

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

# Cabozantinib (Cabometyx)

**Indication** : Dans le traitement du cancer différencié de la thyroïde, localement avancé ou métastatique, ayant progressé après un traitement qui cible les récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR) et est réfractaire au traitement à l'iode radioactif ou ne s'y prête pas, chez l'adulte.

**Promoteur** : Ipsen Biopharmaceuticals Canada

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

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

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

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

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

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

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

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

## Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Cabometyx?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Cabometyx dans le traitement du cancer différencié de la thyroïde (CDT), localement avancé ou métastatique, chez l'adulte, sous réserve de certaines conditions.

### Quels sont les patients admissibles?

Cabometyx ne doit être remboursé que chez les patients dont la maladie est réfractaire au traitement à l'iode radioactif ou ne s'y prête pas, qui ont reçu un ou deux inhibiteurs de la tyrosine kinase et qui présentent un bon indice fonctionnel (c.-à-d. qu'ils sont en assez bonne santé).

### Quelles sont les conditions de remboursement?

Cabometyx ne doit être remboursé que s'il est prescrit par un spécialiste ayant l'expérience de la prise en charge du cancer de la thyroïde, et si son coût est réduit.

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

Les données probantes issues d'un essai clinique montrent une amélioration de la survie sans progression chez les patients atteints d'un CDT traités par Cabometyx. Les patients de cet essai ont par ailleurs présenté des effets secondaires jugés maîtrisables par les cliniciens experts.

Cabometyx pourrait ainsi combler un besoin essentiel, dans la mesure où il n'existe actuellement aucune option thérapeutique remboursable pour les patients atteints d'un CDT n'ayant pas répondu à l'iode radioactif ou à un traitement médicamenteux antérieur.

À la lumière de l'évaluation menée par l'ACMTS sur les données d'économie de la santé, Cabometyx ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Une réduction du prix est donc requise.

## Autres renseignements

### Qu'est-ce que le cancer différencié de la thyroïde?

Le cancer de la thyroïde prend naissance dans la glande thyroïde. Lorsque les cellules cancéreuses ressemblent dans une certaine mesure à des cellules saines, on parle de cancer « différencié ». Lorsque les cellules cancéreuses se sont propagées de la thyroïde à d'autres parties du corps, comme les poumons ou les os, on considère que le cancer est avancé ou métastatique. Au Canada surviennent chaque année 2 à 3 nouveaux cas de CDT pour 10 000 personnes (soit quelque 8 600 nouveaux cas au total). Environ un tiers de ces patients font une récurrence malgré le traitement, qui limite leur survie et leur pronostic global.

### Besoins non comblés en contexte de cancer différencié de la thyroïde

Au Canada, les patients atteints d'un CDT avancé ou métastatique qui ne répond pas au traitement initial ne disposent que de quelques options thérapeutiques, auxquelles tous ne répondent pas.

### Combien coûte Cabometyx?

On s'attend à ce que le traitement par Cabometyx coûte environ 8 436,24 \$ par patient, par cycle de 28 jours.

## Recommandation

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS recommande le remboursement du cabozantinib dans le traitement du cancer différencié de la thyroïde (CDT) avancé ou métastatique ayant progressé après un traitement qui cible les récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (*vascular endothelial growth factor receptor* ou VEGFR) et réfractaire à l'iode radioactif (IRA) ou ne se prêtant pas à ce traitement, chez l'adulte, sous réserve des conditions énumérées au tableau 1.

## Justification

Un essai clinique randomisé (ECR) de phase III en cours, en double insu et contrôlé par placebo (essai COSMIC-311) a montré qu'un traitement par le cabozantinib améliorerait la survie sans progression (SSP) de patients atteints d'un CDT avancé ou métastatique préalablement traité par un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) ciblant les VEGFR et réfractaire au traitement à l'iode radioactif. Selon les données collectées à la date limite intermédiaire la plus récente (8 février 2021), la SSP médiane était de 11,1 mois (intervalle de confiance [IC] à 96 % de 7,4 à 13,8 mois) dans le groupe cabozantinib, comparativement à 1,9 mois (IC à 96 % de 1,8 à 3,8 mois) dans le groupe placebo (valeur de  $P < 0,0001$ ). Les cliniciens experts consultés par l'Agence considèrent que ces résultats de SSP sont significatifs, tant pour les patients que pour les cliniciens. De plus, le traitement par le cabozantinib a été associé à des événements indésirables (EI) graves, mais maîtrisables. Dans l'ensemble, le CEEP reconnaît que ce médicament répond à un besoin thérapeutique non comblé, car il n'existe actuellement aucun traitement remboursé contre le cancer différencié de la thyroïde réfractaire à l'IRA qui a évolué pendant un traitement par le lenvatinib.

Si l'on se fie au prix soumis par le promoteur pour le cabozantinib et aux prix accessibles au public pour les autres médicaments, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du cabozantinib combiné au traitement symptomatique optimal (TSO) est de 664 742 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée comparativement au TSO seul. À ce RCED, le cabozantinib n'est pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée chez les patients atteints d'un CDT localement avancé ou métastatique ayant progressé après un traitement qui cible les VEGFR et réfractaire au traitement à l'iode radioactif, ou ne se prêtant pas à ce traitement. Une réduction du prix est nécessaire pour que le traitement soit considéré comme rentable au seuil établi.

**Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification**

Condition de remboursement	Justification	Guide de mise en œuvre
<b>Amorce du traitement</b>		
<p>1. Le traitement par le cabozantinib n'est remboursé que chez les patients atteints d'un CDT qui répondent à tous les critères suivants:</p> <p>1.1. CDT réfractaire à un traitement antérieur à l'IRA ou ne se prêtant pas à ce traitement;</p> <p>1.2. patients antérieurement traités par 1 ou 2 ITK ciblant les VEGFR;</p> <p>1.3. patients présentant un bon indice fonctionnel.</p>	<p>Les patients inclus dans l'essai COSMIC-311 doivent avoir reçu antérieurement un traitement à l'IRA, ou avoir été jugés non admissibles à ce traitement, présenter un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1, et avoir été traités antérieurement par 1 ou 2 ITK ciblant les VEGFR.</p>	—
<b>Renouvellement</b>		
<p>2. Le traitement par le cabozantinib est renouvelé chez les patients qui obtiennent une réponse et le tolèrent.</p> <p>2.1. La réponse est analysée selon l'évaluation clinique, le taux des marqueurs biochimiques et les examens radiologiques.</p> <p>2.2. La réponse au traitement est évaluée toutes les 3 à 4 mois ou suivant des intervalles déterminés par le médecin.</p>	<p>Les cliniciens experts indiquent que le traitement par le cabozantinib serait poursuivi chez les patients qui répondent au traitement et le tolèrent.</p>	<p>Au début du traitement, les patients doivent être évalués toutes les 2 à 3 semaines pour détecter les effets indésirables et modifier, si nécessaire, la posologie du médicament.</p>
<b>Arrêt du traitement</b>		
<p>3. Le cabozantinib est interrompu si la maladie progresse ou si apparaît une toxicité inacceptable.</p>	<p>Les experts cliniciens indiquent que, selon la durée recommandée dans la monographie, un traitement par le cabozantinib peut être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.</p>	—
<b>Prescription</b>		
<p>4. Les patients doivent être suivis par un oncologue ou un endocrinologue ayant l'expérience de la prise en charge du cancer de la thyroïde.</p>	<p>Cette condition vise à ce que le traitement par le cabozantinib soit prescrit uniquement aux patients chez qui il est approprié et à ce que ses effets indésirables soient pris en charge.</p>	—
<b>Prix</b>		
<p>5. Le prix est réduit.</p>	<p>Le RECD du cabozantinib combiné au TSO est de 664 742 \$ l'AVAQ gagnée, comparativement au TSO seul.</p>	—

Condition de remboursement	Justification	Guide de mise en œuvre
	Une réduction de prix d'au moins 95 % est nécessaire pour que le RCED passe sous la barre des 50 000 \$ l'AVAQ gagnée.	

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CDT = cancer différencié de la thyroïde; ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group*; ITK = inhibiteur de la tyrosine kinase; IRA = iode radioactif; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; TSO = traitement symptomatique optimal; VEGFR = récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (de l'anglais *vascular endothelial growth factor receptor*)

## Points de discussion

- Les cliniciens ont évoqué la nécessité de disposer de traitements qui améliorent la SSP, la survie globale (SG) et la qualité de vie liée à la santé (QVLS), permettent de maîtriser les symptômes et entraînent moins d'effets indésirables. Le CEEP a débattu du fait qu'il existe un besoin essentiel non comblé pour les patients atteints d'un CDT réfractaire à l'IRA et ayant préalablement reçu un traitement qui cible les VEGFR, et a conclu que le cabozantinib était susceptible de combler certains de ces besoins, comme celui d'améliorer la SSP. À la première analyse intermédiaire, l'essai COSMIC-311 a rempli son critère d'efficacité relatif à la SSP, la SSP médiane n'ayant pas été atteinte (IC à 96 % de 5,7 mois à une durée ne pouvant être estimée [NE]) dans le groupe cabozantinib, alors qu'elle était de 1,9 mois (IC à 96 % de 1,8 à 3,6 mois) dans le groupe placebo (valeur de  $P < 0,0001$ ). Les résultats de l'analyse intermédiaire la plus récente concordent avec les précédents, en ce qu'ils mettaient en évidence une amélioration de la SSP sous cabozantinib, comparativement au placebo. Les données de SG étaient incomplètes et n'ont pas été ajustées pour tenir compte des comparaisons multiples. Il existe enfin une incertitude quant à l'effet du cabozantinib sur la QVLS, car les résultats de ce critère d'évaluation n'ont pas non plus fait l'objet d'un ajustement pour tenir compte des comparaisons multiples.
- S'il n'existe au Canada qu'un petit nombre de patients atteints d'un CDT réfractaire à l'IRA, il a cependant été possible de réaliser un ECR de phase III, en double insu et contrôlé par placebo. Cet essai de phase III bien conduit a montré que le cabozantinib améliorait, comparativement au placebo, la SSP des patients atteints d'un CDT réfractaire à l'IRA préalablement traité par un ITK ciblant les VEGFR.
- Il n'y a aucune donnée probante sur l'efficacité ou les effets néfastes du cabozantinib comparativement à des traitements ciblés comme le seliprectinib ou le larotrectinib, dont le CEEP a recommandé le remboursement chez la petite fraction de patients atteints d'un CDT porteur d'une fusion du gène *RET* ou d'une fusion du gène *NTRK* (récepteur tyrosine-kinase neurotrophique). Ces traitements, s'ils étaient remboursés, ne seraient mis à la disposition qu'à la minorité des patients présentant ces fusions cibles respectives. De plus, les patients atteints d'un CDT non porteur de mutations cibles pourraient être admissibles à un traitement par le cabozantinib.
- Les effets néfastes observés dans l'essai COSMIC-311 concordent avec le profil d'innocuité connu du cabozantinib et, si ces effets indésirables sont graves, on anticipe qu'ils peuvent être maîtrisés sur le plan clinique. Une faible proportion de patients du groupe cabozantinib de l'essai COSMIC-311 ont interrompu le traitement en raison d'un effet indésirable.

## Contexte

On estime que le cancer de la thyroïde est la tumeur endocrine maligne la plus courante. En 2020, on a estimé que l'incidence du cancer de la thyroïde au Canada était de 23 cas pour 100 000 patients, soit quelque 8 600 nouveaux cas. Les cancers de la thyroïde qui prennent naissance dans les cellules folliculaires de la thyroïde comprennent les CDT (ce qui inclut le cancer papillaire de la thyroïde, le cancer folliculaire de la thyroïde et le cancer à cellules de Hürthle), le cancer peu différencié et le cancer anaplasique de la thyroïde. Parmi tous les types de cancer de la thyroïde, le CDT est le plus courant, représentant plus de 95 % des cas. Dans la population canadienne, cela se traduit par quelque 2,7 cas pour 10 000 personnes chaque année.

Les tumeurs de la thyroïde localisées et bien différenciées sont généralement curables par thyroïdectomie totale ou lobectomie, suivie d'un traitement postopératoire à l'iode radioactif, lorsque la maladie présente un risque élevé d'être réfractaire ou récidivante après une thyroïdectomie totale. Jusqu'à 30 % des patients atteints de CDT peuvent présenter une récurrence de la maladie et 60 % de ces récurrences se produisent dans les dix années suivant le traitement initial. Chez les patients atteints d'un carcinome primitif ou secondaire de la thyroïde réfractaire à l'IRA, le pronostic est nettement plus sombre. On estime que le temps de survie médian des patients présentant des métastases à distance est de 2,5 à 3,5 ans environ. Après un diagnostic de métastases à distance, le taux de mortalité est de 65 % à 5 ans et de 75 % à 10 ans. On considère qu'un diagnostic précoce et un traitement chirurgical approprié et rapide améliorent le pronostic de ces patients. Au Canada, deux ITK ciblant les VEGFR, le lenvatinib et le sorafénib, sont approuvés chez les patients dont la maladie est métastatique, évolutive et réfractaire à l'IRA, mais, à l'heure actuelle, seul le lenvatinib est remboursé par les régimes d'assurance médicaments publics.

Le cabozantinib a été approuvé par Santé Canada dans le traitement des adultes atteints d'un CDT localement avancé ou métastatique ayant progressé après un traitement qui cible les VEGFR et réfractaire à l'IRA, ou ne se prêtant pas à ce traitement. Le cabozantinib est un ITK à cibles multiples; il est mis à disposition sous la forme de comprimés oraux de 20 mg, 40 mg ou 60 mg. La posologie recommandée dans la monographie de produit est de 60 mg administrés par voie orale une fois par jour en dehors de toute prise alimentaire.

## Sources d'information utilisées par le Comité

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

- l'examen d'un ECR, en double insu, contrôlé par placebo, conduit auprès de patients atteints d'un CDT réfractaire à l'IRA ayant progressé après un traitement qui cible les VEGFR (essai COSMIC-311);
- les points de vue de patients recueillis par deux groupes de défense des intérêts des patients, la Société canadienne du cancer (SCC) et Cancer de la thyroïde Canada;
- des commentaires des régimes d'assurance médicaments publics et des organismes de lutte contre le cancer participant au processus d'examen de l'ACMTS;
- les avis de deux cliniciens spécialistes ayant une expertise dans le diagnostic et le traitement du cancer de la thyroïde;

- les commentaires du groupe consultatif médical de Cancer de la thyroïde Canada, soutenu sur le plan administratif par la Société canadienne du cancer (SCC);
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

## Points de vue des parties prenantes

### Observations de patients

Deux groupes de défense des intérêts des patients ont soumis pour cet examen une contribution commune. La Société canadienne du cancer est le seul organisme de bienfaisance qui soutient toutes les personnes au pays atteintes de cancer, quel qu'il soit, par des activités de recherche, de plaidoyer et de soutien empreint de compassion. Cancer de la thyroïde Canada est une organisation nationale de survivants du cancer de la thyroïde, dédiée à offrir du soutien affectif et de l'information aux personnes touchées par cette maladie. Les commentaires soumis sont fondés sur les résultats d'une enquête distribuée par les deux groupes. Deux patients ont répondu à cette enquête, dont l'un avait l'expérience du cabozantinib. Les groupes de défense des intérêts des patients ont noté que ce type de cancer thyroïdien était rare.

Les deux patients ont indiqué que leurs capacités à travailler, à voyager, à faire de l'exercice, à effectuer des tâches ménagères, à assumer leurs obligations familiales et à conserver une bonne santé mentale ont été touchées à un degré modéré par les symptômes associés au CDT. Les deux patients ont également mentionné des obstacles financiers au traitement (p. ex. perte de revenu, coûts de transport). Les commentaires ne contenaient aucun détail précis sur les résultats que les patients jugeaient importants. Il convient de noter que ces derniers ont indiqué avoir ressenti des effets indésirables liés au traitement, tels que des nausées, des vomissements, de la diarrhée et de la fatigue.

### Observations de cliniciens

#### Cliniciens experts consultés par l'ACMTS

Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS conviennent que le CDT réfractaire à l'IRA est une maladie rare à l'origine de quelque 200 décès annuellement au Canada. Ils indiquent que, comme pour la plupart des maladies rares, la moindre fréquence soulève des questions sur la sensibilisation des médecins à cette maladie et sur les obstacles systémiques à l'accès des patients au traitement. Bien que la plupart des patients répondent au lévatinib, tous finissent, selon les cliniciens experts, par voir progresser leur maladie en raison d'une résistance acquise au médicament. Il n'existe actuellement pour ces patients aucun traitement dont l'efficacité soit fiable. Les objectifs thérapeutiques devraient être d'améliorer la SG, la SSP et la QVLS en maîtrisant les symptômes, en réduisant au minimum les effets indésirables liés au traitement et en augmentant la productivité, tant sur le plan professionnel que dans la vie privée. Il existe un besoin non comblé sur lequel s'accordent les deux cliniciens experts : il faut mettre de meilleurs traitements à la disposition des patients qui ne répondent pas au traitement de première intention ou dont la maladie progresse malgré ce traitement, et des patients qui sont obligés d'interrompre un traitement par un ITK en raison d'effets secondaires ou d'une résistance à l'inhibiteur multikinase. Les cliniciens experts notent que le traitement idéal devrait s'accompagner d'une moindre incidence d'effets néfastes.



Les cliniciens experts s'accordent sur le fait que le cabozantinib offrirait une option thérapeutique de deuxième intention pour les patients dont la maladie progresse malgré un traitement par le lenvatinib. Ils sont également d'accord sur le fait que le cabozantinib ne devrait pas être utilisé comme traitement de première intention, mais qu'il pourrait être un traitement de substitution pour les patients qui ne tolèrent pas le lenvatinib. Selon eux, un traitement par le cabozantinib peut s'accompagner d'effets indésirables marqués; de ce fait, le principal critère permettant de déterminer le bon moment pour traiter et la posologie du médicament devrait être une évaluation clinique prenant en compte des facteurs comme la charge tumorale, l'âge du patient, ses affections comorbides éventuelles et son indice fonctionnel. Pour surveiller la réponse au traitement, les cliniciens experts notent que les patients devraient faire l'objet d'une évaluation clinique et d'un examen radiologique de référence, puis être évalués toutes les deux à trois semaines aux fins de suivi des effets indésirables avec, si nécessaire, modification de la posologie du médicament. L'amélioration des symptômes et une chute de la thyroglobuline sérique constitueraient, selon eux, des signes favorables de réponse précoce au traitement. Les cliniciens experts indiquent également que, chez la plupart des patients, le cabozantinib serait poursuivi jusqu'à l'émergence de données prouvant sans ambiguïté la progression de la maladie malgré le traitement, ou la toxicité de celui-ci. Ils suggèrent que les patients soient pris en charge par un oncologue médical ou un endocrinologue ayant l'expérience du traitement par un ITK des cancers thyroïdiens et notent que, comme le CDT réfractaire à l'IRA est une maladie rare, c'est actuellement un groupe limité de prescripteurs qui prend en charge, au Canada, cette maladie sur le plan thérapeutique. Enfin, les indications du cabozantinib s'élargissent et un nombre croissant d'oncologues médicaux se familiarisent avec ce médicament.

### Groupe de cliniciens

Le groupe consultatif médical de Cancer de la thyroïde Canada, soutenu sur le plan administratif par la Société canadienne du cancer, a fourni des commentaires relatifs à cet examen. Sept médecins au total (5 de l'Ontario, 1 de la Colombie-Britannique, 1 de l'Alberta) ont été recrutés et ont répondu à l'appel d'observations.

Tout comme les cliniciens experts consultés par l'ACMTS, le groupe de cliniciens a mentionné le manque d'options thérapeutiques approuvées/remboursées pour les patients présentant un CDT réfractaire à l'IRA (ou non admissible à ce traitement) ayant progressé après un traitement qui cible les VEGFR. Ces cliniciens pensent que le cabozantinib est censé répondre à un besoin urgent non comblé des patients dont la maladie progresse sous traitement antérieur, du fait qu'aucun autre traitement n'est remboursé au-delà du lenvatinib, prescrit en première intention au Canada. Ils considèrent que les critères d'inclusion de l'essai COSMIC-311 cernent la population la plus indiquée pour un traitement par le cabozantinib. Outre les critères établis pour l'essai COSMIC-311, les patients dont la maladie évolue de manière non mesurable, comme ceux qui ont des métastases osseuses, ne devraient pas se voir refuser le traitement par le cabozantinib dans la pratique clinique réelle; cela concorde également avec les commentaires des cliniciens experts. Pour évaluer la réponse au traitement, une évaluation clinique, la mesure des marqueurs tumoraux et un examen radiologique, par tomographie par émission de positons ou imagerie par résonance magnétique, par exemple, doivent en général être réalisés tous les 3 à 4 mois.

Le groupe de cliniciens a souligné que le CDT réfractaire à l'IRA est une maladie rare associée à des besoins thérapeutiques non comblés; de ce fait, le cabozantinib devrait faire l'objet d'un examen dans cette perspective.

## 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 potentielles de mise en œuvre soulevées par les régimes d'assurance médicaments.

Le CEEP partage l'avis des cliniciens experts consultés par l'ACMTS pour chacune des réponses aux questions des régimes d'assurance médicaments présentées dans le tableau 2.

**Tableau 2 : Réponses aux questions des régimes d'assurance publics**

Question de mise en œuvre des régimes d'assurance médicaments	Réponse des cliniciens experts
<b>Comparateurs pertinents</b>	
Dans l'essai COSMIC-311, le placebo a été choisi comme comparateur en raison du manque de traitements disponibles pour cette population. Il n'existe actuellement pas de comparateur standard remboursé au Canada.	Commentaires des régimes d'assurance médicaments pour éclairer les délibérations du CEEP.  Commentaires des régimes d'assurance médicaments pour éclairer les délibérations du CEEP.
<b>Amorce du traitement</b>	
Les patients qui présentent des effets indésirables sous lenvatinib ou sorafénib sans progression de la maladie sont-ils admissibles à un traitement par le cabozantinib?	Dans la plupart des cas de figure, les effets indésirables du lenvatinib peuvent être maîtrisés en modifiant sa dose ou en ajoutant d'autres médicaments à ce traitement (p. ex. un antihypertenseur). Dans certains cas très rares (p. ex. allergie vraie au médicament ou hypertension nécessitant plusieurs antihypertenseurs), le cabozantinib devrait être envisagé comme traitement de substitution.
<b>Poursuite du traitement ou renouvellement du remboursement</b>	
Les patients de l'essai COSMIC-311 ont été évalués toutes les 8 semaines pendant 12 mois, puis toutes les 12 semaines jusqu'à ce qu'ils ne ressentent plus de bénéfice clinique ou que la toxicité du médicament soit intolérable. En pratique clinique, quelle est la fréquence de mesure optimale pour déterminer la réponse au traitement?	Il faut réaliser une évaluation clinique, une mesure des marqueurs tumoraux et un examen radiologique par TDM ou IRM tous les 3 à 4 mois, en tant que mesures d'évaluation de la réponse au traitement.
<b>Cessation du traitement</b>	
Dans l'essai, les patients ont pu poursuivre le traitement par le cabozantinib aussi longtemps qu'existait, selon l'investigateur, un bénéfice clinique soutenu. Quels sont les critères d'arrêt du cabozantinib?	Chez certains patients, il peut être impossible d'ajuster la dose de cabozantinib pour qu'elle soit tolérable, et ce traitement médicamenteux peut alors devoir être interrompu du fait des effets indésirables. Chez la plupart des patients, le cabozantinib serait poursuivi jusqu'à l'émergence de données probantes signant de manière certaine une progression de la maladie malgré le traitement.
<b>Prescription</b>	
La posologie recommandée est de 60 mg une fois par jour, sans aliments. Des interruptions de doses sont recommandées en cas d'effets indésirables de grade 3 ou plus, ou d'effets indésirables intolérables de grade 2, selon la classification clinique internationale CTCAE. À leur disparition, on peut réduire la dose à 40 mg par jour, puis à 20 mg par jour.	Commentaires des régimes d'assurance médicaments pour éclairer les délibérations du CEEP.

Question de mise en œuvre des régimes d'assurance médicaments	Réponse des cliniciens experts
<p>Les patients présentant des métastases cérébrales ou osseuses seraient-ils admissibles à un traitement par le cabozantinib? De plus, est-il sûr d'administrer le cabozantinib chez les patients traités récemment par radiothérapie pour des métastases osseuses ou cérébrales, ou faut-il respecter un intervalle de temps précis?</p>	<p>Le CEEP convient que les patients présentant des métastases cérébrales ou osseuses pourraient être traités par le cabozantinib, selon l'avis de leur médecin. Les patients ne pouvaient être recrutés pour l'essai COSMIC-311 s'ils avaient reçu une radiothérapie pour des métastases osseuses dans les deux semaines précédentes, ou toute autre radiothérapie dans les quatre semaines précédentes. Les patients présentant des métastases cérébrales pouvaient être recrutés pour l'essai COSMIC-311 s'ils avaient été traités de manière appropriée par radiothérapie ou chirurgie (radiochirurgie incluse) et que la maladie était stable depuis quatre semaines au moins.</p> <p>Les cliniciens experts notent qu'un patient peut présenter, alors qu'il reçoit un traitement médicamenteux pour un CDT, une progression de sa maladie dans 1 ou 2 zones corporelles, sans qu'il existe d'autres signes de progression, et se voir alors offrir une radiothérapie stéréotaxique visant ces zones de progression, tout en poursuivant le traitement médicamenteux.</p>
<b>Généralisabilité</b>	
<p>Les résultats de l'essai peuvent-ils être généralisés aux patients dont l'indice fonctionnel ECOG est de plus de 2?</p>	<p>Les cliniciens experts considèrent que traiter des patients dont l'indice fonctionnel ECOG est supérieur à 2 n'est pas conseillé, en raison du risque d'événements indésirables graves.</p>
<b>Prestation de soins</b>	
<p>Le cabozantinib pourrait être associé à des interactions avec d'autres médicaments, des aliments ou des plantes médicinales à évaluer et pour lesquelles il faudrait intervenir.</p>	<p>Cette éventualité à garder à l'esprit est une de raisons pour lesquelles le traitement doit être administré par des praticiens ayant l'expérience de la prise en charge des CDT réfractaires à l'IRA. Les pharmaciens peuvent contribuer à gérer les interactions médicamenteuses avec le cabozantinib.</p>

CDT = cancer différencié de la thyroïde; CEEP = Comité d'experts en examen du PPEA de l'ACMTS; CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group*; IRA = iode radioactif; IRM = imagerie par résonance magnétique; TDM = tomodensitométrie

## Données probantes cliniques

### Études pivots et études de protocole acceptable

#### Description de l'étude

La revue systématique comprend un essai clinique de phase III. L'essai COSMIC-311 est un ECR en double insu et contrôlé par placebo, conduit dans plusieurs centres répartis sur l'Europe, l'Asie, l'Amérique latine, les États-Unis et le Canada pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de 60 mg de cabozantinib en une prise quotidienne, comparativement à un placebo. La randomisation a été stratifiée en fonction de l'âge (< 65 ou ≥ 65 ans) et d'une utilisation antérieure éventuelle de lenvatinib. La population incluait des patients atteints d'un CDT avancé ou métastatique préalablement traité par un ITK qui cible les VEGFR et réfractaire

à l'IRA. Les principaux critères d'efficacité, soit le taux de réponse objective (TRO), la SSP, la SG, la durée de la réponse et la QVLS, ont été évalués à une première date limite de collecte des données (le 19 août 2020). Il y avait alors un total de 187 patients randomisés (population d'analyse en intention de traiter [ITT] et d'étude de l'innocuité), dont les 100 premiers ont été recrutés et évalués en tant que population d'analyse en ITT relativement aux deux critères d'efficacité principaux que constituaient le TRO et la SSP (soit la population en ITT pour l'analyse du taux de réponse objective). Une deuxième date limite (8 février 2021) avec un total de 187 patients dans le sous-groupe d'analyse principale et 258 patients dans la population en intention de traiter totale, a permis d'obtenir des évaluations de suivi prolongé, dont celle de l'innocuité. Le passage du groupe placebo au groupe cabozantinib était autorisé tout au long de l'étude pour les patients admissibles, soit ceux qui présentaient des signes radiologiques de progression selon les Critères d'évaluation de la réponse des tumeurs solides (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* ou RECIST version 1.1), signes évalués en insu par un comité de radiologues indépendants. Les patients de l'essai COSMIC-311 avaient un CDT avancé ou métastatique et un indice fonctionnel de l'ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) de 0 ou 1, constituaient un groupe à légère prédominance féminine et étaient âgés en moyenne de 65 ans.

### Efficacité

À la date limite du 19 août 2020, avec un temps de suivi médian de 6,24 mois, la SG médiane n'a été atteinte (IC à 95 %, non estimable [NE] à NE) dans aucun des groupes thérapeutiques. Le test de Mantel-Haenszel, utilisé pour mettre en évidence les différences entre les courbes de Kaplan-Meier relatives à cette survie, donne une valeur de P correspondante de 0,0879. À la date limite du 8 février 2021, avec un suivi médian de 11,9 mois, les résultats de SG concordent globalement avec ceux de la date limite initiale avec 34 décès dans le groupe cabozantinib et 20 décès dans le groupe placebo (27 % p/r à 32 %, respectivement). La SG médiane était de 19,4 mois (IC à 95 % de 15,9 à NE) dans le groupe cabozantinib et n'a pas été atteinte (IC à 95 % de NE à NE) dans le groupe placebo. Il convient de noter que ces résultats à une date limite plus tardive ont été établis à *posteriori*, à la suite de l'analyse primaire, et sont donc considérés comme complémentaires à ceux de cette analyse.

La SSP, un autre critère principal d'évaluation, a été ajustée pour tenir compte des comparaisons multiples. À la date limite du 19 août 2020, un total de 74 événements étaient notifiés. Le temps de suivi moyen était de 6,24 mois. La SSP médiane n'était pas encore atteinte (IC à 96 % de 5,7 à NE) dans le groupe cabozantinib, alors qu'elle était de 1,9 mois (1,8 à 3,6) dans le groupe placebo. La valeur de P obtenue au test de Mantel-Haenszel stratifié était inférieure à 0,0001. À la date limite du 8 février 2021, les résultats de SSP concordent globalement. Avec un temps de suivi médian de 11,9 mois pour la population de l'analyse primaire (n = 187), la SSP médiane a été atteinte à 11,1 mois (IC à 96 % de 7,4 à 13,8) dans le groupe cabozantinib p/r à 1,9 mois (1,8 à 3,8) dans le groupe placebo, avec une valeur de P inférieure à 0,0001 pour le test de Mantel-Haenszel stratifié, soit une valeur moindre que la valeur de P critique de 0,00036 utilisée pour les tests.

Le TRO était aussi un critère principal d'évaluation dans l'essai COSMIC-311, et il a également été ajusté pour tenir compte des comparaisons multiples. Dans la population en ITT pour l'analyse du taux de réponse objective, à la date limite du 19 août 2020, avec un temps de suivi médian de 5,8 mois, le TRO était de 15 % (IC à 99 % de 5,8 à 29,3) dans le groupe cabozantinib p/r à 0 % (IC à 99 % de 0 à 14,8) dans le groupe placebo (P = 0,028, valeur considérée comme non significative à la valeur critique prédéterminée de 0,01). À la date limite du 8 février 2021, avec un temps de suivi médian plus long (11,9 mois), le TRO était de

15 % (IC à 99 % de 9,4 à 22,7) dans le groupe cabozantinib par rapport à 0 % (IC à 99 % de 0 à 5,8) dans le groupe placebo (P = 0,0005).

La QVLS a été établie au moyen de l'index EQ (une mesure normalisée convertie du score EQ-5D-5L pour différents pays) et de l'échelle EQ VAS. Pour ces deux mesures de QVLS, les données étaient incomplètes et il n'existait aucune donnée probante quant à des effets différents entre les deux groupes de l'étude, et ce tout au long de celle-ci jusqu'à la fin de la semaine 65.

### Effets néfastes (innocuité)

À la date limite du 8 février 2021, les effets indésirables étaient plus fréquents dans le groupe cabozantinib, comparativement au groupe placebo (166 [98 %] p/r à 75 [85 %] respectivement), et incluaient les effets suivants : diarrhée (62 % p/r à 3,4 %), syndrome d'érythème palmoplantaire (EPP) (47 % p/r à 1,1 %), hypertension (32 % p/r à 3,4 %), diminution de l'appétit (31 % p/r à 13 %), fatigue (29 % p/r à 8 %), nausées (28 % p/r à 2,3 %), élévation des enzymes hépatiques (25 % p/r à 2,3 %), hypocalcémie (25 % p/r à 3,4 %) et perte de poids (22 % p/r à 2,3 %).

À la date limite du 8 février 2021, les effets indésirables graves étaient également plus courants dans le groupe cabozantinib (66 patients [39 %]) comparativement au groupe placebo (24 patients [27 %]) et incluaient les effets suivants : diarrhée, épanchement pleural, pneumonie, embolie pulmonaire et dyspnée. Les effets indésirables d'intérêt particulier sont également survenus plus fréquemment dans le groupe cabozantinib que dans le groupe placebo, et incluaient : diarrhée profuse (7,6 % p/r à 0 % respectivement), thromboembolie (10 % p/r à 1,1 %), hypertension (34 % p/r à 3,4 %), élévation des enzymes hépatiques (25 % p/r à 2,3 %), EPP (47 % p/r à 1,1 %) et hypocalcémie (25 % p/r à 3,4 %). Aucun décès lié au traitement n'est survenu au cours de l'essai.

### Évaluation critique

Globalement, l'essai COSMIC-311 comporte peu de risques de biais. Il s'agissait d'un essai randomisé en double insu dont la randomisation, la dissimulation de l'allocation thérapeutique, le masquage et l'analyse des résultats étaient satisfaisants. Quelques préoccupations subsistent sur le plan de sa validité interne, en raison du nombre élevé de patients passés du groupe placebo au groupe d'intervention, et de la possibilité que les patients et les chercheurs aient eu connaissance de l'intervention administrée du fait des effets indésirables plus couramment observés dans le groupe cabozantinib (levée possible de l'insu). Dans l'ensemble, les caractéristiques de départ étaient bien équilibrées entre les groupes de traitement. Les auteurs ont procédé à un ajustement approprié pour tenir compte des analyses multiples lors de l'évaluation des deux critères principaux d'efficacité, le TRO et la SSP. Les autres résultats, notamment la QVLS, n'ont pas fait l'objet de ce type d'ajustement. Parmi les préoccupations relatives à la validité externe de cet essai figurait l'exclusion des patients qui présentaient des métastases cérébrales ou avaient subi antérieurement une radiothérapie pour des métastases osseuses. De plus, la période de suivi de l'essai était relativement courte (médiane de 11,9 mois à la date limite du 8 février 2021), ce qui révèle que les données sont incomplètes pour estimer la SG. L'interprétation des données de SG est également limitée par la taille de l'échantillon et le passage en mode ouvert de patients du groupe placebo au groupe cabozantinib. Il existe une lacune sur l'ensemble des données probantes dans la mesure où aucune donnée comparative relative à l'efficacité ou à la toxicité n'était disponible pour les comparateurs d'intérêt dans le contexte clinique canadien, tels que le selpercatinib ou le larotrectinib, l'un et l'autre utilisés en cas de mutations ciblées.

## Comparaisons indirectes

Nous n'avons pas recensé de comparaison de traitements indirecte dans le cadre de l'examen.

## Autres données pertinentes

Nous n'avons pas relevé d'autres données probantes pertinentes aux fins de l'examen.

## 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	Adultes atteints d'un carcinome différencié de la thyroïde localement avancé ou métastatique ayant progressé après des traitements antérieurs ciblant les VEGFR, et réfractaire au traitement à l'IRA ou non admissible à ce traitement
Traitements	Cabozantinib associé au traitement symptomatique optimal (TSO, soit une analgésie, des antibiotiques en cas d'infection, des transfusions en cas d'anémie, un soutien nutritionnel et un soutien psychologique comportant, au besoin, une médication et des consultations)
Schéma posologique	60 mg par voie orale une fois par jour
Prix indiqué	Cabozantinib, comprimés oraux de 20 mg, 40 mg et 60 mg : 301,29 \$ par comprimé
Cout du traitement	8 436 \$ par cycle de 28 jours
Comparateurs	TSO
Perspective	Payeur public de soins de santé au Canada
Critères d'évaluation	AVAQ, AV
Horizon temporel	Vie entière (40 ans)
Principale source de donnée	Essai COSMIC-311
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Du fait de la population de patients sélectionnée (exclusion des patients présentant des métastases osseuses, inclusion des seuls patients présentant un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1) et de la courte période de suivi (suivi médian de 11,9 mois [date limite du 8 février 2021]), il existe une incertitude quant à la généralisabilité et aux effets à long terme (SG et SSP) du cabozantinib observés dans l'essai COSMIC-311.</li> <li>• Le protocole de l'essai COSMIC-311 permettait le passage des patients du groupe placebo vers le groupe cabozantinib et des ajustements ont été faits à l'aide d'un modèle de temps de survie préservant le rang (RPSFTM) pour ajuster les courbes de SG du groupe TSO seul au sein du modèle économique. Bien que les hypothèses pour les analyses d'ajustement croisé aboutissent en général à une sous-estimation prudente de l'effet thérapeutique du cabozantinib par rapport à celui du TSO seul, il existe une incertitude inhérente à cette méthodologie qui vient entacher le modèle économique.</li> </ul>

Aspect	Description
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS ont noté que la valeur d'utilité choisie par le promoteur relativement à l'état de santé sans progression des patients atteints d'un CDT réfractaire à l'IRA (0,87) était probablement surestimée, ce qui constitue un biais en faveur du cabozantinib. Il n'a pas été intégré de valeurs d'utilité ajustées à l'âge dans le modèle du promoteur; pourtant on s'attendrait à ce que l'âge ait un effet sur la qualité de vie du patient, selon les cliniciens experts.</li> <li>• On ne détient pas de données probantes sur l'efficacité du cabozantinib comparativement à celles du larotrectinib et du selpercatinib chez les patients atteints d'un CDT porteur d'une fusion du gène <i>NTRK</i> ou d'une mutation du gène <i>RET</i>, ayant progressé après un traitement ciblant les VEGFR et réfractaire à l'IRA; de ce fait, le rapport cout/efficacité du cabozantinib relativement à ceux de ces comparateurs n'est pas connu.</li> </ul>
<b>Résultats de la réanalyse de l'ACMTS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'ACMTS a procédé aux modifications suivantes pour tenir compte des principales limites relevées par sa réanalyse : choix d'autres courbes paramétrées de SG et de SSP pour le cabozantinib et de SG pour le TSO, choix d'une autre source pour établir les valeurs d'utilité, et sélection de valeurs d'utilité ajustées à l'âge.</li> <li>• Dans la réanalyse de l'ACMTS, le RCED du cabozantinib combiné au TSO était de 664 742 \$ l'AVAQ gagnée comparativement au seul TSO. Il faudrait réduire le prix d'au moins 95 % pour que le cabozantinib, combiné ou non au TSO, soit considéré comme rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée.</li> <li>• Les résultats étaient conditionnés par la sensibilité du modèle au bénéfice présumé de SG sous cabozantinib. La réanalyse de l'ACMTS a estimé un moindre bénéfice de SG comparativement à l'analyse du scénario de référence par le promoteur, bien que persiste une incertitude quant à l'ampleur présumée du bénéfice de SG modélisé, puisque les données de SG sont incomplètes dans l'essai COSMIC-311.</li> </ul>

AV = année de vie; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group*; NTRK = récepteur tyrosine-kinase neurotrophique; IRA = iode radioactif; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; RET = réarrangement en cours de transfection; SG = survie globale; SSP = survie sans progression; TSO = traitement symptomatique optimal; VEGFR = récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (de l'anglais *vascular endothelial growth factor receptor*)

## Impact budgétaire

L'ACMTS a relevé d'importantes limites dans l'analyse du promoteur : la part de marché présumée du cabozantinib a probablement été sous-estimée; et l'on s'attend à ce que le nombre de patients qui seraient admissibles à un financement public du traitement par le cabozantinib soit plus élevé que celui estimé par le promoteur. La réanalyse de l'ACMTS a actualisé la part de marché du cabozantinib pour refléter une adoption de 55 % la première année, de 65 % la deuxième année et de 75 % la troisième année. Dans l'analyse du scénario de référence de l'ACMTS, le remboursement du cabozantinib aurait un impact budgétaire sur 3 ans de 23 209 107 \$ (6 252 383 \$ la première année, 7 699 525 \$ la deuxième année et 9 257 199 \$ la troisième année). L'impact budgétaire estimé est particulièrement sensible à la proportion de patients atteints d'un CDT réfractaire à l'IRA qui recevraient du cabozantinib.

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

### Membres du Comité

Les D<sup>rs</sup> 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<sup>me</sup> Amy Peasgood.

**Date de la réunion :** Le 14 septembre 2022

**Absences :** Trois membres sont absents.

**Conflits d'intérêts :** Aucun.