EQ-EVA.

Plus de 85 % des patients de chaque groupe thérapeutique ont rempli le questionnaire EQ-5D-5L jusqu'à la semaine 33; par la suite, moins de 20 patients du groupe du placebo l'ont fait. La différence la plus importante entre les traitements survient à la semaine 5 en ce qui concerne la mobilité et les activités quotidiennes; les différences relatives à l'ampleur de l'effet favorisent le placebo, soit 0,51 pour le cabozantinib et 0,55 pour le placebo, indiquant une variation potentiellement importante sur le plan clinique par rapport au début de l'essai.

Au début de l'essai, les scores moyens de l'indice EQ-5D-5L sont de 0,792 pour le groupe du cabozantinib et de 0,855 pour le groupe du placebo. À la semaine 5, la variation de l'indice EQ-5D-5L depuis le début de l'essai est de $-0,117$ pour le groupe du cabozantinib et de $-0,019$ pour le groupe du placebo; le placebo est donc supérieur. Par la suite, la différence quant à la variation moyenne des valeurs de l'indice EQ-5D-5L depuis le début de l'essai n'est pas considérée comme étant importante sur le plan clinique ($< 0,06$) jusqu'à la semaine 25 (au-delà de la semaine 25, le groupe du placebo compte moins de 20 patients).

Au début de l'essai, les scores moyens de l'EQ-EVA sont semblables dans les deux groupes, soit 73,5 pour le groupe du cabozantinib et 76,1 pour le groupe du placebo. La différence quant à la variation moyenne des valeurs de l'EQ-EVA depuis le début de l'essai n'est pas considérée comme étant importante sur le plan clinique (< 7) jusqu'à la semaine 33 (au-delà de la semaine 33, le groupe du placebo compte moins de 20 patients).

Limites : courte durée de suivi de l'essai; diminution des fortes doses de cabozantinib à cause des effets toxiques; QV considérée comme une analyse exploratoire

Dans l'ensemble, CELESTIAL est un ECR contrôlé par placebo à double insu méthodologiquement rigoureux. L'interprétation des résultats doit tenir compte de certaines limites qui ont une incidence sur la validité externe ou interne. Cet essai comporte une période de suivi relativement courte. Par ailleurs, les patients recrutés forment un groupe précis présentant une fonction hépatique de classe A selon la classification de Child-Pugh et un indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1; le cabozantinib n'est donc pas étudié chez les patients dont la maladie est plus avancée ou l'indice fonctionnel est moins bon. De plus, l'essai ne compare pas le cabozantinib à des traitements de référence dignes d'intérêt (c.-à-d., aucune comparaison directe avec des médicaments de référence pertinents comme le régorafénib). Par conséquent, il n'y a aucune donnée comparative directe sur l'efficacité et l'innocuité (cabozantinib par rapport à des traitements de référence). On constate une diminution des fortes doses à cause des effets toxiques dans le groupe cabozantinib, la dose quotidienne médiane étant de 36 mg, qui est plus faible que la dose de départ de 60 mg. Bien que la qualité de vie liée à la santé (QVLS) soit prédéfinie dans le protocole, les résultats doivent être considérés comme étant de nature exploratoire, car l'analyse de la QVLS n'est pas prise en compte dans l'ajustement pour tenir compte des comparaisons multiples. Un risque de confusion est possible à cause des traitements ultérieurs; toutefois, l'ampleur et le sens de cet effet demeurent inconnus.

Innocuité : les EI de grade 3 ou 4 les plus fréquents chez au moins 10 % des patients sont l'érythrodysesthésie palmoplantaire et la fatigue

Deux réductions de doses (à raison de 20 mg chaque fois de cabozantinib ou de placebo) ont été permises au cours de l'essai CELESTIAL pour traiter un EI ou des effets toxiques ou empêcher leur aggravation. La durée médiane avant la première réduction de dose est de 38 jours et celle de la première interruption de dose est de 28 jours. Dans le groupe du cabozantinib, 57 % des patients ont connu une première réduction de dose à 40 mg à cause d'un EI, et cette proportion est de 13 % chez les patients du groupe du placebo; 33 % des patients du groupe du cabozantinib et 3,0 % de ceux du groupe du placebo ont connu une deuxième réduction de dose à 20 mg à cause d'un EI; 38 % des patients ont reçu 60 mg comme dose la plus faible, 29 % ont reçu 40 mg et 33 % ont reçu 20 mg. La dose quotidienne moyenne médiane du groupe du cabozantinib est de 35,8 mg, tandis qu'elle est de 58,9 mg pour le groupe du placebo.

Chez la population évaluée sur le plan de l'innocuité, 704 patients ont reçu un traitement à l'étude, soit 467 dans le groupe du cabozantinib et 237 dans celui du placebo. La majorité des patients de l'essai ont subi un EI (tous grades confondus), soit 99 % (n = 460) des patients du groupe du cabozantinib et 92 % (n = 219) des patients du groupe du placebo. Le taux d'abandon du traitement pour cause d'EI liés au traitement est de 16 % (n = 76) pour le groupe du cabozantinib et de 3 % (n = 7) pour celui du placebo. Les EI, tous grades confondus, survenus chez au moins 10 % des patients sont plus nombreux dans le groupe du cabozantinib que dans celui du placebo. Les EI courants (au moins 10 %) ayant le plus souvent entraîné l'abandon du traitement chez les patients du groupe du cabozantinib sont l'érythrodysesthésie palmoplantaire (n = 11; 2,4 %), la fatigue (n = 7; 1,5 %), la perte d'appétit (n = 5; 1,1 %), la diarrhée (n = 5; 1,1 %) et la nausée (n = 5; 1,1 %). Environ 82 patients (18 %) du groupe du cabozantinib et 14 (5,9 %) du groupe du placebo ont connu des EI graves liés au traitement. Le nombre d'EI de grade 3 ou 4 est plus élevé dans le groupe du cabozantinib que dans celui du placebo, soit 316 (68 %) contre 86 (36 %). Les EI graves sont également plus fréquents dans le groupe du cabozantinib (50 % contre 37 %). Il en va de même pour les EI graves liés au traitement (18 % contre 5,9 %).

Les décès sont un peu moins fréquents dans le groupe du cabozantinib (n = 317; 67 %) que dans celui du placebo (n = 167; 70 %) dans la population en intention de traiter.

Renseignements sur les comparateurs : CTI entre le cabozantinib et le régorafénib

Le GCP a jugé que le régorafénib serait un comparateur pertinent et signifié son intérêt à recevoir des données qui comparent ce médicament au cabozantinib. Le promoteur a présenté une comparaison indirecte ajustée par appariement (CIAA) pour estimer l'efficacité et l'innocuité du cabozantinib par rapport à celles du régorafénib pour mieux définir le modèle du rapport coût/efficacité. La population de la CIAA n'est pas représentative de l'ensemble de la population visée par le remboursement, à savoir l'adulte atteint d'un carcinome hépatocellulaire ayant déjà reçu un traitement antérieur. La population de la CIAA ne comprend pas l'ensemble de la population de l'essai CELESTIAL; plus particulièrement, elle exclut les patients qui ont déjà reçu plus de deux traitements antérieurs autres que par le sorafénib, ou les patients en contexte de troisième intention. En outre, comme l'intolérance au sorafénib n'est pas précisée à l'avance dans l'essai CELESTIAL, l'information sur cette population est incertaine. La CIAA évalue la population en contexte de deuxième intention, après un traitement par le sorafénib. Dans son évaluation, l'équipe d'examen remarque l'absence de comparaisons statistiques entre les estimations de la SG et de la SSP médianes et, par conséquent, déconseille tout énoncé sur l'efficacité comparative des deux médicaments. La CIAA n'a pas de comparateur commun relatif à la SG et à la SSP médianes. Cette démarche part du principe que tous les modificateurs de l'effet thérapeutique et la variable du pronostic sont pris en compte.

En outre, il manque de l'information pour comprendre quelles sont les différences méthodologiques qui ne sont pas prises en compte et qui demeurent des sources potentielles de biais dans la CIAA. D'autres critères d'évaluation importants établis comme la QVLS, le TRO, les événements indésirables graves (EIG) et les abandons pour cause d'effets indésirables (ACEI) ne sont pas évalués dans cette CIAA. L'hypothèse des risques proportionnels n'est pas satisfaite; par conséquent, on ne peut présumer que les rapports des risques instantanés sont constants. Compte tenu de ces limites, les résultats de cette CIAA doivent être interprétés avec prudence. Il faut un ECR qui compare le cabozantinib au régorafénib (chez la même population) pour déterminer l'efficacité comparative du cabozantinib et du régorafénib.

Besoin et fardeau de la maladie : survie de courte durée et besoin d'options thérapeutiques supplémentaires en deuxième intention

On estime qu'environ 3 000 nouveaux cas de CHC auront été diagnostiqués au Canada en 2019 et que le taux de SG après cinq ans sera de 19 %. L'objectif thérapeutique chez le patient atteint d'un CHC qui a reçu un traitement antérieur est d'ordre palliatif. La survie médiane en l'absence de traitement dans ce contexte est inférieure à huit mois et la SSP du patient prenant des ITK multicibles en traitement de deuxième intention est d'environ trois mois. Par conséquent, la QV et les effets toxiques sont d'une importance capitale. Le régorafénib est un traitement de deuxième intention offert aux patients atteints d'un CHC qui ont toléré le traitement par le sorafénib. Les options thérapeutiques de deuxième intention n'ont pas encore fait l'objet de comparaisons directes dans des essais de phase III suffisamment puissants.

Commentaires de cliniciens inscrits : options thérapeutiques limitées et besoin à combler

Des commentaires fournis conjointement par deux cliniciens d'Action Cancer Ontario et des commentaires fournis conjointement par un groupe de six cliniciens ont été présentés dans le cadre du présent examen sur le cabozantinib dans le traitement du CHC chez les patients ayant déjà été traités par le sorafénib. Sur la base des résultats de l'essai CELESTIAL, tous les cliniciens sont d'avis que le cabozantinib constitue un traitement efficace chez les patients atteints d'un CHC avancé ayant déjà été traités par le sorafénib. Il est démontré que le cabozantinib confère un bénéfice sur le plan de la survie plus grand que celui du régorafénib ainsi qu'une SSP significativement plus longue et un profil d'effets indésirables comparables à d'autres ITK utilisés dans le contexte du CHC, comme le régorafénib et le sorafénib. Des séquences d'administration de traitements ont été présentées par chacun des groupes de cliniciens, fondées sur les données actuellement disponibles et l'opinion clinique. Dans l'ensemble, les cliniciens en arrivent à la conclusion que le cabozantinib est un nouveau traitement très efficace qui peut combler un besoin actuel important chez les patients atteints d'un CHC. Il importe de souligner qu'au moment de la réception des premiers commentaires concernant le cabozantinib, le régorafénib était en cours de négociation de prix; toutefois, depuis le mois de novembre 2019, le remboursement du régorafénib est offert dans certaines provinces.

Valeurs et attentes des patients

Expérience des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire : pronostic sombre et options thérapeutiques limitées

Les observations des patients proviennent de la Fondation canadienne du foie (FCF). Elle a fourni les points de vue de 45 patients atteints d'un cancer du foie, de même que de l'information provenant d'une enquête mondiale menée en 2016 qui compte 256 répondants, dont aucun n'avait été traité par le cabozantinib. La FCF souligne que le pronostic du CHC est généralement sombre, car il est souvent diagnostiqué à un stade avancé, soit lorsqu'il a déjà progressé considérablement, ce qui limite les options thérapeutiques. À l'heure actuelle, le traitement de référence de première intention du CHC est le sorafénib, qui est associé à une QV médiocre en raison de ses effets secondaires importants. De plus, le lenvatinib est un nouveau traitement systémique approuvé au Canada, mais il n'est pas encore accessible au remboursement dans toutes les provinces; par conséquent, le patient qui est en mesure d'avoir accès au lenvatinib doit le payer de sa poche. Le régorafénib est une option thérapeutique de deuxième intention pour les patients qui ont été traités par le sorafénib; toutefois, il n'est remboursé que dans certaines provinces canadiennes. L'un des thèmes récurrents des observations des patients est le manque d'accès aux traitements au Canada. La FCF en arrive à la conclusion qu'en raison du pronostic sombre de la maladie et des options thérapeutiques limitées, de nouvelles options thérapeutiques sont nécessaires.

La FCF souligne la difficulté de traiter le CHC, car il résulte généralement d'une maladie hépatique sous-jacente préexistante et évolutive. Le patient peut déjà subir les effets d'une atteinte de la fonction hépatique, comme la cirrhose, l'encéphalopathie hépatique, les douleurs abdominales et l'œdème. Le traitement dépend du stade et de la vitesse de croissance de la tumeur, de même que de la santé générale du foie. En général, la probabilité d'une guérison diminue à mesure que la taille de la tumeur augmente. Dans l'enquête mondiale, environ 80 % des répondants (205 sur 256) ayant reçu un traitement par le sorafénib étaient plus susceptibles d'évaluer leur QV comme étant médiocre. Chez les patients qui ont été traités par le sorafénib, la seule option thérapeutique de deuxième intention est le régorafénib qui comporte également des effets secondaires importants comme le

syndrome main-pied, la fatigue, la diarrhée et l'hypertension; toutefois, selon la FCF, la plupart de ces effets secondaires peuvent être maîtrisés par la modification de la dose du médicament. Elle ajoute que, bien que le régorafénib ne guérisse pas la maladie, il comble le besoin actuel d'un autre traitement de deuxième intention contre le CHC en soins palliatifs.

Valeurs, expérience ou attentes des patients par rapport au traitement : prolongation de la survie et maîtrise des symptômes et des effets secondaires

Les commentaires des patients transmis par la FCF ne proviennent pas de personnes ayant déjà reçu le cabozantinib. Cependant, lorsqu'il est question d'un traitement, la prolongation de la survie et la maîtrise des symptômes et des effets secondaires sont importants aux yeux des patients, car le CHC a des répercussions importantes sur leur QV. Des patients ont exprimé le désir d'être suffisamment autonome pour pouvoir poursuivre leurs activités quotidiennes. En particulier, un patient et un aidant espèrent qu'un nouveau traitement pourrait atténuer le symptôme de l'ascite, pour améliorer les mouvements et soulager d'autres complications connexes.

ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

Le cabozantinib est offert sous forme de comprimés de 20 mg, de 40 mg et de 60 mg. Le coût d'un emballage de 30 comprimés de cabozantinib, quelle que soit la teneur, est de 8 800 \$. À la posologie fixe recommandée de 60 mg par jour, le cabozantinib coûte 8 213 \$ par cycle de 28 jours. Conformément au modèle pharmacoeconomique présenté par le promoteur, le coût par jour du cabozantinib est de 250,80 \$ et fondé sur une modification d'interruption de la dose. Sans cette modification, le coût du cabozantinib est de 293 \$ par jour.

Le promoteur a fourni un modèle à survie partitionnée comprenant trois états de santé pour évaluer le rapport coût/efficacité du cabozantinib chez les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire avancé qui ont déjà reçu un traitement par le sorafénib. Le modèle soumis évalue deux populations de patients, à savoir les patients qui ont déjà été traités seulement par le sorafénib (sous-groupe de l'essai CELESTIAL), chez qui on compare le cabozantinib couplé au TSO par rapport au TSO, et le cabozantinib couplé au TSO par rapport au régorafénib couplé au TSO, et les patients en traitement de deuxième et de troisième intention (tous les patients de l'essai CELESTIAL), chez qui on compare le cabozantinib couplé au TSO et le TSO seul. Les données cliniques du modèle reposent sur deux principales sources. En ce qui concerne les comparaisons entre le cabozantinib et le TSO, les intrants cliniques reposent sur l'essai CELESTIAL. En ce qui concerne les comparaisons entre le cabozantinib et le régorafénib, une CIAA a été utilisée pour recueillir les données cliniques de la population de patients qui n'a reçu que le sorafénib comme traitement antérieur.

En ce qui concerne la comparaison entre le cabozantinib couplé au TSO et le TSO seul, la meilleure estimation du groupe d'orientation économique (GOE) du coût différentiel par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) varie entre 285 931 \$ et 428 706 \$. En ce qui a trait à la comparaison entre le cabozantinib couplé au TSO et le régorafénib couplé au TSO, la meilleure estimation du GOE du coût différentiel par AVAQ varie entre 250 053 \$ et 320 500 \$. En ce qui concerne la population du traitement de deuxième et de troisième intention, qui comprend tous les patients de l'essai CELESTIAL et compare le cabozantinib couplé au TSO au placebo couplé au TSO, la meilleure estimation du GOE du coût différentiel par AVAQ varie entre 302 298 \$ et 442 810 \$.

La structure générale et la plupart des hypothèses du modèle sont jugées appropriées. En ce qui concerne le meilleur scénario de référence, le GOE utilise pour sa nouvelle analyse le modèle de la SG choisi par le promoteur (modèle log-logistique). Toutefois, dans le pire scénario de référence, le modèle gamma est utilisé pour les comparaisons entre le cabozantinib couplé au TSO et le placebo couplé au TSO. Voici les principaux aspects qui, de l'avis de l'ACMTS, limitent la portée de l'évaluation économique du promoteur :

- L'une des limites importantes de l'analyse du rapport coût/efficacité entre le cabozantinib et le régorafénib est le recours à une comparaison indirecte pour calculer les estimations de la SG et de la SSP. La CIAA utilise les données à l'échelle des patients tirées de l'essai CELESTIAL pour les patients qui reçoivent un traitement de deuxième intention après le sorafénib pour le groupe du cabozantinib, et les données publiées de l'essai RESORCE pour le groupe du régorafénib. Cette situation entraîne une grande incertitude quant aux résultats du rapport coût/efficacité différentiel pour la comparaison entre le régorafénib et le cabozantinib chez la population ayant déjà été traitée seulement par le sorafénib.
- En ce qui concerne la comparaison du cabozantinib couplé au TSO avec le placebo couplé au TSO et le régorafénib couplé au TSO, quelques hypothèses favorisant le cabozantinib influencent l'estimation des coûts différentiels par rapport au TSO et au cabozantinib. Ces hypothèses sont l'application d'une baisse estimée du coût du cabozantinib de 14,5 % pour tenir compte de l'interruption de dose et l'ajustement des coûts du médicament pour présumer qu'un arrêt de médicaments survient au milieu de chaque cycle mensuel. Aucun ajustement n'a été apporté dans le cas du régorafénib, décision que le promoteur justifie par le fait que l'on présume que les interruptions de doses se produisent durant la semaine d'arrêt du régorafénib à chaque cycle de quatre semaines. Le GOC ne souscrit pas à l'hypothèse selon laquelle l'interruption de dose ne concernerait que le groupe du

cabozantinib ou qu'il est approprié d'appliquer la baisse de 14,5 % au coût d'acquisition, car cela biaiserait les résultats à l'avantage du cabozantinib.

- La population traitée seulement par le sorafénib n'est pas représentative de l'ensemble de la population visée par la demande de remboursement. Il n'est pas évident de savoir si les patients intolérants au sorafénib sont inclus ou non, l'essai ne précisant pas l'intolérance à ce médicament. En outre, les patients traités en troisième intention ne sont pas inclus.

Le GOE a apporté les modifications suivantes pour tenir compte des limites du modèle du promoteur : réduction de l'horizon temporel de dix ans à cinq ans, élimination de l'ajustement du promoteur pour la correction mensuelle à la moitié du cycle apportée au coût d'acquisition du médicament, utilisation d'un autre modèle (gamma généralisé) pour la courbe de la SG utilisée dans les comparaisons entre le cabozantinib et le régorafénib et prise en compte d'une perte de médicaments en présumant que 62 % des patients subiraient une telle perte, si l'on se fie aux données de l'essai CELESTIAL où 62 % des patients ont subi une interruption de dose au cours du traitement par le cabozantinib.

FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : hypothèses incertaines relatives aux parts de marché

Les facteurs qui influencent le plus l'impact budgétaire sont le nombre de patients qui recevraient le cabozantinib ou les comparateurs, la part de marché du cabozantinib et des comparateurs et les coûts d'acquisition des médicaments évalués dans l'AIB. Dans l'analyse du scénario de référence, le promoteur a appliqué la durée médiane du traitement par le cabozantinib provenant de l'essai CELESTIAL et la durée médiane du traitement par le régorafénib provenant de l'essai RESORCE pour calculer les coûts budgétaires des médicaments. Selon le GOE, il serait plus approprié d'utiliser la durée moyenne du traitement pour calculer les coûts des médicaments, car cela représente mieux la distribution complète des coûts des médicaments qui seront supportés dans l'avenir. En outre, la part de marché du cabozantinib du promoteur à l'année trois est faible; toutefois, si le nombre de patients admissibles et la part de marché augmentent, il en ira de même pour l'impact budgétaire.

Des questions ayant trait aux traitements financés, aux patients admissibles, à la mise en œuvre et à la séquence d'administration et à la priorité des traitements sont abordées à l'annexe 1.

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

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 Michael Crump, oncologue	D ^r Christopher Longo, économiste de la santé
D ^r Winson Cheung, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D ^r Avram Denburg, oncologue pédiatre	D ^{re} Marianne Taylor, oncologue
	D ^{re} W. Dominika Wranik, économiste de la santé

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

- Le D^r Avram Denburg, qui n'était pas présent à la réunion.
- Le D^r Christopher Longo, qui n'était pas présent à la discussion ni aux délibérations sur cet examen.
- La D^{re} Maureen Trudeau, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de présidente du Comité.

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 divulguer les conflits d'intérêts au fur et à mesure. En ce qui concerne l'examen du cabozantinib (Cabometyx) dans le traitement du CHC, aucun membre n'est en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu et, conformément aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts, aucun d'entre eux n'a été exclu 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 patients, 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).

ANNEXE 1 : RÉPONSES DU CEEP AUX QUESTIONS DU GCP SUR LA MISE EN ŒUVRE

Question du GCP	Recommandation du CEEP
<p>Traitements financés à l'heure actuelle</p> <ul style="list-style-type: none"> Le sorafénib est le traitement de référence de première intention du CHC métastatique et l'ensemble des provinces le remboursent. Récemment, le lenvatinib a reçu une recommandation favorable conditionnelle de remboursement dans le traitement de première intention du CHC inopérable chez l'adulte. Depuis le 1^{er} février 2020, il est à l'étude dans toutes les provinces. Le régorafénib a reçu une recommandation favorable conditionnelle dans le traitement du CHC après la prise de sorafénib et certaines provinces le remboursent. Existe-t-il des données qui comparent le cabozantinib au régorafénib? Le comparateur dans l'essai CELESTIAL est le TSO. Il s'agit d'un comparateur pertinent. 	<ul style="list-style-type: none"> Le lenvatinib est offert au Canada dans le traitement de première intention du CHC et actuellement à l'étude dans les provinces en vue d'un remboursement. Le CEEP est d'accord avec le GOC pour dire qu'à l'heure actuelle, rien de probant n'indique que l'efficacité des traitements de deuxième intention contre le CHC serait influencée par le traitement de première intention pour des médicaments ayant un mécanisme d'action assez similaire (p. ex., sorafénib et lenvatinib). Il n'y a pas de comparaison statistique entre les estimations de la SG et de la SSP médianes du cabozantinib et du régorafénib et, de ce fait, l'efficacité comparative de ces deux médicaments est incertaine.
<p>Population de patients admissibles</p> <ul style="list-style-type: none"> Quelle est la population de patients admissibles? <ul style="list-style-type: none"> Le sorafénib est remboursé chez les patients atteints d'un CHC avancé ne se prêtant pas à un traitement local et qui présentent un indice fonctionnel ECOG de 2 ou moins et une fonction hépatique de classe A selon la classification de Child-Pugh. La demande de remboursement du promoteur ne précise pas de classe de Child-Pugh, et l'essai CELESTIAL a recruté des patients présentant un indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1 et une fonction hépatique de classe A selon la classification de Child-Pugh. Cet essai comprend des patients déjà atteints de l'hépatite B ou C (VHB et VHC). Ces patients seraient-ils admissibles au traitement par le cabozantinib? Les patients de l'essai CELESTIAL ont reçu un traitement antérieur par le sorafénib. Les patients qui ont reçu un traitement de première intention différent (p. ex., lenvatinib) ou qui présentent une intolérance au sorafénib sont-ils admissibles au cabozantinib? Il existe un risque potentiel d'extension d'indication chez les patients qui n'ont pas reçu de traitement antérieur (traitement de première intention), notamment chez ceux qui présentent une intolérance au sorafénib en contexte de première intention, de même que ceux exclus de l'essai (p. ex., les patients présentant une fonction hépatique de classe B selon la classification de Child-Pugh et un indice fonctionnel mauvais). 	<ul style="list-style-type: none"> Le CEEP est d'accord avec le GOC pour dire que seulement les patients présentant un indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1 devraient être admissibles au traitement par le cabozantinib, comme c'est le cas dans l'essai CELESTIAL, surtout en raison de préoccupations associées aux effets toxiques du traitement, par exemple la fatigue, chez les patients dont l'indice fonctionnel est mauvais. Le CEEP partage l'avis des cliniciens inscrits, qui soutiennent qu'il faut mener des études continues chez les patients dont l'indice fonctionnel ECOG est mauvais. Le CEEP partage l'avis du GOC selon lequel seulement les patients présentant une fonction hépatique de classe A selon la classification de Child-Pugh devraient être admissibles, car les patients de classe B sont exclus de l'essai. Il est d'accord avec les cliniciens inscrits pour dire que d'autres essais sont nécessaires pour déterminer l'innocuité et l'efficacité des traitements offerts aux patients atteints d'un CHC dont la fonction hépatique est altérée. Le CEEP est d'accord avec le GOC pour dire que les patients ont été stratifiés selon des facteurs étiologiques (VHB avec ou sans VHC, VHC sans VHB). Le GOC est d'avis que l'analyse en sous-groupes de la SSP appuie l'utilisation du cabozantinib chez les patients atteints aussi bien de l'hépatite B que de l'hépatite C. Le CEEP, à l'instar du GOC et des cliniciens inscrits, convient que les résultats de l'essai CELESTIAL sont généralisables aux patients qui présentent une intolérance au sorafénib (bien que l'essai n'accepte que les patients dont la maladie a progressé après un traitement antérieur) ou dont la maladie a progressé au début du traitement par le sorafénib, car ces patients ne sont pas expressément exclus. Toutefois, les patients qui présentent une intolérance au sorafénib passeraient probablement au lenvatinib en contexte de première intention.

Question du GCP	Recommandation du CEEP
<p>Mise en œuvre</p> <ul style="list-style-type: none"> • Quelle est l'intensité de dose et à quelle fréquence y a-t-il des modifications de la dose? • Quelle est la durée du traitement et quels sont les critères d'abandon du traitement, car le traitement par le cabozantinib est recommandé « jusqu'à ce que le patient n'en retire plus de bénéfice clinique ou manifeste des effets toxiques inacceptables »? • Le cabozantinib est un médicament oral qui peut être administré plus facilement qu'un traitement par voie intraveineuse que ce soit en milieu rural ou urbain, car le patient peut prendre son médicament chez lui, ne nécessitant ainsi aucun temps d'occupation au fauteuil. Le GCP souligne que l'administration par voie orale facilite la mise en œuvre. • Toutefois, dans certaines provinces et certains territoires, les modalités de remboursement des médicaments par voie orale ne sont pas les mêmes que celles qui s'appliquent aux anticancéreux par voie intraveineuse. Cette situation peut limiter l'accessibilité du traitement aux patients de ces provinces et territoires, car ils devraient d'abord présenter une demande à leur régime d'assurance médicaments, et comme ces régimes peuvent être associés à des quoteparts et à des franchises, cela imposerait une charge financière aux patients et à leur famille. 	<ul style="list-style-type: none"> • Deux réductions de doses (à raison de 20 mg chaque fois de cabozantinib ou de placebo) ont été permises au cours de l'essai CELESTIAL pour traiter un EI ou des effets toxiques ou empêcher leur aggravation. • Une forte proportion de patients dans les deux groupes a poursuivi le traitement à l'insu après la progression radiologique de la maladie (32 % dans le groupe du cabozantinib et 49 % dans celui du placebo). Dans l'essai CELESTIAL, le traitement à l'insu pourrait se poursuivre après la progression radiologique de la maladie jusqu'à ce que le patient n'en retire plus de bénéfice clinique. • Le CEEP est conscient que, comme le souligne le GCP, dans certaines provinces et certains territoires, les modalités de remboursement des médicaments par voie orale ne sont pas les mêmes que celles qui s'appliquent aux anticancéreux par voie intraveineuse. Cette situation peut limiter l'accessibilité du traitement aux patients de ces provinces et territoires, car ils devraient d'abord présenter une demande à leur régime d'assurance médicaments, et comme ces régimes peuvent être associés à des quoteparts et à des franchises, cela imposerait une charge financière aux patients et à leur famille.
<p>Ordre et priorité des traitements</p> <ul style="list-style-type: none"> • Certains patients chez qui le traitement par le sorafénib a échoué peuvent recevoir un traitement par le régorafénib. Qu'en est-il de l'utilisation du cabozantinib en troisième intention après le régorafénib administré en deuxième intention? • Existe-t-il de l'information pour éclairer la séquence d'administration du cabozantinib et du régorafénib chez les patients dont le traitement de première intention par le sorafénib a échoué? • Peut-on utiliser le cabozantinib en deuxième intention après le lenvatinib administré en première intention? 	<ul style="list-style-type: none"> • Le CEEP est d'accord sur le fait qu'aucune donnée probante n'appuie la prise du cabozantinib en troisième intention après un traitement par le régorafénib. • À l'heure actuelle, aucune donnée probante n'appuie la prise du régorafénib en troisième intention après le traitement par le cabozantinib. La séquence optimale d'administration des ITK dans le traitement du CHC demeure incon nue puisque la situation évolue constamment.

CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS; CHC = carcinome hépatocellulaire; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; GCP = Groupe consultatif provincial; GOC = groupe d'orientation clinique; ITK = inhibiteur de la tyrosine kinase; TSO = traitement symptomatique optimal; VHB = virus de l'hépatite B, VHC = virus de l'hépatite C.