

INLYTA^{MC} – Adénocarcinome rénal métastatique

FÉVRIER 2013

Marque de commerce : Inlyta

Dénomination commune : Axitinib

Fabricant : Pfizer

Forme : Comprimé

Teneurs : 1 mg et 5 mg

Avis de refus à défaut d'un développement de la preuve et d'une entente de partage de risque financier

Un processus formel de collaboration a été instauré entre le Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) et le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) de la Direction québécoise de cancérologie du ministère de la Santé et des Services sociaux pour l'évaluation des médicaments anticancéreux. Ce processus prévoit d'abord le recours à une approche consensuelle entre les deux comités pour l'appréciation de la valeur thérapeutique du produit. Quant aux autres critères inscrits à la loi, les membres du CEPO sont consultés notamment sur certaines hypothèses cliniques nécessaires à l'analyse pharmacoéconomique en vue d'une recommandation par le CSEMI. En définitive, il revient à l'INESSS de faire la recommandation au ministre relativement à l'inscription des médicaments aux listes de médicaments selon l'ensemble des critères prévus à la loi.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'axitinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase associée aux récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (*vascular endothelial growth factor*, VEGF). Il s'agit d'un agent à effets ciblés et à administration orale, sélectif des récepteurs 1, 2 et 3 du VEGF. Il est indiqué « pour le traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique à cellules claires après l'échec du traitement à action générale par une cytokine ou par le sunitinib, un inhibiteur de la tyrosine kinase associée aux récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire ». L'évérolimus (Afinitor^{MC}) et le sorafenib (Nexavar^{MC}) sont indiqués par Santé Canada pour le traitement de deuxième intention, mais seul l'évérolimus est inscrit sur les listes de médicaments à certaines conditions. Le sorafenib a déjà fait l'objet de refus d'inscription, mais sa valeur thérapeutique a été reconnue après un échec avec un traitement avec une cytokine. Il s'agit de la première évaluation d'Inlyta^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, l'étude de phase III AXIS (Rini 2011), complétée par des données supplémentaires sous la forme d'un abrégé de publication (Motzer 2012), est celle retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Les études de phase II de Tomita (2011), de Rini (2009) et de Rixe (2007) ne sont pas retenues, car elles n'incluent que des patients dont la maladie a progressé à la suite d'un traitement avec une cytokine ou le sorafenib, ce qui ne représente pas la pratique au Québec.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

L'étude de Rini (2011) est un essai à répartition aléatoire, multicentrique, réalisé sans insu chez 723 patients atteints d'un adénocarcinome rénal métastatique présentant une progression après une thérapie systémique de première intention à base de sunitinib, de bévaccizumab associé à l'interféron alfa, de temsirolimus ou d'une cytokine. Le but de l'étude est de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'axitinib à celles du sorafenib. L'axitinib est administré à la dose de 5 mg deux fois par jour, avec augmentation ou réduction de dose selon la tolérance, et le sorafenib, à raison de 400 mg deux fois par jour, avec possibilité de réduction de dose selon la tolérance. Les patients inclus ont un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 ou 1. La répartition aléatoire a été effectuée selon un ratio 1:1 et par stratification selon l'indice fonctionnel et le traitement précédent. L'objectif d'évaluation principal est la survie médiane sans progression. Celle-ci a été évaluée par les investigateurs ainsi que par un comité indépendant. Les analyses d'efficacité ont été réalisées selon le principe de l'intention de traiter et celles de toxicité ont inclus les patients ayant reçu au moins une dose de traitement. Les principaux résultats obtenus, en date du 31 août 2010, sont présentés au tableau suivant.

Principaux résultats de l'étude de Rini (2011)

	Axitinib (n = 361)	Sorafenib (n = 362)	RRI (IC95 %) ^a ou valeur p
Paramètre d'évaluation de l'efficacité ^b			
Survie médiane sans progression	6,7 mois	4,7 mois	0,66 (0,54 à 0,81) p < 0,0001
Réponse tumorale objective ^c	19 %	9 %	p = 0,0001
Durée médiane de la réponse	11 mois	10,6 mois	n.d.
Analyses de sous-groupes de l'efficacité ^b			
Survie médiane sans progression – Post-cytokine	12,1 mois (n = 126)	6,5 mois (n = 125)	0,46 (0,32 à 0,68) p < 0,0001
Survie médiane sans progression – Post-sunitinib	4,8 mois (n = 194)	3,4 mois (n = 195)	0,74 (0,57 à 0,96) p = 0,0107
Paramètre d'évaluation de l'innocuité			
Arrêt de traitement lié à des effets indésirables ^d	4 %	8 %	n.d.

a Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*) et intervalle de confiance à 95 %

b Résultats d'évaluation par le comité indépendant

c Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST)

d Pourcentage de patients

n.d. Non disponible

Cette étude est de bonne qualité méthodologique. La répartition aléatoire est adéquate. Toutefois, cette étude a été réalisée sans insu et pourtant le double-insu aurait été facilement réalisable. Cependant, les réponses au traitement sont confirmées par un comité indépendant. Les analyses de sous-groupes selon l'indice fonctionnel et le traitement précédent ont été planifiées *a priori*, la stratification a été prévue en conséquence et une correction pour tests multiples a été réalisée. L'étude inclut un nombre suffisant de sujets et peu d'entre eux ont été perdus de vue au suivi. Les sujets sont bien répartis entre les deux groupes selon les caractéristiques de base connues. Cette étude inclut plusieurs patients (35 %) qui ont reçu une cytokine en première intention de traitement, ce qui ne représente pas le contexte québécois,

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

car rares sont les patients qui reçoivent maintenant une cytokine; presque tous reçoivent un inhibiteur de la tyrosine kinase en première intention. Dans l'étude, 54 % des patients ont reçu le sunitinib en première intention de traitement. Selon les caractéristiques de base, 33 % des patients ont un facteur de mauvais pronostic selon le *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) modifié, lequel a été validé chez des patients en première intention de traitement et non chez des patients correspondant à ceux de l'étude. Le sorafenib n'est pas un traitement comparateur adéquat, car son efficacité après un échec à un inhibiteur de la tyrosine kinase n'est pas démontrée. L'évérolimus aurait constitué un choix pertinent.

Les résultats démontrent que l'axitinib procure un gain de survie médiane sans progression de 2 mois chez la population globale, de 5,6 mois chez le sous-groupe de patients qui ont reçu une cytokine en première intention et de 1,4 mois chez ceux qui ont reçu le sunitinib en première intention comparativement au sorafenib. Les experts sont d'avis que ce gain n'est peut-être pas représentatif du bénéfice réel, car aux valeurs médianes, les courbes de Kaplan-Meier se rapprochent pour ensuite se séparer. Dans ce cas, le rapport des risques instantanés (RRI, *hazard ratio*) de 0,74 témoigne davantage du bénéfice clinique. Les rapports de risques instantanés ont aussi été estimés en fonction des caractéristiques de base et des facteurs pronostics des patients. Hormis les patients ayant reçu du bévacizumab associé à l'interféron alfa en première intention, les résultats montrent que le bénéfice tend à être présent quelle que soit la variable. Ces analyses ne permettent pas d'identifier les patients qui bénéficient davantage de l'axitinib. Les résultats sur la réponse tumorale sont également en faveur de l'axitinib. La qualité de vie a été évaluée à l'aide des questionnaires validés *Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index* (FKSI) et *FKSI-Disease-Related Symptoms* (FKSI-DRS). Malgré les limites inhérentes à la collecte de ces données, les résultats semblent légèrement en faveur de l'axitinib.

Innocuité

Au regard de l'innocuité, l'axitinib entraîne de nombreux effets indésirables. Ceux de grade 3 ou 4 les plus fréquents sont l'hypertension (16 %), la diarrhée (11 %) et la fatigue (11 %). L'hypertension peut limiter l'augmentation de la dose, nécessiter des réductions de doses ou des interruptions de traitement. Le pourcentage de sujets ayant cessé le traitement en raison des effets indésirables est de 4 % avec l'axitinib et de 8 % avec le sorafenib.

Survie globale

Une mise à jour de l'étude principale a été présentée au congrès annuel de l'European Society for Medical Oncology en 2012 (Motzer). L'abrégé présente les résultats sur la survie globale en date du 1^{er} novembre 2011. Il en ressort que :

- Chez la population globale, la survie médiane globale est de 20,1 mois chez les patients recevant l'axitinib et de 19,2 mois chez ceux recevant le sorafenib, pour un RRI de 0,97 (IC95 % : 0,80 à 1,17).
- Chez le sous-groupe de patients ayant reçu le sunitinib en première intention, la survie médiane globale est de 15,2 mois chez les patients recevant l'axitinib et de 16,5 mois chez ceux recevant le sorafenib, pour un RRI de 0,99 (IC95 % : 0,78 à 1,27).
- Au total, 56 % des patients qui ont cessé l'axitinib ou le sorafenib ont reçu des thérapies subséquentes. Cela introduit des éléments confondants significatifs.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Comparaison entre l'axitinib et l'évérolimus

Le comparateur actif jugé le plus approprié pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'axitinib pour cette indication est l'évérolimus. Puisqu'aucune donnée comparative entre ces deux médicaments provenant d'une étude à répartition aléatoire et contrôlée n'est disponible, la mise en parallèle des résultats de l'étude AXIS et de l'étude RECORD-1 (Motzer 2008) a été réalisée par l'INESSS. Les résultats concernant la survie sans progression semblent similaires. En effet, chez les patients ayant déjà reçu le sunitinib, l'axitinib entraîne une survie médiane sans progression de 4,8 mois et l'évérolimus, de 4,6 mois. L'évérolimus entraîne un gain de survie médiane sans progression de 1,8 mois par rapport au placebo chez le sous-groupe de patients post-sunitinib. Le gain réel de l'axitinib par rapport à un placebo est inconnu. Les résultats concernant la survie globale ne peuvent être comparés. En effet, l'axitinib entraîne une survie médiane globale de 15,2 mois chez les patients ayant reçu le sunitinib, mais les données pour ce sous-groupe de patients ne sont pas disponibles pour l'évérolimus. La comparaison de ces deux études doit être effectuée avec prudence, compte tenu que les populations incluses sont différentes. L'étude AXIS a été réalisée exclusivement chez des sujets en deuxième intention de traitement, tandis que l'étude RECORD-1 l'a été chez des sujets en deuxième, troisième et quatrième intentions. De plus, l'axitinib a été comparé à un traitement actif, tandis que l'évérolimus l'a été à un placebo. Au regard de l'innocuité, on constate que ces deux médicaments ont un profil de toxicité différent. L'axitinib entraîne notamment de l'hypertension, de la diarrhée et de la fatigue, tandis que l'évérolimus entraîne de l'hyperglycémie, des lymphopénies, de l'anémie et des pneumonites.

En conclusion, en ce qui concerne la comparaison avec le sorafenib, les résultats d'une étude de bonne qualité méthodologique démontrent que l'axitinib entraîne une survie médiane sans progression de 4,8 mois, soit un gain de 1,4 mois chez les patients atteints d'un adénocarcinome rénal métastatique, en deuxième intention de traitement, après le sunitinib. Cette population correspond aux patients québécois devant être traités dans ce contexte. Le gain de survie sans progression est plus élevé chez les patients qui ont reçu préalablement une cytokine, mais rares sont les patients qui sont traités de cette façon. Les résultats sur la survie globale ne démontrent pas de différence entre les deux médicaments et ceux concernant la qualité de vie semblent légèrement en faveur de l'axitinib. Les membres du CSEMI-CEPO déplorent le choix de ce comparateur actif. Il aurait été souhaitable d'avoir une étude comparant directement l'axitinib à l'évérolimus.

En ce qui concerne la comparaison indirecte avec l'évérolimus, bien que jugées comparables, les données de survie sans progression observées sont empreintes d'incertitudes. Par ailleurs, les profils d'innocuité sont différents et, en conséquence, cela permet de traiter les patients en fonction de leurs comorbidités et de leur tolérance.

En conséquence, pour l'ensemble de ces considérations, les membres du CSEMI-CEPO sont majoritairement d'avis que l'axitinib satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique à cellules claires après l'échec du traitement à action générale par une cytokine ou un inhibiteur de la tyrosine kinase.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

La dose initiale d'axitinib est de 10 mg par jour. Elle peut être augmentée jusqu'à 20 mg par jour ou réduite jusqu'à 4 mg par jour, selon la tolérance. Ainsi, le coût d'un traitement de 28 jours

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

avec l'axitinib varie de 2 083 \$ à 10 416 \$ selon la dose utilisée. À la dose usuelle de 5 mg deux fois par jour, le coût du traitement est de 5 208 \$. Ce coût est identique à celui d'un traitement avec l'évérolimus à la dose de 10 mg une fois par jour et supérieur à celui d'un traitement avec le sorafenib à raison de 400 mg deux fois par jour.

Du point de vue pharmacoéconomique, une étude de minimisation des coûts non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif d'évaluer la différence de coûts entre l'axitinib et l'évérolimus pour le traitement des patients atteints d'un adénocarcinome rénal métastatique à cellules claires après l'échec du traitement systémique par une cytokine ou le sunitinib. Cette analyse :

- se base sur l'hypothèse d'une efficacité égale entre l'axitinib et l'évérolimus;
- est réalisée sur un horizon temporel d'un mois;
- s'appuie sur les résultats de l'étude de Rini (2011) pour les données d'efficacité de l'axitinib et de l'étude de Motzer (2008) pour les données d'efficacité de l'évérolimus;
- est réalisée selon la perspective d'un ministère de la santé dans laquelle sont considérés les coûts en médicaments uniquement.

L'INESSS s'est interrogé sur certains éléments clés de l'analyse soumise par le fabricant susceptibles d'affecter l'appréciation de l'efficacité de l'axitinib, notamment l'hypothèse d'équivalence d'efficacité entre ce dernier et l'évérolimus à la base de l'analyse de minimisation des coûts. En effet, la documentation scientifique disponible ne permet pas d'établir définitivement une équivalence d'efficacité et d'innocuité et les limites de la comparaison indirecte entre ces deux médicaments rendent insatisfaisante toute conclusion à cet effet. Ainsi, l'INESSS ne peut pas retenir le choix du devis de l'analyse de minimisation des coûts.

Dans le contexte actuel, aucune option de traitement n'a été jugée efficace pour le traitement de deuxième intention de l'adénocarcinome rénal métastatique. Toutefois, l'évérolimus a été ajouté aux listes de médicaments dans le cadre du projet pilote en oncologie à la suite d'une recommandation d'inscription conditionnelle à la mise en place d'un processus de développement de la preuve et à ce qu'une entente de partage de risque financier soit conclue. Ce médicament est d'usage courant en pratique. Par conséquent, l'évérolimus est considéré comme le comparateur le plus pertinent. Cependant, les différences des devis des études principales et dans les populations incluses, notamment concernant le nombre de traitements antérieurs reçus ainsi que la différence de comparateur, rendent hasardeuse l'estimation des ratios coût-efficacité différentiels entre l'axitinib et l'évérolimus. Dans ce cas, il a été jugé pertinent d'effectuer une analyse des coûts et des conséquences permettant de mettre en parallèle les coûts de traitement et les bénéfices cliniques de chacun des deux médicaments.

En ce qui concerne les conséquences sur la santé de la population, une mise en parallèle des effets de l'axitinib avec ceux de l'évérolimus est réalisée, malgré les limites que cela comporte. Les principaux constats sont les suivants :

- une survie médiane sans progression de 4,8 mois est observée avec l'axitinib (Rini 2011) comparativement à 4,6 mois avec l'évérolimus (Motzer 2008) chez les patients ayant reçu le sunitinib;
- des résultats non concluants et une incertitude sur le gain de survie médiane globale qui a pu être influencé dans les essais cliniques avec l'axitinib à cause des traitements subséquents et avec l'évérolimus à cause du *crossover*;

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- un profil des effets indésirables différent entre l'axitinib et l'évérolimus qui permet l'individualisation du traitement selon les comorbidités et la tolérance au médicament du patient;
- une interprétation des résultats sur la qualité de vie limitée par la faiblesse des données recueillies et par les biais de mesure possibles.

Par ailleurs, la comparaison des coûts de traitement avec ces deux produits est réalisée dans la perspective d'un système de soins de santé. Pour 28 jours de traitement, les constats sont les suivants :

- un coût en médicament équivalent (5 208 \$) entre l'axitinib et l'évérolimus lorsqu'ils sont administrés à la posologie usuelle recommandée;
- un coût en médicament, pondéré selon les ajustements de doses, plus élevé avec l'axitinib (6 014 \$) comparativement à celui avec l'évérolimus (5 034 \$);
- un coût lié à la prise en charge des effets indésirables qui semble favorable à l'axitinib comparativement à l'évérolimus, compte tenu de la nature des principaux effets considérés.

En conclusion, malgré les limites de la comparaison, le bilan des coûts et des conséquences de l'axitinib et de l'évérolimus n'a pas permis de conclure à un meilleur rapport entre le coût et l'efficacité de l'un ou l'autre de ces médicaments. Ainsi, considérant que l'évérolimus n'a pas été jugé une option de traitement efficiente de l'adénocarcinome rénal métastatique en deuxième intention, l'INESSS est d'avis que l'axitinib ne représente pas une option de traitement coût-efficace. En conséquence, il ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

L'axitinib entraîne des effets indésirables différents de ceux de l'évérolimus. Ainsi, il devient une option de traitement qui permet d'individualiser la thérapie de deuxième intention en fonction des comorbidités du patient. Il permet également d'offrir un traitement aux patients qui présentent une intolérance importante à l'évérolimus.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente un impact budgétaire pour le remboursement de l'axitinib pour le traitement des patients atteints d'un adénocarcinome rénal métastatique à cellules claires après l'échec du traitement systémique par une cytokine ou le sunitinib. L'analyse est basée sur des données épidémiologiques de la maladie, des hypothèses découlant des données des études cliniques et d'autres sources de données pertinentes. Le fabricant estime que des parts de marché de █ %, █ % et █ % par année seraient détenues par l'axitinib au cours des trois premières années suivant son inscription. Dans le scénario de référence du fabricant, ces parts proviendraient █. Il a été supposé que la durée médiane de traitement par patient serait de █.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Impact budgétaire net de l'inscription d'Inlyta^{MC} à la Liste de médicaments pour le traitement des patients atteints d'un adénocarcinome rénal métastatique à cellules claires après l'échec du traitement systémique.

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^a	RAMQ	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Analyse de sensibilité	Pour trois ans, scénario le plus faible			■ \$
		Pour trois ans, scénario le plus élevé			■ \$
INESSS ^b	RAMQ	202 419 \$	414 149 \$	635 512 \$	1 252 080 \$

a Coût excluant la marge bénéficiaire du grossiste et le coût des services professionnels du pharmacien

b Coût incluant la marge bénéficiaire du grossiste et le coût des services professionnels du pharmacien

L'INESSS juge l'impact budgétaire estimé par le fabricant inadéquat. L'hypothèse que le coût de traitement de l'axitinib et de l'évérolimus sont équivalents est jugée invalide puisque les ajustements posologiques n'ont pas été considérés. Par ailleurs, les parts de marché qui seraient détenues par l'axitinib pourraient être inférieures aux estimations faites par le fabricant.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels en médicaments de 1,3 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ pour les trois premières années suivant l'inscription de l'axitinib à la *Liste de médicaments*. Ces coûts pourraient toutefois se révéler inférieurs si les parts de marché de l'axitinib venaient à être moins élevées que celles estimées et si on considérait les coûts en médicaments nécessaires à la prise en charge des principaux effets indésirables.

MÉDICAMENT ANTICANCÉREUX À CARACTÈRE JUGÉ PROMETTEUR

En septembre 2012, l'INESSS a publié un rapport intitulé *Accessibilité à des médicaments anticancéreux à caractère jugé prometteur – État des lieux et bilan du projet pilote* (INESSS 2012). De ce rapport émanent des pistes de solutions visant à améliorer l'accès aux médicaments anticancéreux pour les personnes atteintes de cancer en fin de vie, tout en garantissant que cet accès demeure équitable et raisonnable pour tous les patients et l'ensemble de la population. À l'occasion de ces travaux, l'INESSS a formulé plusieurs recommandations, dont l'une est la mise en place de mécanismes permettant d'assurer une introduction cohérente de l'innovation. Parmi ces mécanismes figurent les ententes de partage de risque, qui peuvent être de nature économique (entente de partage de risque financier) ou de nature clinique (développement de la preuve). Dans ce contexte, et aux fins de l'applicabilité du processus, l'INESSS a introduit la notion de médicament à caractère jugé prometteur. Celle-ci permet de déterminer les médicaments admissibles à une entente de partage de risque. Les caractéristiques permettant de reconnaître un médicament à caractère jugé prometteur sont les suivantes :

- peut apporter un bénéfice clinique significatif pour le patient par rapport aux options thérapeutiques existantes, soit un gain de santé important et un profil d'effets indésirables favorable;
- est indiqué pour une maladie pour laquelle il n'existe actuellement pas de traitement ou représente une amélioration cliniquement importante comparativement au traitement actuel;
- a un potentiel élevé d'améliorer le traitement d'une maladie pour laquelle le traitement actuel n'est pas satisfaisant;
- a un potentiel d'améliorer l'organisation ou l'efficacité du système des soins de santé.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

En conformité avec ces nouvelles orientations, les membres ont délibéré afin de déterminer si le médicament est à caractère jugé prometteur dans le but de se prononcer sur l'opportunité de recommander une inscription conditionnelle à une entente de partage de risque. Ils sont d'avis que l'axitinib peut apporter un bénéfice clinique significatif par rapport au traitement actuel, soit l'évérolimus, en raison de son profil d'effets indésirables différent. Ainsi, l'axitinib a le potentiel d'améliorer le traitement de deuxième intention de l'adénocarcinome rénal métastatique. En conséquence, au regard des caractéristiques retenues pour reconnaître le caractère prometteur, les membres sont d'avis que l'axitinib est un médicament à caractère jugé prometteur. Ainsi, il peut être admissible à une entente de partage de risque.

RECOMMANDATION EN LIEN AVEC LES ORIENTATIONS SUR LES MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX

La recommandation de l'INESSS s'appuie principalement sur les éléments suivants :

- En ce qui concerne la comparaison avec le sorafenib, l'axitinib procure un gain de survie médiane sans progression de 1,4 mois chez les personnes atteintes d'un adénocarcinome rénal métastatique, après le sunitinib en première intention. Le sorafenib n'est cependant pas un comparateur adéquat.
- En ce qui concerne la comparaison indirecte entre l'axitinib et l'évérolimus, les données de survie sans progression sont jugées comparables malgré les incertitudes.
- L'axitinib est généralement bien toléré. Les profils d'innocuité de l'axitinib et de l'évérolimus diffèrent. L'axitinib offre une option de traitement aux patients qui ne peuvent recevoir l'évérolimus en raison de leurs comorbidités ou qui y sont intolérants.
- À la dose usuelle, le coût d'un traitement avec l'axitinib est identique à celui de l'évérolimus. Toutefois, lorsque le coût en médicament est pondéré selon les ajustements de doses, il devient plus élevé avec l'axitinib comparativement à l'évérolimus.
- Le bilan des coûts et des conséquences de l'axitinib et de l'évérolimus n'a pas permis de conclure à un meilleur rapport entre le coût et l'efficacité de l'un ou l'autre de ces médicaments. Ainsi, considérant que l'évérolimus n'a pas été jugé une option de traitement efficiente de l'adénocarcinome rénal métastatique en deuxième intention, le rapport entre le coût et l'efficacité de l'axitinib n'est pas jugé acceptable. Seule une réduction du coût de traitement permettrait de ramener le rapport entre le coût et l'efficacité à un niveau jugé acceptable. Cet élément est nécessaire pour permettre de formuler une recommandation favorable à l'inscription de l'axitinib.
- À défaut d'une réduction conséquente du prix du produit, l'ajout d'une indication reconnue à l'axitinib entraînerait des dépenses supplémentaires de 1,3 M\$ pour la RAMQ.
- L'axitinib satisfait aux caractéristiques d'un médicament à caractère jugé prometteur, telles que déterminées par l'INESSS, ce qui permet de le qualifier pour une entente de partage de risque.

Inlyta^{MC} ne satisfait pas à l'ensemble des critères prévus à la loi pour l'inscription sur les listes de médicaments pour le traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique. Cependant, en tenant compte des orientations émergeant des travaux sur les médicaments anticancéreux, l'INESSS considère qu'il s'agit d'un médicament à caractère jugé prometteur.

L'INESSS recommande de ne pas inscrire Inlyta^{MC} sur les listes de médicaments pour le traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique à moins qu'un processus de développement de la preuve soit mis en place et qu'une entente de partage de risque financier visant à réduire le coût de traitement afin d'atteindre un rapport entre le coût et l'efficacité acceptable à la

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

lumière des éléments délibératifs mentionnés soit conclue. Cette mesure permettrait un accès qui est conforme aux valeurs d'équité (prise en charge des patients vulnérables), de justice (utilisation efficiente des ressources), ainsi que de transparence, de rigueur et d'excellence. Dans cette éventualité, l'indication reconnue serait la suivante :

- ◆ pour le traitement de deuxième intention d'un adénocarcinome rénal métastatique caractérisé par la présence de cellules claires après échec à un traitement par un inhibiteur de la tyrosine kinase à moins d'une contre-indication ou d'une intolérance sérieuses, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

L'autorisation initiale est pour une durée maximale de 4 mois.

Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'une réponse complète, partielle ou d'une stabilisation de la maladie, confirmée par imagerie dans les 6 semaines avant la fin de l'autorisation en cours. De plus, le statut de performance selon l'ECOG devra demeurer de 0 ou 1. Les autorisations subséquentes seront également pour des durées maximales de 4 mois.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et coll.** Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 449-56.
- **Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, et coll.** Axitinib vs sorafenib for advanced renal cell carcinoma: Phase III overall survival results and analysis of prognostic factors. 2012 ESMO Annual meeting. Abstract 1390.
- **Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et coll.** Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378(9807):1931-9.
- **Rini BI, Wilding G, Hudes G, et coll.** Phase II study of axitinib in sorafenib-refractory metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27(27):4462-8.
- **Rixe O, Bukowski RM, Michaelson MD, et coll.** Axitinib treatment in patients with cytokine-refractory metastatic renal-cell cancer: a phase II study. *Lancet Oncol* 2007; 8:975-84.
- **Tomita Y, Uemura H, Fujimoto H, et coll.** Key predictive factors of axitinib (AG-013736)-induced proteinuria and efficacy: A phase II study in Japanese patients with cytokine-refractory metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* 2011;47(17):2592-602.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).