

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Lenvatinib (Lenvima) combiné au pembrolizumab (Keytruda)

Indication : Dans le traitement de l'adénocarcinome à cellules rénales avancé (ne se prêtant pas à l'intervention chirurgicale ni à la radiothérapie à visée curative) ou métastatique chez l'adulte n'ayant jamais reçu de traitement général de la forme métastatique.

Promoteur : Eisai

Recommandation : Rembourser sous réserve de conditions.

ISSN : 2563-6596

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge chez un patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document est autorisée à des fins non commerciales seulement pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

L'ACMTS : L'ACMTS est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Lenvima en combinaison avec Keytruda?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Lenvima en combinaison avec Keytruda dans le traitement de l'adénocarcinome à cellules rénales avancé ou métastatique chez l'adulte n'ayant jamais reçu de traitement général de la forme métastatique, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Lenvima en combinaison avec Keytruda ne doit être remboursé que dans le traitement de l'adénocarcinome à cellules rénales avancé (incurable par chirurgie ou radiothérapie) ou métastatique (propagé à d'autres organes) chez le patient âgé de 18 ans ou plus n'ayant jamais reçu de traitement général de la forme avancée de la maladie.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Lenvima en combinaison avec Keytruda ne doit être remboursé que s'il est prescrit sous supervision en consultation externe dans une clinique d'oncologie ou dans un établissement ayant une expertise dans l'administration de traitements à action générale. Lenvima en combinaison avec Keytruda ne doit être remboursé que s'il est prescrit en traitement combiné et si son coût est réduit.

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

Les données probantes d'un essai clinique montrent que Lenvima en combinaison avec Keytruda entraîne un ralentissement de la propagation du cancer et une prolongation de la survie chez les personnes atteintes d'un adénocarcinome à cellules rénales avancé ou métastatique.

D'après l'évaluation par l'ACMTS des données économiques sur la santé, Lenvima en combinaison avec Keytruda ne représente pas une bonne valeur pour le système de soins de santé au prix courant accessible au public. Sur une période de trois ans, on s'attend à ce que ce traitement fasse augmenter les coûts des médicaments pour les régimes publics de plus de 40 000 000 \$. Par conséquent, afin que Lenvima en combinaison avec Keytruda soit rentable comparativement à l'axitinib combiné au pembrolizumab à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ), une réduction du prix de 56 % de Lenvima est nécessaire.

Autres renseignements

Qu'est-ce que l'adénocarcinome à cellules rénales?

L'adénocarcinome à cellules rénales est un cancer qui prend forme dans la paroi des tubules rénaux, dont la principale fonction est de filtrer et de nettoyer le sang afin d'éliminer les substances indésirables. Chez les personnes atteintes de la forme avancée ou métastatique, le cancer s'est propagé à d'autres organes ou parties de l'organisme, comme les os, les glandes surrénales, le cerveau et le foie.

Besoins non comblés en contexte d'adénocarcinome à cellules rénales

Les patients atteints d'un adénocarcinome à cellules rénales avancé ont besoin d'autres options de traitements ayant un profil de toxicité différent ou meilleur et améliorant l'état de santé.

Combien coute Lenvima?

Le cout total d'un cycle de traitement de 21 jours par Lenvima en combinaison avec Keytruda est estimé à 12 484 \$ ou 216 978 \$ annuellement, si le patient suit le traitement pendant une année entière.

Recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA (CEEP) de l'ACMTS recommande le remboursement du lenvatinib (LEN) combiné au pembrolizumab (PEM) dans le traitement de l'adénocarcinome à cellules rénales avancé (ne se prêtant pas à l'intervention chirurgicale ni à la radiothérapie à visée curative) ou métastatique chez l'adulte n'ayant jamais reçu de traitement général de la forme métastatique, seulement si les conditions énumérées au tableau 1 sont respectées.

Justification

Un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire, à groupes parallèles et mené en mode ouvert (CLEAR, N = 712) montre que le traitement par le LEN-PEM procure un bénéfice clinique additionnel comparativement au sunitinib (SUN) chez les patients atteints d'un adénocarcinome à cellules rénales avancé ou métastatique de tous les groupes de risque de l'International mRCC Database Consortium (IMDC) et n'ayant pas reçu de traitement de première intention antérieur. L'essai CLEAR montre une amélioration statistiquement significative et cliniquement importante de la survie sans progression (SSP) avec le LEN-PEM comparativement au SUN (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,39; IC à 95 % de 0,32 à 0,49; $p < 0,0001$). Le traitement par le LEN-PEM montre aussi une amélioration statistiquement significative et cliniquement importante de la survie globale (SG), soit un RRI de 0,66 (IC à 95 % de 0,49 à 0,88; $P = 0,0049$), bien que ces résultats soient quelque peu incertains en raison de l'immaturation des données. Les patients traités par le LEN-PEM semblent avoir un meilleur maintien de la qualité de vie liée à la santé (QVLS) et des symptômes moins graves que ceux traités par le SUN, bien que le CEEP ne soit pas en mesure de tirer de conclusions définitives en raison de l'absence de test statistique officiel. Le profil d'innocuité du LEN-PEM est gérable, bien que plus lourd que celui du SUN. Des données probantes limitées provenant de comparaisons de traitements indirectes (CTI) laissent croire que le LEN-PEM procure des bénéfices sur le plan de la SSP plus grands que les autres traitements combinés, comme l'axitinib (AXI) combiné au PEM, ou l'ipilimumab combiné au nivolumab.

Les patients ciblent les besoins suivants : la réduction ou la maîtrise de la maladie, l'amélioration de la survie en cas de maladie avancée, la réduction des symptômes liés au cancer, l'amélioration de la QVLS et l'évitement des effets secondaires nocifs. En tenant compte de la totalité des données probantes, le CEEP conclut que le LEN-PEM répond à certains des besoins ciblés par les patients en retardant la progression de la maladie, en améliorant possiblement la SG et en maintenant ou en améliorant possiblement la QVLS. Le LEN-PEM présente aussi un profil de toxicité différent des autres traitements, ce qui peut répondre à un besoin non comblé chez les patients qui ne tolèrent pas les autres médicaments.

En utilisant le prix soumis par le promoteur pour le LEN et les prix courants accessibles au public pour tous les autres coûts des médicaments, le traitement par le LEN-PEM est associé à des coûts plus élevés pour le système de soins de santé que l'AXI-PEM tout en ayant une efficacité semblable. Ainsi, le LEN-PEM ne devrait pas coûter plus cher que le schéma le moins dispendieux combinant une immunothérapie et un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) dans le traitement de l'adénocarcinome à cellules rénales avancé ou métastatique chez l'adulte n'ayant jamais reçu de traitement général de la forme métastatique.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Amorce du traitement		
1. Le traitement par le LEN-PEM est seulement remboursé dans le traitement de l'adénocarcinome à cellules rénales avancé (ne se prêtant pas à l'intervention chirurgicale ni à la radiothérapie à visée curative) chez l'adulte (18 ans ou plus) n'ayant jamais reçu de traitement général de la forme avancée.	Les données probantes de l'essai CLEAR montrent un bénéfice clinique chez les patients qui présentent ces caractéristiques.	Les patients ayant la forme histologique à cellules non claires peuvent être traités de la même manière que ceux ayant la forme histologique à cellules claires puisqu'il n'y a pas d'options de traitements standards pour la première forme.
2. Les patients présentent un bon indice fonctionnel.	Les patients ayant un IFK de $\geq 70\%$ sont admis à l'essai CLEAR.	Le traitement des patients ayant un IFK $< 70\%$ peut se faire à la discrétion du clinicien traitant.
3. Les patients ne correspondent pas à l'un des cas de figure suivants : 3.1. des métastases au SNC actives; 3.2. une maladie auto-immune active.	L'essai CLEAR exclut les patients ayant des métastases au SNC actives et une maladie auto-immune. Il n'y a pas de données probantes selon lesquelles ces patients tireraient profit du traitement par le LEN-PEM.	Les patients ayant des métastases au SCN traitées ou stables devraient être admissibles au traitement. Le traitement des patients ayant une maladie auto-immune peut se faire à la discrétion du médecin traitant.
Arrêt du traitement		
4. L'arrêt du traitement est fondé sur une combinaison de progression clinique ou radiologique de la maladie et d'évènements indésirables importants potentiellement liés au LEN-PEM.	Conformément à la pratique clinique, les patients de l'essai CLEAR ont arrêté le traitement en cas de progression de la maladie ou d'effets toxiques inacceptables.	—
5. Le PEM est remboursé pour un maximum de 35 cycles (pour la posologie de 200 mg) ou de 18 cycles (pour la posologie de 400 mg), ou de 2 ans, selon l'option la plus longue. Le LEN peut être poursuivi au-delà de cette période.	Les patients de l'essai CLEAR sont traités par le PEM pour un maximum de 35 cycles.	À la discrétion du médecin traitant, il serait raisonnable d'administrer à nouveau le PEM (jusqu'à 17 administrations additionnelles de 200 mg), avec ou sans le LEN, aux patients ayant arrêté le PEM au moment de la rechute seulement si le traitement est arrêté avant la progression de la maladie ou si cette dernière est survenue durant une pause thérapeutique.

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Prescription		
6. Le LEN-PEM est prescrit en consultation externe dans une clinique d'oncologie; le traitement est supervisé ou administré dans un établissement ayant une expertise dans l'administration de traitements à action générale.	Cette condition vise à ce que le traitement soit prescrit seulement aux patients chez qui il est approprié et à ce que les effets indésirables soient pris en charge rapidement de façon optimale.	Le PEM peut être administré à une dose de 400 mg par voie intraveineuse toutes les 6 semaines plutôt que de 200 mg toutes les 3 semaines. Il peut être administré en fonction du poids à une dose de 2 mg/kg jusqu'à 200 mg toutes les 3 semaines ou de 4 mg/kg jusqu'à 400 mg toutes les 6 semaines.
7. Le LEN-PEM est seulement remboursé lorsqu'il est administré en traitement combiné.	Aucune donnée probante n'appuie l'efficacité et l'innocuité du LEN-PEM lorsqu'utilisé en combinaison avec d'autres médicaments anticancéreux, ou lorsque l'une des composantes est d'abord utilisée en monothérapie.	Comme il est mentionné dans la condition de remboursement 5, le LEN peut être poursuivi en monothérapie après les 35 cycles de PEM.
Prix		
8. Le prix du LEN-PEM est négocié afin qu'il n'excède pas le cout du traitement pour le régime d'assurance médicaments du schéma combinant l'immunothérapie et l'ITK le moins dispendieux dans le traitement de l'adénocarcinome à cellules rénales avancé ou métastatique chez l'adulte n'ayant jamais reçu de traitement général de la forme métastatique, sans égard au statut de risque de l'IMDC.	<p>Il n'y a pas suffisamment de données probantes pour justifier un prix plus élevé pour le LEN-PEM que pour le schéma combinant l'immunothérapie et l'ITK le moins dispendieux dans le traitement de l'adénocarcinome à cellules rénales avancé ou métastatique chez l'adulte n'ayant jamais reçu de traitement général de la forme métastatique, sans égard au statut de risque de l'IMDC.</p> <p>Des données probantes limitées issues de comparaisons de traitements indirectes donnent à penser que le LEN-PEM procure des bénéfices de SSP semblables à ceux de l'AXI-PEM ou potentiellement meilleurs. La MAR n'évoque pas de bénéfice de SG pour le LEN-PEM comparativement à l'AXI-PEM.</p>	—
Faisabilité de l'adoption		
9. La faisabilité de l'adoption du LEN-PEM est abordée.	Au prix soumis, on s'attend à ce que l'impact budgétaire du LEN-PEM soit supérieur à 40 000 000 \$ à l'année 3.	—

AXI = axitinib; IFK = indice fonctionnel de Karnofsky; IMDC = International Metastatic RCC Database Consortium; ITK = inhibiteur de tyrosine kinase; LEN = lenvatinib; MAR = métaanalyse en réseau; PEM = pembrolizumab; SG = survie globale; SNC = système nerveux central; SSP = survie sans progression

Points de discussion

- Les patients, dans tous les groupes de risque de l'IMDC, atteints d'un adénocarcinome à cellules rénales avancé ont besoin d'autres options de traitements ayant un profil de toxicité différent ou meilleur et améliorant les résultats.

- Le CEEP discute de la généralisabilité des résultats de l'essai à toutes les histologies d'adénocarcinome à cellules rénales (cellules claires et non claires). Les patients présentant des tumeurs à cellules non claires sont exclus de l'étude CLEAR. Cependant, le CEEP s'attend à ce que toutes les histologies répondent au LEN-PEM, comme c'est le cas avec les autres traitements dans ce contexte. Par conséquent, l'histologie de la tumeur ne devrait pas être un facteur limitant du remboursement de ce schéma thérapeutique, et toutes les histologies de l'adénocarcinome à cellules rénales devraient être couvertes.
- Le CEEP partage l'avis des cliniciens experts selon lequel, comparativement à l'AXI-PEM (le comparateur le plus pertinent), le LEN-PEM peut offrir un profil de toxicité différent qui aiderait à aborder les enjeux cliniques chez certains patients, particulièrement sur le plan de la toxicité hépatique. Cependant, il n'y a pas de données probantes directes comparant l'innocuité de ces deux schémas.
- Le CEEP discute des résultats des CTI examinées par l'ACMTS. L'interprétation de la méta-analyse en réseau (MAR) soumise par le promoteur est limitée par des enjeux méthodologiques, comme les liens qui sont limités à une étude, des préoccupations relatives au risque de biais causé par les modificateurs de l'effet, l'hétérogénéité de la population des essais et l'absence de données sur les évaluations de la qualité des études et les abandons des études. Cependant, les résultats laissent croire à une meilleure SSP avec le LEN-PEM qu'avec le pazopanib et le nivolumab combiné à l'ipilimumab, et à une SSP similaire entre le LEN-PEM et l'AXI-PEM, bien que les données sur la SG soient trop immatures pour en tirer des conclusions et que la QVLS ne soit pas analysée. À l'instar des cliniciens experts, le CEEP convient que le LEN-PEM sera une option de rechange viable pour les patients qui sont admissibles au traitement combinant l'immunooncologie et un ITK.
- Aucun ajustement pour tenir compte de la multiplicité n'a été effectué lors de l'analyse de la durée de la réponse (DR), du taux de maîtrise de la maladie (TMM) et de la QVLS ou lors de l'analyse par sous-groupes définis dans l'essai CLEAR. Par conséquent, le CEEP considère que les résultats liés à ces paramètres sont de nature exploratoire et complémentaire.
- Le CEEP note une incertitude substantielle dans l'analyse économique, notamment associée à l'absence de données probantes directes sur la SSP comparant le LEN-PEM à l'AXI-PEM et à l'imaturité des données sur la SG. En l'absence de différences clairement démontrées dans l'innocuité et l'efficacité entre ces deux schémas thérapeutiques, le CEEP est d'avis que le prix du LEN-PEM ne devrait pas dépasser celui de l'AXI-PEM.
- Le coût du médicament du LEN-PEM est inférieur à celui de l'AXI-PEM. La recommandation de réduction de prix repose sur l'estimation du coût du traitement total provenant de l'analyse pharmacoéconomique, qui est plus élevé pour le LEN-PEM. L'intervalle sans progression plus long prévu chez les patients traités par le LEN-PEM d'après les résultats de la MAR du promoteur influe sur cette augmentation des coûts.

Contexte

L'adénocarcinome à cellules rénales, la forme la plus courante de cancer du rein, représente plus de 85 % de tous les cas dans le monde. Il est classifié en différents sous-types fondés sur l'histologie (à cellules claires, papillaire, chromophile, papillaire à cellules claires, des tubes collecteurs, médullaire et non classifié). L'adénocarcinome rénal à cellules claires est la forme la plus courante et représente plus de 70 % de tous les cas dans la pratique. Plus de 33 % des cas observés au diagnostic initial présentent une maladie métastatique puisque

la plupart des patients ont peu de symptômes, voire aucun, dans les premiers stades, ce qui nuit à la détection au début de la maladie. Les symptômes courants sont le sang dans l'urine, une douleur sourde constante dans la région latérale, une rondeur ou une bosse dans la partie supérieure de l'abdomen, la fièvre, la perte d'appétit, la nausée, les vomissements, la constipation, la faiblesse, la fatigue, l'anémie, la polyglobulie ou la perte de poids inexplicable. Selon les estimations prévisionnelles au Canada en 2021, les cancers du rein et rénal pelvien sont au septième rang des cancers les plus souvent diagnostiqués chez les hommes (5 200 nouveaux cas, 2,8 % des décès liés à la maladie) et au douzième rang des cancers les plus souvent diagnostiqués chez les femmes (2 600 nouveaux cas; 1,7 % des décès liés à la maladie). La survie prévue à 5 ans normalisée selon l'âge est de 73 % pour les deux sexes. Les facteurs de risque établis sont le tabagisme, l'hypertension, l'obésité, la médication (antidouleurs en vente libre, composés contenant de la phénacétine et diurétiques), les antécédents familiaux d'adénocarcinome à cellules rénales, et les maladies génétiques (maladie de von Hippel-Lindau) ou le carcinome papillaire à cellules rénales héréditaire.

Dans la pratique, la sélection du traitement est fondée sur des modèles de risque pronostique, particulièrement la classification des groupes de risque de l'IMDC (faible, intermédiaire et élevé). Pour les patients du groupe de risque « faible », les traitements préférés présentés dans les lignes directrices de pratique du Réseau de recherche sur le cancer du rein du Canada (RRCRC) sont l'AXI-PEM ou le nivolumab combiné au cabozantinib (qui n'est pas un schéma thérapeutique remboursé). Le SUN et le pazopanib sont d'autres options. Pour les patients du groupe de risque « intermédiaire/élevé », les options préférées sont l'ipilimumab combiné au nivolumab, l'AXI-PEM et le nivolumab combiné au cabozantinib. Le SUN, le pazopanib et le cabozantinib (le cabozantinib a obtenu une autorisation de mise sur le marché de Santé Canada le 6 octobre 2021, en traitement de première intention de l'adénocarcinome à cellules rénales avancé chez les patients appartenant au groupe de risque intermédiaire/élevé de l'IMDC) sont d'autres options offertes pour ce groupe de risque. Cependant, l'ACMTS n'a pas examiné le cabozantinib en première intention et ce dernier n'est pas actuellement remboursé.

Le LEN est approuvé par Santé Canada pour l'indication suivante : en combinaison avec le PEM dans le traitement de l'adénocarcinome à cellules rénales avancé (ne se prêtant pas à l'intervention chirurgicale ni à la radiothérapie à visée curative) ou métastatique chez l'adulte n'ayant jamais reçu de traitement général de la forme métastatique. Le LEN est un inhibiteur de multiples récepteurs à activité tyrosine kinase, et le PEM est un anticorps doté d'une forte affinité pour le récepteur PD-1, qui inhibe deux ligands bloqueurs de la voie PD-1, le PD-L1 et le PD-L2, sur les cellules tumorales ou présentatrices de l'antigène. Le LEN est offert en gélules de 4 mg et de 10 mg. La posologie recommandée dans la monographie pour les patients atteints d'un adénocarcinome à cellules rénales avancé est de 20 mg (deux gélules de 10 mg) par voie orale une fois par jour en combinaison avec le pembrolizumab, qui est administré en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes toutes les 3 semaines.

Sources d'information utilisées par le Comité

Pour formuler sa recommandation, le Comité s'est penché sur les renseignements ci-dessous :

- un examen d'un essai clinique de phase III à répartition aléatoire mené auprès de patients atteints d'un adénocarcinome à cellules rénales avancé ou métastatique;

- les commentaires de patients recueillis par deux groupes de patients : CanCertitude et Cancer du rein Canada;
- les commentaires de régimes d'assurance médicaments publics et d'organismes de lutte contre le cancer qui participent au processus d'examen de l'ACMTS;
- deux cliniciens spécialistes ayant une expertise dans le diagnostic et le traitement de l'adénocarcinome à cellules rénales avancé ou métastatique;
- les observations de deux groupes de cliniciens : le comité consultatif sur les médicaments contre les cancers génito-urinaires (Action Cancer Ontario) de Santé Ontario (SO-ACO) et le RRCRC;
- une CTI présentée par le promoteur et quatre CTI publiées;
- un examen du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

Points de vue des parties prenantes

Observations des patients

Deux groupes de patients, CanCertitude et Cancer du rein Canada, ont fourni des commentaires dans le cadre de cette demande.

Le groupe CanCertitude exprime des préoccupations quant à la couverture provinciale fluctuante des traitements oncologiques contenant des médicaments à administration orale et au fardeau financier qui en découle pour les patients vulnérables.

Le groupe Cancer du rein Canada fournit les résultats de deux sondages en ligne menés auprès de patients atteints du cancer du rein et d'aidants en 2018 (sondage de CRC) et en 2020 (sondage de l'IKCC : 241 répondants canadiens, parmi lesquels 47 % n'avaient aucun signe de maladie, 6 % avaient une maladie locale et 35 % avaient une maladie avancée/métastatique) et une entrevue téléphonique avec un patient réalisée le 26 novembre 2021. Dans le sondage de l'IKCC, les patients affirment que le principal obstacle au traitement est qu'ils n'ont pas accès aux traitements ou à l'équipement les plus récents. Les effets secondaires des traitements du cancer du rein les plus couramment rapportés dans le sondage de CRC sont la fatigue ou le manque d'énergie, la diarrhée, la perte d'appétit, le syndrome main-pied, les problèmes cutanés dont les démangeaisons et les éruptions, la nausée ou le vomissement, la douleur, l'essoufflement et les saignements. Environ le quart des patients indique que le traitement est difficile à tolérer. Les patients soulignent que l'amélioration de l'état physique, comme la réponse tumorale et la maîtrise des symptômes (respiration et douleur), l'amélioration de la QV et la maîtrise de la maladie à long terme sont des éléments très importants à considérer avant de prendre un nouveau traitement. Un participant à un essai clinique qui a été interviewé au sujet de son expérience du LEN-PEM dans le traitement de l'adénocarcinome à cellules rénales métastatique décrit le traitement comme étant efficace et très tolérable, ayant des effets secondaires gérables (p. ex. éruptions cutanées gérées par la prednisone, nausée, fatigue, diminution de l'appétit) et offrant une QV raisonnable.

Observations de cliniciens

Cliniciens experts consultés par l'ACMTS

Les cliniciens experts considèrent que la prolongation de la SG et de la SSP, la réduction des lésions métastatiques (taux de réponse objective [TRO]), et l'amélioration de la qualité de vie sont les objectifs du traitement les plus importants. Les patients ne répondent pas tous au traitement et certains y deviennent résistants au fil du temps.

Le TRO, la SSP et la SG sont cliniquement importants pour les patients. Une réponse au traitement cliniquement importante est associée à une réduction de la taille de la maladie métastatique observée à la tomodensitométrie, à une diminution de la douleur causée par les métastases locales et à une amélioration générale du bien-être du patient. La tomodensitométrie, les antécédents médicaux et l'examen physique sont couramment utilisés pour évaluer la réponse au traitement dans la pratique, et ces évaluations sont effectuées tous les deux à trois mois. La progression de la maladie et les effets secondaires auto-immuns graves associés au PEM sont des facteurs décisifs dans l'arrêt du traitement. Le LEN-PEM offrira une option de traitement supplémentaire de première intention pour les patients atteints d'un adénocarcinome à cellules rénales métastatique, et les patients de tous les groupes de risque de l'IMDC tireront profit du LEN-PEM.

Un clinicien expert souligne que l'avantage significatif du LEN-PEM comparativement à l'AXI-PEM est la toxicité hépatique beaucoup plus faible associée au LEN, et précise que la fréquence des effets toxiques hépatiques avec l'AXI-PEM est de 22 % à 29 %. Dans la pratique, il est difficile de déterminer si la toxicité hépatique est causée par l'AXI ou l'immunothérapie et il en résulte souvent une pause de tous les traitements. En ce qui a trait à l'hépatotoxicité, les effets toxiques peuvent être plus faibles avec le LEN-PEM; cependant, le profil de toxicité complet des combinaisons de traitements ne sera clairement établi que lors de l'utilisation de ces combinaisons en dehors des essais cliniques.

Groupes de cliniciens

Cette section a été préparée par le personnel de l'ACMTS d'après les commentaires transmis par les groupes de cliniciens. Les observations complètes des groupes de cliniciens sont présentées dans la section Intervenants de cet examen.

Deux groupes de cliniciens ont fourni des commentaires aux fins de cet examen. Le comité consultatif sur les médicaments de SO-ACO est un groupe qui fournit des orientations opportunes et fondées sur des preuves pour le système de santé et la pratique clinique sur des enjeux relatifs aux médicaments en appui au mandat d'ACO, notamment aux programmes provinciaux de remboursement des médicaments (PPRM) et au Programme de traitements systémiques. Le RRCRC est un réseau national virtuel et inclusif de chercheurs dédiés à la facilitation de la recherche sur le cancer du rein afin d'améliorer les connaissances sur ce cancer et ses traitements.

Les deux groupes de cliniciens soulignent que l'amélioration de la SG et de la SSP, la réduction de la taille de la tumeur (mesurée par le TRO) et l'amélioration de la qualité de vie sont les objectifs du traitement. Ils ont ciblé des options thérapeutiques qui concordent avec celles présentées dans les lignes directrices pratiques du RRCRC pour la prise en charge du cancer du rein. La faible réponse et la résistance au traitement sont des enjeux auxquels font face les patients et les cliniciens avec les options thérapeutiques actuelles. Le LEN-PEM devrait être une option de première intention efficace pour les patients atteints d'un adénocarcinome à

cellules rénales avancé. Les résultats en matière de SSP et de TRO dans l'essai CLEAR sont significatifs sur le plan clinique.

Observations des régimes d'assurance médicaments

On a recueilli les commentaires des régimes d'assurance médicaments qui participent aux processus d'examen de remboursement de l'ACMTS. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS ont fourni des conseils sur les questions de mise en œuvre soulevées par les régimes d'assurance médicaments.

Tableau 2 : Sommaire des questions sur la mise en œuvre des régimes d'assurance médicaments et des réponses des cliniciens experts

Question de mise en œuvre	Réponse
Comparateurs pertinents	
Y a-t-il un traitement de première intention à privilégier pour des populations de patients particulières?	Le CEEP n'est pas en mesure de donner un avis sur le traitement de première intention à privilégier en raison du manque de données probantes comparatives. Le choix du traitement peut dépendre de chaque patient, selon sa discussion avec l'oncologue traitant.
Amorce du traitement	
Les patients ayant des métastases au SNC stables devraient-ils être admissibles au LEN-PEM?	Les patients ayant des métastases au SNC stables sont admis à l'essai CLEAR. Les patients ayant des métastases au cerveau stables ou traitées devraient également y être admissibles. Cependant, les patients ayant des métastases au SNC récentes ou instables ne sont pas admissibles au traitement.
Dans l'essai CLEAR, les patients ayant reçu un traitement anticancéreux général pour l'adénocarcinome à cellules rénales (y compris un traitement d'appoint) sont exclus. Les patients qui ont suivi un traitement complet ou interrompu par le PEM en traitement d'appoint sans progression de la maladie, et qui présentent un intervalle sans maladie d'au moins six mois devraient-ils être admissibles au LEN-PEM?	Ces patients devraient être admissibles au traitement, bien qu'il n'y ait pas de données probantes à l'appui. À l'instar du clinicien expert, le CEEP convient qu'il serait raisonnable de reprendre le traitement d'un patient qui a suivi un traitement complet ou interrompu par le PEM en traitement d'appoint sans progression de la maladie et qui a présenté un intervalle sans maladie d'au moins six mois.
Les patients qui terminent deux ans de traitement par le PEM et qui présentent une progression de la maladie ou une rechute après le traitement devraient-ils être admissibles à un autre traitement d'une durée maximale d'un an (17 cycles)?	L'essai CLEAR ne permet pas de reprendre le traitement lors d'une rechute. Cependant, il serait raisonnable d'administrer à nouveau le PEM (jusqu'à 17 cycles additionnels), sans le LEN, à la discrétion du médecin traitant, aux patients ayant arrêté le PEM au moment de la rechute, mais seulement si le traitement est arrêté avant la progression de la maladie ou si cette dernière est survenue durant une pause du traitement par le PEM. Cela serait conforme aux orientations du CEEP sur le PEM pour les autres indications.
Cessation du traitement	
Si un médicament du traitement combiné est arrêté pour des raisons autres que la progression de la maladie (p. ex., effets toxiques), l'autre médicament devrait-il être poursuivi?	Dans la pratique, les patients peuvent poursuivre le traitement avec un seul médicament si l'autre médicament de la combinaison n'est pas bien toléré ou est arrêté.

Question de mise en œuvre	Réponse
Prescription du traitement	
<p>Certaines autorités de la santé pourraient mettre en place une posologie fondée sur le poids jusqu'à une dose maximale pour le PEM (c.-à-d. 2 mg/kg jusqu'à une dose maximale de 200 mg toutes les 3 semaines).</p> <p>Le PEM à 4 mg/kg (jusqu'à une dose maximale de 400 mg) par voie intraveineuse toutes les 6 semaines devrait-il être une option?</p>	<p>Selon les cliniciens experts, les régimes d'assurance médicaments provinciaux devraient offrir la posologie du PEM à 4 mg/kg (jusqu'à une dose maximale de 400 mg) par voie intraveineuse toutes les 6 semaines. Le CEEP convient que la posologie fondée sur le poids jusqu'à un plafond serait une option de rechange raisonnable à la dose fixe.</p>
Généralisabilité	
<p>Les critères d'admissibilité de l'essai CLEAR limitent l'inscription des patients ayant un adénocarcinome à cellules claires. Les résultats de l'essai CLEAR sont-ils généralisés aux patients ayant un adénocarcinome rénal à cellules non claires métastatique?</p>	<p>Bien que les données ne puissent pas être extrapolées aux patients atteints d'un adénocarcinome rénal à cellules non claires, dans la pratique clinique, ces patients sont traités de la même manière en raison de l'absence d'options de traitement pour ce type de cancer. Ainsi, le traitement devrait être administré conformément à la population visée par l'indication, soit les personnes atteintes d'un « adénocarcinome à cellules rénales avancé ou métastatique ».</p>
<p>Les patients de l'essai CLEAR sont répartis aléatoirement avec stratification selon les groupes pronostiques du MSKCC. Y a-t-il un groupe de risque pronostique plus susceptible de tirer profit du LEN-PEM?</p>	<p>Les trois groupes de risque tireront profit du traitement, comme c'est le cas pour l'AXI-PEM dans la pratique clinique.</p>
<p>Les patients recevant actuellement un autre traitement de première intention et n'ayant pas encore subi de progression de la maladie pourraient-ils passer au LEN-PEM?</p>	<p>Aucun changement de traitement ne devrait être requis si un patient répond adéquatement à son traitement, bien que cela dépende du traitement que le patient reçoit actuellement. Le changement de traitement devrait être autorisé en cas d'effets toxiques, pourvu que la maladie du patient n'ait pas progressé durant la prise du traitement antérieur, ou si le patient ne tolère pas la dose adéquate d'un schéma thérapeutique. Le jugement du clinicien est nécessaire.</p>
Algorithme de financement	
<p>Le médicament pourrait changer le rang qu'occupent les comparateurs dans le traitement.</p>	<p>Le CEEP considère que ce nouveau traitement serait une option de rechange de première intention et ne changerait pas le rang dans le traitement des autres médicaments, bien qu'il puisse déplacer la part de marché qu'ils occupent.</p>
<p>Ce médicament pourrait changer le rang qu'occupent les médicaments remboursés dans les traitements ultérieurs.</p>	<p>Le CEEP s'attend à ce que les traitements utilisés après le LEN-PEM soient financés de manière semblable à leur financement actuel après l'AXI-PEM puisque les mêmes principes et les mêmes données s'appliquent.</p>

Question de mise en œuvre	Réponse
Prestation de soins	
<p>Les gélules de LEN sont offertes en format de 4 mg et de 10 mg. Une variété de doses quotidiennes possibles sont offertes par le fabricant, et les comprimés sont emballés dans une plaquette alvéolée avec une augmentation aux cinq jours. Cet emballage offre une flexibilité pour différentes durées de traitement, bien qu’il puisse exiger des pharmacies qu’elles tiennent de nombreuses forces différentes pour prévoir les différentes doses qui peuvent être indiquées. On prévoit que, dans la pratique clinique, les modifications de la dose du LEN seront courantes en raison de la fréquence élevée des modifications rapportées dans l’essai CLEAR (des modifications de la dose du LEN ont été nécessaires chez 84,4 % des patients).</p> <p>De plus, si des réductions de la dose sont nécessaires entre les exécutions d’ordonnance (p. ex. au milieu d’un cycle), des gélules de LEN pourraient être gaspillées puisque les pharmacies ne peuvent pas les reprendre.</p>	<p>Le CEEP reconnaît les enjeux liés à l’emballage du médicament et au gaspillage. Il suggère de préciser le prix des divers formats auprès du fabricant.</p> <p>Il sera nécessaire d’informer et d’éduquer les patients pour éviter les doses trop faibles ou trop élevées de LEN.</p>

AXI = axitinib; CEEP = Comité d’experts en examen du PPEA de l’ACMTS; LEN = lenvatinib; MSKCC = Memorial Sloan Kettering Cancer Center; PEM = pembrolizumab; SNC = système nerveux central

Données probantes cliniques

Études pivots et études de protocole acceptable

Description des études

L’essai CLEAR est une étude de phase III en cours, multicentrique, à répartition aléatoire, à groupes parallèles et menée en mode ouvert. Son principal objectif est de comparer l’efficacité et l’innocuité du LEN en combinaison avec l’évérolimus ou le PEM à celles du SUN dans le traitement de première intention de l’adénocarcinome à cellules rénales avancé chez l’adulte. L’étude admet les patients de 18 ans ou plus ayant un diagnostic d’adénocarcinome rénal à cellules claires confirmé par l’examen histologique ou cytologique et des preuves documentées de maladie avancée. Les patients doivent aussi avoir au moins une lésion cible mesurable selon les critères d’évaluation de la réponse au traitement des tumeurs solides, version 1.1 (RECIST 1.1); un fonctionnement adéquat du foie, de la moelle osseuse et des reins; une bonne coagulation sanguine; un indice fonctionnel de Karnofsky (IFK) de 70 ou plus; une tension artérielle bien maîtrisée avec ou sans médicament antihypertenseur.

Le critère d’évaluation principal de l’essai CLEAR est la SSP mesurée par un examen d’imagerie indépendant (EII) au moyen des critères RECIST 1.1. Les critères d’évaluation secondaires et exploratoires sont la SG, le TRO, la QVLS (3 questionnaires : Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index–Disease-Related Symptoms [FKSI-DRS], le questionnaire Core 30 de l’Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer [EORTC QLQ-C30] et l’EQ-5D-3L avec l’échelle visuelle analogique associée de l’EuroQol [EVA de l’EQ]), l’innocuité et la tolérabilité, la DR et le TMM.

Les patients sont répartis aléatoirement dans trois groupes (LEN-PEM, LEN combiné à l'évérolimus, et SUN) dans un ratio de 1:1:1 selon deux facteurs de stratification : la région géographique et les groupes de risque pronostique du MSKCC. Il y a plus de 200 centres participant en Amérique du Nord (dont 6 centres au Canada), en Europe, en Asie et en Australie. Les patients reçoivent soit 20 mg de LEN par voie orale chaque jour en plus de 200 mg de PEM par voie intraveineuse toutes les 3 semaines ou 50 mg de SUN par voie orale chaque jour pendant 4 semaines, suivis de 2 semaines de pause thérapeutique (horaire 4/2) jusqu'à ce que le chercheur décide d'arrêter le traitement, que le patient retire son consentement, ou que le patient passe à la phase de suivi. Le présent examen est axé sur la comparaison entre le LEN-PEM et le SUN conformément à la demande de remboursement du promoteur et l'indication approuvée par Santé Canada avant la délivrance de l'avis de conformité.

À la date de fin de la collecte de données de la troisième analyse intermédiaire (28 août 2020), un total de 1 417 patients avaient été évalués, parmi lesquels 1 069 ont été répartis aléatoirement dans l'un des trois groupes de traitement. Au total, 355 patients ont reçu le LEN-PEM et 357 patients ont reçu le SUN. L'âge médian des patients admis à l'essai CLEAR est de 62 ans; davantage d'hommes que de femmes sont admis et la majorité des patients sont blancs ou asiatiques. Les caractéristiques de départ sont également réparties entre les deux groupes de l'étude, sauf l'âge (davantage de patients du groupe du SUN que du groupe du LEN-PEM sont âgés de moins de 65 ans). Davantage de patients ont arrêté le traitement dans le groupe du SUN (76,5 %) que dans le groupe du LEN-PEM (59,2 %), et davantage de patients du groupe du SUN (57,7 %) ont reçu un médicament anticancéreux général durant la période de suivi de la survie que du groupe du LEN-PEM (33 %).

Efficacité

Survie sans progression

À la date de fin de la troisième collecte de données intermédiaires (28 août 2020), un total de 365 événements de SSP étaient survenus. La SSP médiane est de 23,9 mois (IC à 95 % de 20,8 à 27,7 mois) dans le groupe du LEN-PEM et de 9,2 mois (IC à 95 % de 6,0 à 11,0 mois) dans le groupe du SUN. Le RRI obtenu entre les groupes du LEN-PEM et du SUN est de 0,39 (IC à 95 % de 0,32 à 0,49; $P < 0,0001$). La SSP médiane estimée au suivi est de 22,3 mois (IC à 95 % de 21,1 à 25,6 mois) dans le groupe du LEN-PEM et de 16,6 mois (IC à 95 % de 13,1 à 18,5 mois) dans le groupe du SUN.

La SSP dans les sous-groupes d'intérêt (groupes de risque selon le modèle pronostique de l'IMDC) va comme suit :

- **Groupe de risque faible** : la SSP médiane estimée est de 28,1 mois dans le groupe du LEN-PEM et de 12,9 mois dans le groupe du SUN. Le RRI entre le groupe du LEN-PEM et le groupe du SUN est de 0,41 (IC à 95 % de 0,28 à 0,62).
- **Groupe de risque intermédiaire** : La SSP médiane estimée est de 22,1 mois dans le groupe du LEN-PEM et de 7,1 mois dans le groupe du SUN. Le RRI obtenu entre le groupe du LEN-PEM et le groupe du SUN est de 0,39 (IC à 95 % de 0,29 à 0,52).
- **Groupe de risque élevé** : la SSP médiane estimée est de 22,1 mois dans le groupe du LEN-PEM et de 4 mois dans le groupe du SUN. Le RRI entre le groupe du LEN-PEM et le groupe du SUN est de 0,28 (IC à 95 % de 0,13 à 0,60).

Taux de réponse objective

Le TRO estimé par l'EII dans le groupe du LEN-PEM à la date de fin de la collecte de données du 28 août 2020 est de 71 % (IC à 95 % de 66,3 % à 75,7 %). Au total, 16,1 % des patients recevant le LEN-PEM ont obtenu une réponse complète confirmée et 54,9 % ont obtenu une réponse partielle confirmée. Dans le groupe du SUN, le TRO estimé est de 36,1 % (IC à 95 % de 31,2 % à 41,1 %). Au total, 4,2 % des patients recevant le SUN ont obtenu une réponse complète confirmée et 31,9 % ont obtenu une réponse partielle confirmée. Le rapport de cotes estimé entre le groupe du LEN-PEM et le groupe du SUN est de 4,35 (IC à 95 % de 3,16 à 5,97), à l'avantage du LEN-PEM ($P < 0,0001$).

Survie globale

La SG médiane selon l'EII n'est pas estimable dans les deux groupes de traitement à la date de fin de la collecte de données du 28 août 2020 (troisième analyse intermédiaire) ni à l'analyse de suivi subséquente effectuée le 31 mars 2021. Le RRI estimé entre le groupe du LEN-PEM et le groupe du SUN est de 0,66 (IC à 95 % de 0,49 à 0,88; $P = 0,0049$).

La durée de suivi médiane à la date de fin de la collecte de données du 28 août 2020 est de 26,7 mois (IC à 95 % de 25,9 à 27,4 mois) dans le groupe du LEN-PEM et de 26,3 mois (IC à 95 % de 25,4 à 27,2 mois) dans le groupe du SUN. À la date de fin de la collecte de données du 31 mars 2021, la SG médiane n'était pas estimable. Le RRI estimé entre le groupe du LEN-PEM et le groupe du SUN est de 0,72 (IC à 95 % de 0,55 à 0,93). La durée médiane du suivi est de 33,7 mois (IC à 95 % de 32,8 à 34,4 mois) dans le groupe du LEN-PEM et de 33,4 mois (IC à 95 % de 32,5 à 34,1 mois) dans le groupe du SUN.

Durée de la réponse objective

À la date de fin de la collecte de données du 28 août 2020, la DR médiane observée chez les patients est de 25,8 mois (IC à 95 % de 22,1 à 27,9 mois) dans le groupe du LEN-PEM et de 14,6 mois (IC à 95 % de 9,4 à 16,7 mois) dans le groupe du SUN.

Qualité de vie liée à la santé

L'évaluation de la QVLS dans les groupes du LEN-PEM et du SUN à partir du questionnaire QLQ-C30 de l'EORTC pour les capacités physiques fonctionnelles donne une différence entre les moyennes des moindres carrés de 3,01 (IC à 95 % de 0,48 à 5,54) mesurée après 46 semaines de traitement et les résultats suivants pour l'échelle des symptômes : fatigue (-2,8; IC à 95 % de -5,52 à -0,08), dyspnée (-2,79; IC à 95 % de -5,53 à -0,25) et constipation (-2,19; IC à 95 % de -4,19 à -0,18).

Évaluations du délai avant la première détérioration

Questionnaire QLQ-C30 de l'EORTC : Pour ce qui est des capacités physiques fonctionnelles, le délai médian avant la première détérioration (DAD) dans le groupe du LEN-PEM est de 15,29 semaines (IC à 95 % de 12,29 à 21,43) et de 12,71 semaines (IC à 95 % de 9,29 à 18,14; différence nominale selon le test de Mantel-Haenszel $P = 0,03$) dans le groupe du SUN. Le DAD médian en semaines obtenu dans la sous-échelle de la dyspnée est de 39,29 (IC à 95 % de 24,43 à 51) dans le groupe du LEN-PEM et de 21,14 (IC à 95 % de 15,43 à 32,71) dans le groupe du SUN (valeur de P de la différence nominale selon le test de Mantel-Haenszel = 0,02). Dans la sous-échelle de la perte d'appétit, le DAD médian dans le groupe du LEN-PEM est de 18,29 (IC à 95 % de 15,14 à 21,71); dans le groupe du SUN, il est de 9,14 (IC à 95 % de 6,29 à 15,14). La valeur de p nominale selon le test de Mantel-Haenszel est de 0,03.

EVA de l'EQ-5D-3L : Le DAD médian obtenu dans l'EVA est de 9,43 (IC à 95 % de 6,43 à 12,29) dans le groupe du LEN-PEM et de 9,14 (IC à 95 % de 6,29 à 12,0) dans le groupe du SUN. Une valeur de p nominale de 0,04 est obtenue au test de différence de Mantel-Haenszel.

Délai avant la détérioration définitive

Score total au FKSI-DRS : Dans le groupe du LEN-PEM, le délai médian avant la détérioration définitive (DADD) est de 134,14 semaines (IC à 95 % de 120 à non estimable [NE]); dans le groupe du SUN, il est de 117,43 semaines (IC à 95 % de 90,14 à 131,29). La valeur de p nominale obtenue est de moins de 0,01.

QLQ-C30 de l'EORTC : Le DADD médian dans le score de santé globale/QV dans le groupe du LEN-PEM est de 114,29 semaines (IC à 95 % de 102,14 à 153,29); dans le groupe du SUN, il est de 75,14 semaines (IC à 95 % de 57,29 à 15,14). La valeur de p nominale obtenue est de moins de 0,0001.

Pour ce qui est du domaine des capacités physiques fonctionnelles de l'EORTC, le DADD médian dans le groupe du LEN-PEM est de 134,14 semaines (IC à 95 % de 109,14 à NE); dans le groupe du SUN, il est de 78,14 (IC à 95 % de 63,14 à 110,0). La valeur de p nominale selon la différence de Mantel-Haenszel est de moins de 0,0001.

EVA de l'EQ-5D-3L : Le DADD médian obtenu dans le groupe du LEN-PEM est de 124,86 semaines (IC à 95 % de 94,71 à 134,57); dans le groupe du SUN, il est de 74,86 (IC à 95 % de 54,14 à 94,0). La valeur de p nominale obtenue est de moins de 0,01.

Taux de maîtrise de la maladie

À la date de fin de la collecte de données du 28 août 2020, le TMM observé dans le groupe du LEN-PEM est de 90,1 %; dans le groupe du SUN, il est de 74,2 %.

Délai avant l'arrêt du traitement

Ce paramètre n'est pas évalué dans l'essai CLEAR.

Effets néfastes (innocuité)

Dans l'ensemble, la proportion de patients déclarant au moins un évènement indésirable (EI) est semblable dans les deux groupes de l'étude (99,7 % dans le groupe du LEN-PEM et 98,5 % dans le groupe du SUN) à la date de fin de la collecte de données du 28 août 2020. La diarrhée, l'hypertension, l'hypothyroïdie, la diminution de l'appétit, la fatigue, la nausée et la stomatite sont les EI les plus fréquents dans le groupe du LEN-PEM; dans le groupe du SUN, il s'agit de la diarrhée, l'hypertension, la stomatite, le syndrome main-pied, la fatigue, la nausée et la diminution de l'appétit.

Des EI graves sont signalés chez 50,6 % des patients du groupe du LEN-PEM comparativement à 33,2 % des patients du groupe du SUN. Il y a plus d'EI menant à l'arrêt du traitement (37,2 % contre 14,4 %), de réductions de la dose (68,8 % contre 50,3 %), d'interruptions de la dose (78,4 % contre 53,8 %) et de modifications de la dose (87,5 % contre 70,3 %) dans le groupe du LEN-PEM que dans le groupe du SUN. Dans l'ensemble, davantage de décès sont signalés dans le groupe du SUN (29,1 %) que dans le groupe du LEN-PEM (22,2 %).

Les effets néfastes notables suivants sont signalés dans les groupes du LEN-PEM et du SUN : l'hypertension (56,3 % contre 42,6 %), l'hypothyroïdie (56,8 % contre 32,1 %),

l'hépatotoxicité (27,3 % contre 24,1 %), la protéinurie (29,5 % contre 12,6 %), l'hémorragie (27,3 % contre 26,5 %), le syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire (29,5 % contre 37,9 %), les évènements rénaux (22,2 % contre 17,6 %), la prolongation de l'intervalle QT (6,5 % contre 3,8 %), la thromboembolie artérielle (5,4 % contre 2,1 %), la perforation gastro-intestinale (1,4 % contre 0,9 %), l'hypocalcémie (1,4 % contre 2,6 %), le dysfonctionnement cardiaque (2,6 % contre 2,1 %), la formation de fistules (0,6 % contre 0,6 %), et le syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (0,6 % contre 0,3 %).

Évaluation critique

L'essai CLEAR est une étude à répartition aléatoire et à groupes parallèles. Le procédé de répartition aléatoire limite le risque de biais causé par les facteurs de confusion inconnus, notamment les facteurs pronostiques connus et inconnus. Les caractéristiques de départ et démographiques sont équilibrées entre les deux groupes d'intérêt pour cet examen (sauf l'âge), ce qui laisse croire que la répartition aléatoire est réussie. Le mode ouvert est la principale limite de l'essai CLEAR puisqu'il augmente le risque de biais d'évaluation et de déclaration, particulièrement pour ce qui est des résultats subjectifs comme la QVLS et l'innocuité. Les critères d'évaluation principal (SSP) et secondaires (TRO, DR, TMM) sont évalués par un EII au moyen des critères RECIST 1.1, ce qui limite les biais d'évaluation. Les critères d'évaluation liés au délai avant un événement (SG, SSP) et les autres critères d'évaluation secondaires (TRO, DR, TMM, QVLS et innocuité) examinés dans l'essai sont considérés comme étant cliniquement importants par les cliniciens experts et représentatifs des paramètres évalués dans la pratique clinique. L'ampleur de l'effet du LEN-PEM sur la QVLS est incertaine en raison du biais potentiel dans la déclaration et l'attrition (les taux de réponse aux questionnaires sont de moins de 50 % au cycle 26 dans le groupe du LEN-PEM et au cycle 12 dans le groupe du SUN). Les médicaments concomitants permis (y compris les traitements anticancéreux subséquents permis dans la phase de suivi) sont aussi considérés comme appropriés par les cliniciens experts et représentatifs des traitements utilisés dans la pratique canadienne. De nombreuses analyses intermédiaires et analyses par sous-groupes sont prédéterminées dans le protocole avant la troisième date de fin de collecte de données intermédiaires (28 août 2020). L'analyse de la SG finale aura lieu après la survenue d'environ 304 décès dans les groupes du LEN-PEM et du SUN. Des ajustements ont été faits pour tenir compte des dépenses alpha durant l'analyse intermédiaire. Des ajustements pour tenir compte de la multiplicité ont été mis en œuvre adéquatement pour l'analyse de la SSP, de la SG et du TRO, et des analyses de sensibilité ont aussi été effectuées pour la SSP. Les résultats des analyses de sensibilité concordent avec ceux des analyses primaires de la population en intention de traitement. Aucun ajustement pour tenir compte de la multiplicité n'a été fait durant l'analyse de la DR, le TMM et la QVLS et l'analyse par sous-groupes définis; ainsi, les résultats sont considérés comme exploratoires. L'étude est considérée comme étant suffisamment puissante pour détecter les différences dans la SSP entre les groupes du LEN-PEM et du SUN. Selon les cliniciens experts, les marges des seuils définies par le promoteur pour la SSP, la SG et le TRO sont significatives sur le plan clinique.

D'après les cliniciens experts, les caractéristiques de départ et les résultats de l'essai CLEAR sont généralisables aux patients adultes atteints d'un adénocarcinome rénal à cellules claires avancé ou métastatique non traité dans le contexte canadien. Les posologies du LEN et du PEM utilisées dans l'essai concordent avec l'indication approuvée par Santé Canada. Le SUN est considéré comme un comparateur adéquat. Les experts notent que les options de traitement comme l'AXI-PEM ne sont pas disponibles dans la pratique au début de l'essai. Le SUN est le traitement de référence pour les patients atteints d'un adénocarcinome à cellules rénales non traité avancé ou métastatique au Canada. Les patients ayant déjà reçu

un traitement pour des métastases au cerveau peuvent tirer profit du traitement par le LEN-PEM et y sont admissibles, sauf dans les cas de maladie non maîtrisée. Les patients admis à l'essai CLEAR ont un meilleur accès aux évaluations de la maladie et aux procédures de suivi que les patients dans la pratique réelle. La fréquence des évaluations de la maladie et des procédures de suivi dans l'essai CLEAR est considérée comme appropriée par les cliniciens experts.

Comparaisons indirectes

Description des études

Une MAR soumise par le promoteur et quatre CTI publiées tirées de la documentation sont résumées aux fins de cet examen. Les objectifs de la MAR et des CTI sont d'évaluer l'efficacité ou l'innocuité cliniques comparatives du LEN-PEM et des autres traitements de première intention de l'adénocarcinome à cellules rénales avancé en se fondant sur les données probantes d'essais cliniques randomisés (ECR).

Le réseau utilisé pour la MAR comprend 24 ECR de phases II et III. Les essais sont menés auprès de patients atteints d'un adénocarcinome à cellules rénales avancé ou métastatique qui reçoivent un traitement de première intention général pour la forme avancée ou métastatique, administré seul ou en combinaison, le traitement symptomatique optimal, ou un placebo. Les patients sont admis aux études entre 1992 et 2019, et la taille des échantillons varie de 101 patients à 1 110 patients. Un total de 18 études font état de l'intervalle des évaluations de la réponse, qui varie entre les études de toutes les 6 semaines à toutes les 12 semaines. Parmi les 24 essais, l'âge médian des patients varie de 55 ans à 68 ans. Les patients sont décrits par catégorie de risque en utilisant les critères du MSKCC (16 études), les critères de l'IMDC (5 études) ou les deux (2 études). Si le risque de départ est déclaré (dans 23 des 24 études), de 23,5 % à 81 % des patients dans chaque groupe de traitement ont un risque intermédiaire. Dans la plupart des études incluses dans le réseau (21 études), la majorité des patients ont soit un indice fonctionnel de Karnofsky d'au moins 70 ou un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1 (4 études comprennent moins de 13 % de patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 2, et une étude comprend de 80 % à 83 % de patients ayant un indice fonctionnel de Karnofsky de 70 ou moins). Dans toutes les études qui présentent de l'information sur l'histologie (21 études), le sous-type histologique d'adénocarcinome rénal le plus courant est celui à cellules claires, soit au moins 78 % des patients qui présentent une histologie de cellules claires ou de prédominance de cellules claires.

Les études comprises dans les CTI publiées sont aussi incluses dans la MAR soumise par le promoteur. La méthodologie utilisée pour les CTI omet des détails importants, ce qui limite la capacité à interpréter adéquatement les résultats présentés. De plus, les estimations individuelles des effets du traitement pour les comparaisons indirectes du LEN-PEM avec d'autres traitements combinés ne sont présentées pour aucun des critères d'évaluation. La MAR soumise par le promoteur est l'évaluation la plus exhaustive des données indirectes parmi ces études, et elle sera décrite plus loin. Les CTI publiées sont considérées comme complémentaires à la MAR.

Efficacité

Survie sans progression

L'analyse de référence de la SSP (avec la censure de la FDA) utilise un modèle à effets aléatoires et comprend 18 comparateurs de 21 ECR. Le RRI du LEN-PEM est de 0,44

(intervalle de crédibilité [ICr] à 95 % de 0,23 à 0,82) par rapport au nivolumab combiné à l'ipilimumab, de 0,57 (ICr à 95 % de 0,31 à 1,08) par rapport à l'AXI-PEM, et de 0,38 (de 0,21 à 0,67) par rapport au pazopanib. L'auteur indique que les estimations ponctuelles du modèle à effet fixe sont semblables à celles du modèle à effets aléatoires, bien que l'ICr soit plus étroit

Pour ce qui est de la SSP, d'après un modèle à effets aléatoires, le LEN-PEM montre un bénéfice comparativement au nivolumab combiné à l'ipilimumab et au pazopanib. Le modèle à effets aléatoires ne montre pas de différence pour la comparaison avec l'AXI-PEM, alors que les résultats du modèle à effet fixe sont à l'avantage du LEN-PEM.

Taux de réponse globale

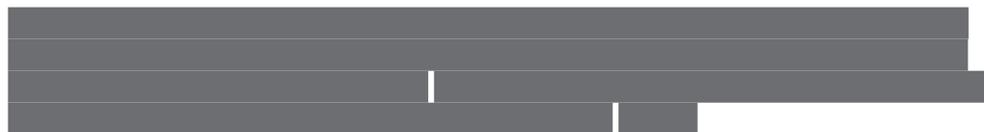
L'analyse de référence du TRO utilise un modèle à effet fixe et comprend 13 comparateurs de 14 ECR. Le rapport de cotes du LEN-PEM comparativement au nivolumab combiné à l'ipilimumab est de 3,24 (ICr à 95 % de 2,18 à 4,85), du LEN-PEM comparativement à l'AXI-PEM est de 1,86 (ICr à 95 % de 1,23 à 2,84) et du LEN-PEM comparativement au pazopanib est de 3,00 (ICr à 95 % de 2,02 à 4,47). L'auteur indique que les intervalles de crédibilité sont plus larges dans le modèle à effets aléatoires, ce qui ne touche que la comparaison avec l'AXI-PEM. De manière semblable aux résultats sur la SSP, les résultats de l'analyse du TRO fondée sur un modèle à effet fixe montrent un bénéfice du LEN-PEM comparativement aux autres traitements.

Survie globale

L'analyse de référence de la SG est effectuée à partir d'un modèle à effet fixe seulement et comprend 13 comparateurs de 12 ECR. Le RRI des comparaisons du LEN-PEM au nivolumab combiné à l'ipilimumab est de 1,04 (ICr à 95 % de 0,77 à 1,42), du LEN-PEM à l'AXI-PEM est de 0,99 (ICr à 95 % de 0,71 à 1,37) et du LEN-PEM au pazopanib est de 0,78 (ICr à 95 % de 0,58 à 1,06). Selon ces résultats, l'analyse de la SG ne montre aucune différence entre le LEN-PEM et les autres traitements.

Innocuité

EI toutes causes confondues de grade 3 ou supérieur



Arrêt du traitement en raison d'un EI



Évaluation critique

La méthodologie utilisée pour la sélection des études incluses dans la revue systématique de la documentation est prédéterminée et un ensemble approprié de critères est utilisé pour ce qui est des caractéristiques des études incluses dans la revue systématique, des bases de données examinées, du processus d'extraction des données et de l'évaluation de la qualité. La revue de la documentation est exhaustive et on s'attend à ce qu'elle présente les études d'intérêt pertinentes. Malgré une recherche de la documentation inclusive, la plupart

des liens dans le réseau sont limités à une étude. Les comparaisons d'intérêt (en raison de leur pertinence dans le contexte thérapeutique canadien) au sein du réseau sont limitées aux estimations indirectes seulement et sont fondées sur un ECR en mode ouvert; par conséquent, il n'a pas été possible d'évaluer les incohérences dans ces liens. D'après un examen qualitatif des populations des études incluses, on relève certaines préoccupations concernant le risque de biais causé par les modificateurs de l'effet. Ces derniers comprennent certaines différences entre les populations des études, notamment le nombre de métastases, les antécédents de néphrectomie, la présence de caractéristiques sarcomatoïdes et la répartition des patients par statut de risque, lesquels pourraient nécessiter un examen plus approfondi. Il s'agit là d'une source d'incertitude dans le réseau. La qualité des études incluses est évaluée au moyen de l'outil d'évaluation du risque de biais Cochrane 2.0, mais l'information sur les résultats de l'évaluation de la qualité des études individuelles n'est pas présentée. De plus, aucun renseignement sur les retraits ou les abandons des études n'est présenté, ce qui limite la capacité à évaluer la validité interne de ces études.

Les cliniciens experts indiquent que la MAR soumise par le promoteur tient compte de tous les comparateurs pertinents au contexte canadien. Les renseignements sur la posologie des traitements inclus dans tous les essais du réseau sont limités, et les détails concernant l'intensité relative de la dose, l'observance thérapeutique ou les omissions de dose ne sont pas déclarés ou sont très limités. Les critères d'évaluation associés à l'efficacité et à l'innocuité inclus dans la MAR sont cliniquement importants, mais la QVLS n'est pas incluse, ce qui représente une limite de la MAR. Certaines des caractéristiques des patients sont déclarées de manière non uniforme dans les essais; plus particulièrement, les renseignements au sujet de la race et de l'ethnie, du statut de PD-L1 et du stade du cancer sont rarement déclarés. En général, l'hétérogénéité est ciblée comme une limite sans être ajustée, bien que certaines analyses de sensibilité ou par sous-groupes aient été effectuées. Les analyses par sous-groupes sont limitées par la taille des échantillons (les patients dans les sous-groupes de risque élevé et faible représentent une petite proportion des patients dans la population générale). Dans l'ensemble, l'interprétation des résultats pour les analyses par sous-groupes de la MAR est limitée.

Des différences dans les évaluations à des moments précis et dans la durée réelle du traitement sont aussi reconnues comme étant des limites de la MAR, ainsi que l'effet causé par l'immaturation des données dans les évaluations de l'efficacité. Une analyse de sensibilité a été effectuée dans laquelle les essais ayant une période de suivi de moins de 12 mois ont été exclus; cependant, aucun ajustement n'a été effectué pour tenir compte de la variation de la durée des suivis dans les études où elles sont de plus de 12 mois. À titre de référence, dans l'essai CLEAR, l'analyse de la SG est fondée sur des données issues d'un suivi médian d'environ 33 à 34 mois, et l'analyse de la SSP est fondée sur un suivi médian de 26 à 27 mois. Les résultats en matière de SG et de SSP sont fondés sur un suivi médian de 43 mois dans l'essai KEYNOTE-426, et d'un minimum de 48 mois dans l'essai CheckMate-214. L'effet sur les résultats de cette hétérogénéité dans la durée du suivi est inconnu.

La CTI soumise par le promoteur présente une justification de la sélection du modèle (effet fixe par rapport à effets aléatoires) fondée sur l'évaluation de l'ajustement du modèle ou un critère d'information de déviance plus faible, bien que les différences présentées soient minimales. Les évaluations de l'hétérogénéité fondées sur I^2 et les incohérences ont aussi été prises en compte, bien que la plupart des liens soient formés par un seul ECR et qu'il y ait peu de boucles fermées. Le modèle à effets aléatoires utilise un a priori informatif avant de stabiliser les estimations de la variance entre les études. L'a priori est fondé sur des valeurs plausibles, et des analyses de sensibilité sont menées. Les résultats sont incertains et

les intervalles de crédibilité sont larges, probablement parce que le réseau est épars. Les résultats du TRO ont des intervalles de crédibilité très larges, et les résultats pour la SG et les EI toutes causes confondues de grade 3 ou supérieur incluent des intervalles de crédibilité qui comprennent la valeur 1 et des valeurs qui laissent croire à un effet du traitement important, ce qui limite l'interprétation de ces résultats. L'analyse de l'arrêt du traitement en raison d'EI est aussi associée à une imprécision et une incertitude découlant des intervalles de crédibilité larges qui comprennent la valeur 1, tout en incluant des valeurs qui laissent croire à un effet du traitement important, bien que le modèle à effet fixe augmente la précision.

Conclusions

Les données probantes d'une étude pivot et de cinq CTI ont servi à la revue systématique de l'ACMTS. Cette revue porte principalement sur la comparaison entre le LEN-PEM et le SUN dans l'essai CLEAR conformément à la demande de remboursement du promoteur et à l'indication approuvée par Santé Canada. Aucune autre donnée probante comparant directement le LEN-PEM aux autres traitements de référence de l'adénocarcinome à cellules rénales avancé ou métastatique n'a été relevée. Dans l'essai CLEAR, la SSP médiane estimée par l'EI au moment de l'analyse intermédiaire finale de la SSP (28 août 2020) est de 23,9 mois chez les patients recevant le LEN-PEM et de 9,2 mois chez les patients recevant le SUN. Le RRI estimé de la SSP entre le LEN-PEM et le SUN est considéré comme statistiquement et cliniquement significatif. La SG médiane n'est pas estimable dans les deux groupes de traitement à la date de fin de la collecte de données ni à l'analyse de suivi du 31 mars 2021. Cependant, le RRI estimé entre le LEN-PEM et le SUN est considéré comme statistiquement significatif. Le TRO estimé dans le groupe du LEN-PEM est aussi considéré comme statistiquement significatif. L'évaluation de la QVLS est considérée comme exploratoire en raison de l'absence d'ajustements pour tenir compte de la multiplicité dans l'analyse et du risque de biais de déclaration. Selon les cliniciens experts, les résultats de l'essai CLEAR sont significatifs pour les patients atteints d'un adénocarcinome à cellules rénales avancé ou métastatique et concordent avec les résultats importants pour les patients. Un jugement clinique est requis pour évaluer le bénéfice clinique du LEN-PEM et la prise en charge des EI dans la pratique. Les experts prévoient que les EI liés au traitement découlant de l'utilisation du LEN-PEM seront gérés dans la pratique au moyen de stratégies semblables à celles déjà en place pour d'autres options de traitement (surveillance fréquente des EI, ajustements, réductions et modifications de la dose qui sont prévus pour le traitement). Le mode ouvert est une limite importante de l'essai CLEAR, et les données sur la SG sont intermédiaires. L'étude utilise une répartition aléatoire, et des ajustements pour tenir compte de la multiplicité sont effectués pour les principaux critères d'évaluation (SSP, SG et TRO), ce qui limite le biais de l'étude. Les cliniciens experts considèrent que les caractéristiques de départ et les résultats de l'essai CLEAR sont généralisables aux patients atteints d'un adénocarcinome à cellules rénales avancé ou métastatique traités en première intention au Canada.

Aucune donnée probante directe n'est disponible pour évaluer l'efficacité relative du LEN-PEM comparativement aux autres traitements de référence actuels. Les données probantes indirectes sur le LEN-PEM dans le traitement de première intention de l'adénocarcinome à cellules rénales avancé ou métastatique proviennent de cinq CTI : une MAR soumise par le promoteur et quatre CTI issues de la documentation publiée. La MAR du LEN-PEM comparé aux autres traitements disponibles montre un bénéfice avec le LEN-PEM en matière de SSP et de TRO, mais pas de SG. Les sources d'incertitude relevées dans la revue sont l'hétérogénéité dans les ECR, le réseau épars et l'immaturation des données (durée de suivi plus courte) dans l'essai CLEAR. Dans la MAR, les résultats de l'analyse de l'arrêt du traitement en raison

d'El [REDACTED], bien que ces résultats soient limités par un manque de précision et par certaines hypothèses émises au sujet du critère d'évaluation qui entraînent une incertitude. Les résultats sur la SG, la SSP et le TRO provenant de quatre CTI publiées additionnelles évaluées dans cette revue concordent avec les résultats de la MAR. Cependant, la méthodologie utilisée pour les analyses omet des détails importants, ce qui limite la capacité à interpréter adéquatement les résultats présentés.

Données probantes économiques

Tableau 3 : Cout et rapport cout/efficacité

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout/utilité Modèle à survie partitionnée
Population cible	Scénario de référence 1 : le traitement de l'adénocarcinome à cellules rénales avancé (ne se prêtant pas à l'intervention chirurgicale ni à la radiothérapie à visée curative) ou métastatique chez l'adulte n'ayant jamais reçu de traitement général de la forme métastatique, sans égard au statut de risque de l'IMDC (indication approuvée par Santé Canada). Scénario de référence 2 : le traitement de l'adénocarcinome à cellules rénales avancé ou métastatique chez l'adulte n'ayant jamais reçu de traitement général de la forme métastatique et présentant un risque intermédiaire/élevé selon l'IMDC.
Traitements	Lenvatinib combiné au pembrolizumab (LEN-PEM)
Prix indiqué	LEN à 8 mg la dose (deux gélules de 4 mg) : 68,64 \$ par jour LEN à 10 mg la dose (une gélule de 10 mg) : 75,28 \$ par jour LEN à 14 mg la dose (une gélule de 10 mg + une gélule de 4 mg) : 116,93 \$ par jour LEN à 20 mg la dose (deux gélules de 10 mg) : 175,41 \$ par jour
Cout du traitement	Au prix soumis par le promoteur de 175,4127 \$ la dose de 20 mg, le cout du LEN par cycle de 21 jours est de 3 864,00 \$. Au prix soumis par le promoteur de 4 400 \$ le flacon de 100 mg, le cout du PEM par cycle de 21 jours est de 8 800 \$. Le cout total du cycle de 21 jours du LEN-PEM est de 12 484 \$ ou de 216 978 \$ annuellement si le patient poursuit le traitement toute l'année.
Comparateurs	Scénario de référence 1 : AXI-PEM, SUN et PAZO Scénario de référence 2 : AXI-PEM, SUN, PAZO et NIVO-IPI
Perspective	Payeur de soins de santé financé par les fonds publics au Canada
Critères d'évaluation	AVAQ, AV
Horizon temporel	Vie entière (30 ans)
Principales sources de données	L'étude CLEAR (307), un essai de phase III à répartition aléatoire mené en mode ouvert (LEN-PEM par rapport à SUN) et la MAR effectuée par le promoteur (LEN-PEM par rapport à AXI-PEM, PAZO et NIVO-IPI)

Aspect	Description
<p>Principales limites</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Comme un MSP suppose que la SSP et la SG sont indépendantes l'une de l'autre, et puisque le LEN-PEM a une SSP supérieure, mais une SG semblable à l'AXI-PEM, on obtient des bénéfices de survie avant la progression pour le LEN-PEM et des bénéfices de survie après la progression pour l'AXI-PEM qui ne sont pas attendus d'un point de vue clinique. • Les paramètres cliniques pour l'analyse par sous-groupes de risque intermédiaire/élevé sont incertains puisque l'essai CLEAR n'évalue pas ces groupes de risque ensemble. De plus, le rapport clinique de l'ACMTS conclut que les résultats de l'analyse par sous-groupes sont incertains et devraient servir à générer des hypothèses seulement. • Il n'y a pas de données probantes selon lesquelles le LEN-PEM procure une SSP à long terme (durée de la SSP = 38 mois) et selon les cliniciens experts, il serait spéculatif d'émettre des prévisions en matière de SSP au-delà de 20 ans. • Les extrapolations relatives au DAD avec le LEN supposent un délai plus long entre l'arrêt du traitement et la progression que ce qui est attendu par les cliniciens experts, ce qui entraîne une sous-estimation des coûts du LEN. La proportion de patients ayant reçu des traitements subséquents lors de la progression est plus élevée que ce qui est attendu dans la pratique clinique canadienne. • Le promoteur suppose une durée de traitement plus courte des traitements subséquents après le traitement de première intention par le LEN-PEM que pour tous les autres comparateurs, ce qui n'est pas conforme aux attentes selon les cliniciens experts. • L'approche du promoteur pour estimer les coûts du médicament pour le LEN inclut une moyenne par patient pondérée selon le poids, que l'ACMTS n'a pas pu valider. De plus, un prix non linéaire a été intégré, de sorte que deux doses de 10 mg couleraient moins cher qu'une dose de 20 mg de LEN. Les coûts du LEN sont donc incertains. • Le promoteur applique une IRD dans la dérivation des coûts pour le LEN, le PEM (pour le LEN-PEM seulement), le SUN et le PAZO. Ce n'est pas approprié puisque de nombreux facteurs peuvent influencer sur l'IRD. • Les coûts de la prise en charge de l'anémie et de l'hypertension (deux EI) sont surestimés selon les cliniciens experts.
<p>Résultats de la réanalyse de l'ACMTS</p>	<ul style="list-style-type: none"> • L'ACMTS entreprend de nouvelles analyses pour aborder les limites concernant l'incertitude de la SSP à long terme associée au LEN-PEM : elle fait correspondre le DAD du LEN avec les observations de l'essai CLEAR et s'assure que la durée du traitement est semblable à la SSP sans être plus longue; elle suppose que la durée des traitements subséquents est égale pour tous les comparateurs; elle suppose que 50 % des patients reçoivent un traitement subséquent à la progression de la maladie; elle suppose une IRD de 100 % pour tous les traitements; et elle ajuste les coûts du traitement de l'anémie et de l'hypertension afin de refléter la prise en charge qui se fait en consultation externe. • Dans le scénario de référence de l'ACMTS, pour la population proposée dans l'indication approuvée par Santé Canada, le LEN-PEM est associé à un RCED de 667 600 \$ comparativement à l'AXI-PEM (coûts différentiels = 78 851 \$; gain d'AVAQ = 0,12). Plus de 40 % des résultats du modèle probabiliste révèlent des gains d'AVAQ < 0,0, ce qui laisse croire à un très haut degré d'incertitude entourant l'efficacité comparative de ces deux traitements. • Afin que le LEN-PEM soit rentable comparativement à l'AXI-PEM à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ, une réduction du prix du LEN de 56 % est nécessaire. • Même en réduisant le prix du LEN de 100 %, le LEN-PEM a un RCED de 96 922 \$ comparativement au PAZO. Une réduction additionnelle de 29 % du prix du PEM serait nécessaire pour que le LEN-PEM soit rentable comparativement au PAZO à un seuil d'AVAQ de 50 000 \$.

AV = année de vie; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; AXI = axitinib; DAD = délai avant la détérioration; IMDC = International mRCC Database Consortium; IPI = ipilimumab; IRD = intensité relative de la dose; LEN = lenvatinib; MAR = méta-analyse en réseau; MSP = modèle de survie partitionnée; NIVO = nivolumab; PAZO = pazopanib; PEM = pembrolizumab; RCED = rapport coût/efficacité différentiel; SG = survie globale; SSP = survie sans progression

Impact budgétaire

L'ACMTS a relevé les principales limites suivantes dans l'analyse du promoteur :

- Les intensités relatives de la dose de tous les traitements sont sous-estimées.
- La pénétration du marché prévue du LEN-PEM est surestimée.
- La répartition de la part de marché dans le scénario de référence ne reflète pas la pratique clinique canadienne.
- La durée des traitements par le LEN-PEM et l'AXI-PEM est révisée pour refléter les valeurs dans l'analyse pharmacoéconomique de l'ACMTS.
- Des limites sont relevées relativement à plusieurs données utilisées pour estimer la taille de la population admissible au traitement par le LEN-PEM, ce qui risque d'entraîner une sous-estimation de la taille de la population.

L'ACMTS révisé le scénario de référence et ajuste les intensités relatives de la dose pour tous les traitements, la pénétration du marché prévue pour le LEN-PEM, la répartition de la part de marché dans le scénario de référence et la durée du traitement.

D'après les réanalyses de l'ACMTS, l'impact budgétaire estimé du remboursement du LEN-PEM serait une économie de coûts de -17 829 174 \$ la première année, et une augmentation du budget de 18 633 975 \$ la deuxième année et de 41 094 727 \$ la troisième année, pour un impact budgétaire différentiel total de 41 899 528 \$ sur un horizon temporel de 3 ans.

L'ACMTS n'est pas en mesure de tenir compte des limites associées à l'incertitude entourant l'estimation de la taille de la population admissible au traitement par LEN-PEM. L'impact budgétaire est très sensible aux changements à la taille de la population estimée, comme le montrent les analyses de cas évaluant la proportion de patients atteints d'un adénocarcinome à cellules rénales qui recevraient un traitement de première intention et la proportion de patients admissibles au remboursement.

Comité d'experts en examen du PPEA de l'ACMTS

Membres du Comité

Les D^{rs} Maureen Trudeau (présidente), Jennifer Bell, Matthew Cheung, Winson Cheung, Michael Crump, Leela John, Christian Kollmannsberger, Christopher Longo, Catherine Moltzan, Anca Prica, Adam Raymakers, Patricia Tang, Marianne Taylor et W. Dominika Wranik, MM. Daryl Bell et Cameron Lane, et M^{me} Amy Peasgood.

Date de la réunion : Le 12 avril 2022

Absences : Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts : Aucun.