

CAPSULES PHARMACOTHÉRAPEUTIQUES

Décembre 2006

Table des matières

LISTE DE MÉDICAMENTS DU RÉGIME GÉNÉRAL et LISTE DE MÉDICAMENTS—ÉTABLISSEMENTS.....	2
▪ Médicaments d'exception – Ajout d'un nouveau médicament	2
Sutent ^{MC} (Pfizer), sunitinib (malate de).....	2
▪ Avis de refus pour la valeur thérapeutique	3
Sutent ^{MC} (Pfizer), sunitinib (malate de)	3
AVIS CONCERNANT SEULEMENT LA LISTE DE MÉDICAMENTS—ÉTABLISSEMENTS.....	4
▪ Ajout d'un nouveau médicament avec critère d'utilisation.....	4
Velcade ^{MC} (J.O.I.), bortézomib	4

Le texte des « Capsules pharmacothérapeutiques » est disponible sur le site Internet du Conseil du médicament, dans la section « Publications », à l'adresse suivante : www.cdm.gouv.qc.ca

Pour tout renseignement supplémentaire :

Conseil du médicament
1195, avenue Lavigerie, 1^{er} étage, bureau 100,
Québec (Québec) G1V 4N3
(418) 643-3140

▪ **Médicaments d'exception – Ajout d'un nouveau médicament**

Sutent^{MC} (Pfizer), sunitinib (malate de)
Caps. 12,5 mg, 25 mg et 50 mg

Le sunitinib est un antinéoplasique oral de la classe des inhibiteurs de la tyrosine kinase, enzyme constituant de plusieurs récepteurs membranaires participant de diverses façons à la transformation maligne. Sutent^{MC} a reçu l'approbation de Santé Canada pour traiter les tumeurs stromales gastro-intestinales après l'échec du traitement par le mésylate d'imatinib pour cause de résistance ou d'intolérance.

Les données d'efficacité du sunitinib pour le traitement d'une tumeur stromale gastro-intestinale proviennent des résultats d'une seule étude clinique récemment publiée (Demetri 2006). Il s'agit d'un essai randomisé et contrôlé avec placebo portant sur des personnes souffrant d'une tumeur stromale gastro-intestinale avancée dont la maladie a progressé sous imatinib ou qui n'ont pu tolérer l'imatinib. Les résultats de cette étude démontrent que le bénéfice observé sur le temps avant progression était quatre fois plus important avec le sunitinib qu'avec le placebo (27,3 semaines contre 6,4 semaines) et le risque de décès était réduit de 51 %. Ces résultats sont favorables, particulièrement dans un contexte de thérapie de dernier recours. De plus, ces résultats sont appuyés par les avantages observés sur les paramètres intermédiaires.

Le ratio coût-utilité du sunitinib dans cette indication est cependant élevé et l'incertitude associée à ce ratio est considérable. Toutefois, bien que le coût de traitement avec le sunitinib soit élevé (6 948 \$ par cycle de six semaines), ce coût est inférieur à celui de l'imatinib à une dose de 800 mg, laquelle est utilisée lorsque la dose initiale de 400 mg s'avère insuffisante. En conséquence, le Conseil a recommandé l'inscription de Sutent^{MC} sur les listes de médicaments aux conditions suivantes :

- ◆ **pour le traitement d'une tumeur stromale gastro-intestinale inopérable, récidivante ou métastatique, chez les personnes avec un statut de performance ECOG ≤ 2 ;**
 - **n'ayant pas répondu au traitement par l'imatinib (résistance primaire);**
 - **dont le cancer a évolué après avoir manifesté une réponse initiale à l'imatinib (résistance secondaire);**
 - **qui présentent une intolérance à l'imatinib;**

Les autorisations sont données à raison d'une dose quotidienne de 50 mg pendant 4 semaines à toutes les 6 semaines.

L'autorisation initiale est pour une durée maximale de 6 mois.

Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir l'évidence d'une réponse complète, partielle ou d'une stabilisation de la maladie, confirmée par imagerie. De plus, le statut de performance selon l'ECOG devra demeurer ≤ 2 . Les autorisations subséquentes seront également pour des durées maximales de 6 mois.

▪ Avis de refus pour la valeur thérapeutique

Sutent^{MC} (Pfizer), sunitinib (malate de) **Caps. 12, 5 mg, 25 mg et 50 mg**

Le sunitinib est un inhibiteur multicible de l'activité de la tyrosine kinase qui s'administre par voie orale. Son mécanisme d'action permet l'inhibition de l'angiogenèse et de la prolifération des cellules tumorales. En août 2006, Santé Canada a octroyé un *avis de conformité conditionnel* à Sutent^{MC} pour le traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique caractérisé par la présence de cellules claires visibles à l'examen histologique, après l'échec du traitement à base de cytokines ou chez les patients considérés comme probablement intolérants à ce type de traitement.

L'évaluation de l'aspect clinique repose sur deux études de phase II, sans traitement comparatif, avec les limites que ce type de devis comporte. Elles ont été réalisées chez des personnes atteintes d'un adénocarcinome rénal métastatique à cellules claires ayant progressé malgré un traitement avec une cytokine. Le but de ces études a consisté à évaluer l'efficacité et l'innocuité du sunitinib en deuxième intention de traitement. Les résultats démontrent un taux de réponse partielle chez un tiers des patients et une stabilisation chez un autre tiers, ainsi qu'une survie médiane sans progression de 8,3 mois. Une des études a démontré une survie médiane globale de 16,4 mois. Ces résultats sont intéressants mais l'absence de traitement comparatif ne permet pas de démontrer le bénéfice réel du sunitinib par rapport aux traitements de support. L'impact d'une réponse partielle au sunitinib sur l'état clinique du patient n'est pas confirmé par des données fiables sur la qualité de vie, ni par des résultats sur la symptomatologie des patients.

Le coût d'un cycle de traitement de six semaines de sunitinib à raison de 50 mg par jour durant quatre semaines suivi de deux semaines de repos est de 6 948 \$. Basé sur la durée médiane de traitement des études, on peut s'attendre à ce que le coût du traitement global varie de 34 740 \$ à 41 688 \$.

Ainsi, l'ensemble des données est insuffisant pour démontrer la valeur thérapeutique de Sutent^{MC} dans cette indication. En conséquence, le Conseil a recommandé le refus d'inscrire Sutent^{MC} sur les listes de médicaments pour le traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique.

**AVIS CONCERNANT SEULEMENT LA
LISTE DE MÉDICAMENTS—ÉTABLISSEMENTS**

▪ **Ajout d'un nouveau médicament avec critère d'utilisation**

**Velcade^{MC} (J.O.I.), bortézomib
Pd Inj. I.V. 3,5 mg**

Le bortézomib est un inhibiteur réversible du protéasome 26S responsable de la dégradation des protéines sur lesquelles est fixée l'ubiquitine. Il affecte donc de multiples cascades de signaux à l'intérieur de la cellule, entraînant la mort de la cellule cancéreuse. Ce médicament est le premier représentant d'une nouvelle classe thérapeutique. En 2005, Velcade^{MC} a reçu un *avis de conformité conditionnel* pour le traitement des patients atteints de myélome multiple qui ont fait une rechute après une thérapie et qui sont réfractaires à leur toute dernière thérapie. Plus récemment, Santé Canada a octroyé à Velcade^{MC} un deuxième *avis de conformité conditionnel* pour le traitement du myélome multiple progressif chez les personnes qui ont reçu au moins un traitement antérieur et qui ont déjà fait l'objet d'une greffe de cellules souches ou chez qui cette technique n'est pas envisageable.

En octobre 2005, le Conseil avait procédé à l'évaluation des données sur le bortézomib. Cette évaluation avait pris en considération les résultats de l'étude APEX (Richardson 2005). Cette étude visait à comparer l'efficacité du traitement par le bortézomib au traitement par la dexaméthasone à haute dose chez des personnes atteintes d'un myélome multiple récidivant ayant reçu un à trois traitements. Les résultats d'APEX se fondaient sur un suivi médian de 8,3 mois, car l'étude avait été cessée prématurément en raison de la différence entre les deux traitements. À l'issue de ses travaux, le Conseil avait conclu à une valeur thérapeutique positive mais modeste du bortézomib dans le traitement du myélome multiple.

Depuis, des données de prolongation de l'étude APEX ont permis de confirmer les résultats préliminaires en regard des taux de réponse et de la durée de la survie sans progression. Après un suivi médian de 22 mois, les résultats de cette analyse démontrent une prolongation de la survie globale de 6 mois dans le groupe de patients qui avaient été assignés au bortézomib. Le Conseil considère que ces nouvelles informations sont significatives. Elles démontrent un bénéfice de plus grande ampleur et permettent d'étoffer l'ensemble des données au regard de la valeur thérapeutique.

Velcade^{MC} est disponible en flacon de 3,5 mg, au coût de 1 766 \$. En considérant les nouvelles données de stabilité publiées, le coût du médicament par cycle de traitement est réduit d'environ 35 %. À titre d'exemple, il est de 4 541 \$ pour un adulte de taille moyenne.

Le ratio coût-utilité incrémental du bortézomib, en comparaison à la dexaméthasone à haute dose, est élevé dans cette indication. Toutefois, une prolongation de la survie globale est démontrée chez une clientèle avec peu d'options de traitement à ce stade de la maladie. Dans le cadre des présents travaux, le Conseil a consulté le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CÉPO) sur l'utilisation de la thalidomide dans le traitement relatif à un myélome multiple récidivant ou réfractaire. Ainsi, même si la thalidomide n'est pas commercialisée au Canada et qu'elle est accessible seulement via le Programme d'accès spécial, le Conseil considère maintenant que la thalidomide, dont le coût de traitement est très élevé, est un traitement comparateur acceptable du bortézomib.

En raison des nouvelles données cliniques et pharmacoéconomiques et de la l'avis positif du CÉPO sur la place de la thalidomide dans cette indication, le Conseil a recommandé

l'inscription de Velcade^{MC} sur la Liste de médicaments—établissements avec le critère d'utilisation suivant :

- ◆ **pour le traitement d'un myélome multiple, récidivant ou réfractaire aux thérapies conventionnelles, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est ≤ 2 ;**