

LENVIMA^{MC}

Adénocarcinome rénal avancé ou métastatique

Avis transmis au ministre en juin 2022

Marque de commerce : Lenvima

Dénomination commune : Lenvatinib

Fabricant : Eisai

Forme : Trousse (orale solide)

Teneurs : Dose quotidienne de 8 mg : 4 mg (10 caps.)

Dose quotidienne de 10 mg : 10 mg (5 caps.)

Dose quotidienne de 14 mg : 4 mg (5 caps.) et 10 mg (5 caps.)

Dose quotidienne de 20 mg : 10 mg (10 caps.)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'ajouter une indication reconnue à Lenvima^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements*, en association avec le pembrolizumab, pour le traitement de 1^{re} intention de l'adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique, ainsi qu'une indication reconnue sur les listes des médicaments pour la poursuite du traitement chez les patients pour qui la toxicité du pembrolizumab est intolérable, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique.

Indication reconnue pour la *Liste des médicaments – Établissements* :

- ◆ en association avec le pembrolizumab, pour le traitement de première intention d'un adénocarcinome rénal au stade localement avancé non résécable ou métastatique, caractérisé par la présence de cellules claires, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie selon les critères iRECIST, confirmée par imagerie.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Indication reconnue pour le paiement sur les listes des médicaments :

- ◆ en monothérapie, pour la poursuite du traitement d'un adénocarcinome rénal au stade localement avancé non résécable ou métastatique, chez les personnes ayant reçu un traitement associant le pembrolizumab et le lenvatinib en milieu hospitalier durant 24 mois ou dont le pembrolizumab a dû être cessé.

La durée de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie confirmée par imagerie.

Évaluation

L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens, d'experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'un gestionnaire du réseau, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les 5 aspects prévus par la Loi sur l'INESSS. Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences, sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé, de l'inscription du médicament sur la liste. Si la valeur thérapeutique n'est pas reconnue, l'INESSS n'évalue pas les autres aspects. Pour les médicaments oncologiques, le Comité de l'évolution de la pratique en oncologie (CEPO) participe à l'évaluation et à la délibération concernant la valeur thérapeutique. Ce comité est composé d'hématologues et d'oncologues médicaux, de chirurgiens, de radio-oncologues et de pharmaciens spécialisés en oncologie. L'appréciation de la valeur globale tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques, telles la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et autres experts, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le lenvatinib est un antagoniste de multiples récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK) qui cible sélectivement les récepteurs 1 à 3 du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (*vascular endothelial growth factor receptor*, VEGF). Il inhibe également d'autres RTK qui jouent un rôle dans la prolifération tumorale et l'angiogenèse. Il s'administre par voie orale 1 fois par jour en continu.

Le pembrolizumab est un anticorps monoclonal, humanisé et sélectif, dirigé contre le récepteur PD-1 (*programmed cell death-1*) afin de prévenir son interaction avec les ligands PD-L1 et PD-L2. Le PD-1 est exprimé à la surface des lymphocytes infiltrant la tumeur, alors que PD-L1 et PD-L2 sont exprimés à la surface des cellules cancéreuses et des cellules présentatrices d'antigènes. La liaison des ligands au récepteur PD-1 limite l'activité et la surveillance immunologique des lymphocytes T dans les tissus périphériques. En inhibant cette liaison, le pembrolizumab active les lymphocytes T cytotoxiques spécifiques à la tumeur dans le microenvironnement tumoral et réactive l'immunité anti-tumorale. Il s'administre par voie intraveineuse tous les 21 jours.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

La combinaison du lenvatinib avec un anticorps anti-PD-1 entraîne une inhibition de 3 voies de signalisation (VEGF, FGF [*fibroblast growth factor*] et PD-1), ce qui induit des effets immunostimulants de l'interféron gamma tout en bloquant le mécanisme d'échappement PD-1/PD-L1.

Le lenvatinib est notamment indiqué « en association avec le pembrolizumab, pour le traitement de l'hypernéphrome avancé ou métastatique (qui ne peut être guéri par chirurgie ou radiothérapie) chez les patients adultes qui n'ont pas déjà reçu de traitement à action générale contre ce cancer au stade métastatique ». Il est actuellement inscrit sur les listes des médicaments à titre de médicament d'exception pour le traitement du cancer différencié de la thyroïde et du carcinome hépatocellulaire non résecable.

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1^{re} évaluation de Lenvima^{MC} par l'INESSS pour cette indication, évaluation commencée avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada. Elle est réalisée dans le cadre d'un processus d'évaluation aligné sur Santé Canada et l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La Société canadienne du cancer estime que 2 000 nouveaux cas de cancer du rein (et du bassinet du rein) auront été diagnostiqués au Québec au cours de l'année 2021, et que 510 décès auront été enregistrés (Société canadienne du cancer 2021). Il atteint 2 fois plus souvent l'homme que la femme et se présente majoritairement après 55 ans (Société canadienne du cancer). Les facteurs de risque les mieux établis sont le tabagisme, l'obésité et l'hypertension artérielle (Capitano 2019, Kabaria 2016). L'adénocarcinome rénal (ou hypernéphrome), type de cancer du rein qui se déclare dans les cellules qui couvrent les tubules, représente 80 à 85 % de l'ensemble des cancers du rein chez l'adulte (Capitano 2016, Hsieh 2017). Le type le plus commun, qui compte pour 70 à 80 % des cas, est celui dont l'histologie est à cellules claires (NCCN 2022, Escudier 2019). Les adénocarcinomes à cellules non claires, plus rares, comprennent plusieurs sous-types, dont les carcinomes papillaire et chromophile; les traitements sont semblables à ceux des cancers à cellules claires, mais leur efficacité est généralement moins bien documentée.

Ce cancer, souvent asymptomatique au diagnostic, est découvert à un stade avancé ou métastatique dans 15 et 30 % des cas. De plus, chez 20 à 40 % des patients, la maladie localement avancée progressera vers une maladie métastatique (Capitano 2016, SEER 2021, Dabestani 2016, Ljungberg 2011). Chez les patients présentant des métastases à distance, le taux de survie à 5 ans est d'environ 14 % (SEER), mais le pronostic varie, entre autres, selon les critères de risque établis par l'*International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium* (IMDC) (Heng 2009 et 2013), ou encore selon ceux du *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) (Motzer 2004). Dans les 2 cas, le pronostic est classifié comme étant favorable, intermédiaire ou défavorable et le traitement initial, à visée palliative, dépend notamment du niveau de risque déterminé. Les principales options thérapeutiques actuellement disponibles et remboursées au Québec en 1^{re} intention sont les associations axitinib (Inlyta^{MC})/pembrolizumab (Keytruda^{MC}) ([INESSS 2020](#)) et nivolumab (Opdivo^{MC})/ipilimumab (Yervoy^{MC}) ([INESSS 2018](#)). Il est estimé qu'environ 2/3 des personnes reçoivent l'axitinib/pembrolizumab, indiqué pour tous les niveaux de risque pronostique, alors que 1/3 reçoivent

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

le nivolumab/ipilimumab, indiqué chez les personnes qui présentent un risque intermédiaire à défavorable. Plus marginalement, le sunitinib (Sutent^{MC}) et le pazopanib (Votrient^{MC}) sont utilisés peu importe le niveau de risque, par exemple en cas de contre-indication à l'immunothérapie ou en cas d'impossibilité de recours à la voie intraveineuse. La surveillance active demeure également une option pour certains patients sélectionnés dont la maladie est peu étendue, qui sont asymptomatiques ou qui présentent certaines comorbidités. À la progression de la maladie, les choix disponibles dépendent du traitement préalablement reçu. Ceux qui sont inscrits sur les listes des médicaments sont les suivants : le nivolumab, le cabozantinib (Cabometyx^{MC}), l'axitinib et l'évérolimus (Afinitor^{MC}).

Besoin de santé

Malgré les avancées qu'a permises l'arrivée des nouvelles thérapies, le risque de progression demeure élevé. Bien que le besoin de santé soit actuellement partiellement comblé, il est toujours souhaité d'avoir des options de traitements qui prolongeraient la vie, retarderaient la progression de la maladie et intensifieraient la réponse thérapeutique. L'objectif de l'ajout d'un nouveau traitement à l'arsenal thérapeutique en 1^{re} intention est donc l'amélioration de la survie des patients, et ces traitements devraient également présenter un profil d'innocuité acceptable, s'administrer de façon conviviale et améliorer la qualité de vie ou, à tout le moins, la maintenir.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude CLEAR (Motzer 2021), complétée par des données de qualité de vie (Motzer 2022) et une mise à jour de la survie globale (Choueiri 2021), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a apprécié une méta-analyse en réseau (MAEnR) soumise par le fabricant (Kadambi 2022), de même que 5 MAEnR qu'il a repérées (Bosma 2022, Cattrini 2021, Quhai 2021, Lombardi 2022, Nocera 2022).

Étude CLEAR

Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire (1:1:1) et sans insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité des associations lenvatinib/pembrolizumab et lenvatinib/évérolimus à celles du sunitinib. Il a été réalisé sur 1 069 adultes ayant eu un diagnostic d'adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique et qui n'avaient jamais été traités à ces stades. Pour être admis, les patients devaient être atteints d'une maladie caractérisée par une histologie à cellules claires et présenter un indice de performance de Karnofsky d'au moins 70. Parmi les critères d'exclusion, notons la présence de métastases cérébrales symptomatiques et le recours antérieur à tout traitement systémique pour le cancer du rein. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon le niveau de risque, en utilisant la classification du MSKCC (favorable, intermédiaire ou défavorable) et la région géographique (Amérique du Nord et Europe de l'Ouest, ou reste du monde). Les patients ont été répartis en 3 groupes pour recevoir :

- groupe A : lenvatinib/évérolimus (n = 357);
- groupe B : lenvatinib/pembrolizumab (n = 355);
- groupe C : sunitinib (n = 357).

Seuls les groupes B et C sont considérés pour la présente évaluation. Le lenvatinib était administré à la dose de 20 mg 1 fois par jour en continu et le pembrolizumab à la dose de 200 mg tous les 21 jours. Le pembrolizumab était donné sur une durée maximale de 24 mois et le lenvatinib pouvait être poursuivi en monothérapie, tant que la réponse persistait. Le sunitinib était administré à la dose de 50 mg 1 fois

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

par jour, durant 28 jours par cycle de 42 jours. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, l'administration du pembrolizumab, du sunitinib ou du lenvatinib pouvait être interrompue et la dose du lenvatinib ou du sunitinib pouvait être réduite. À l'exception du pembrolizumab, qui était cessé au bout de 24 mois, les traitements étaient poursuivis jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Ils pouvaient être également continués au-delà de la progression radiologique, si l'investigateur le jugeait approprié. Il n'y a pas eu de *crossover*.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie sans progression (SSP) évaluée par un comité indépendant, selon les *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST), version 1.1 (Eisenhauer 2009). Les paramètres secondaires clés sont la survie globale (SG) et la réponse tumorale objective (RTO). Afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha), la SSP, la SG et la RTO ont été testées selon une approche hiérarchisée. L'analyse finale de la SSP et de la SG était prévue lors de l'analyse intermédiaire 3, alors que l'analyse finale de la RTO était prévue à l'analyse intermédiaire 2. Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter, après un suivi médian de 26,6 mois pour la SG lors de l'analyse intermédiaire 3, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude CLEAR (Motzer 2021, HAS 2022)

Paramètre d'évaluation ^a	Association lenvatinib/pembrolizumab (n = 355)	Sunitinib (n = 357)	RRI ou RC (IC95 %); Valeur p
Survie sans progression médiane ^b	23,9 mois	9,2 mois	0,39 ^c (0,32 à 0,49) p < 0,0001 ^d
Survie globale médiane ^e	Non atteinte	Non atteinte	0,66 ^c (0,48 à 0,88) p = 0,005 ^f
Taux de réponse tumorale objective ^g	67,3 %	35,0 %	3,84 ^h (2,81 à 5,26) p < 0,0001 ⁱ
Durée médiane de la réponse ^j	25,8 mois	14,6 mois	nd

IC95% : Intervalle de confiance à 95 %; n. e. : non estimable; nd : Non disponible; RC : Rapport de cote, RRI : Rapport des risques instantanés.

a Par le comité indépendant.

b Résultat obtenu à l'analyse intermédiaire 3, après un suivi médian de 22,3 mois dans le groupe lenvatinib/pembrolizumab et de 16,6 mois dans le groupe sunitinib.

c Rapport de risque instantané.

d Le résultat a atteint le seuil de signification statistique (bilatéral) prédéfini de 0,0411.

e Résultat obtenu à l'analyse intermédiaire 3, après un suivi médian de 26,6 mois dans le groupe lenvatinib/pembrolizumab et de 26,3 mois dans le groupe sunitinib.

f Le résultat a atteint le seuil de signification (bilatéral) prédéfini de 0,0161

g Pourcentage de patients présentant une réponse complète ou partielle, déterminée selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST) version 1.1 (Eisenhauer 2009).

h Rapport de cote.

i L'analyse finale de la réponse tumorale objective était prévue à l'analyse intermédiaire 2 (15 novembre 2019). Le résultat a atteint le seuil de signification statistique (bilatéral) prédéfini de 0,0045.

j Paramètre exploratoire, résultat de l'analyse intermédiaire 3, parmi les sujets ayant obtenu une réponse tumorale objective lors de cette analyse (n = 252 pour le groupe lenvatinib/pembrolizumab et n = 129 pour le groupe sunitinib).

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est jugée de bonne qualité méthodologique et inclut un nombre de sujets jugé adéquat.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- L'essai n'est pas réalisé à l'insu des sujets ni des investigateurs, ce qui pourrait influencer les paramètres subjectifs, telles l'innocuité, la qualité de vie et certaines évaluations cliniques. Toutefois, la SSP et la RTO ont été évaluées par un comité indépendant, ce qui atténue le risque de biais de détection.
- La répartition aléatoire a été stratifiée selon des éléments cliniquement pertinents. De légers déséquilibres entre les groupes lenvatinib/pembrolizumab et sunitinib sont observés en ce qui concerne la proportion de sujets ≥ 65 ans (54,6 % contre 63,0 %), la proportion d'hommes (71,8 % contre 77,0 %) ainsi que la proportion de sujets ayant un risque intermédiaire selon la classification IMDC (59,2 % contre 53,8 %). Ces déséquilibres sont somme toute peu susceptibles d'influencer les résultats.
- Les paramètres d'évaluation principal et secondaires clés sont jugés pertinents. La survie globale constitue le paramètre le plus informatif pour évaluer l'efficacité des traitements dans le contexte étudié.
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation considérés comme cliniquement importants.
- La durée du suivi est jugée suffisante pour apprécier le paramètre principal, mais courte pour l'évaluation de la survie globale.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Les sujets sont d'un âge médian de 62 ans, 74,4 % sont des hommes, 75,4 % ont subi une néphrectomie et la répartition selon le risque IMDC allait comme suit : favorable 32,8 %, intermédiaire 56,5 % et 9,8 % défavorable. La population étudiée est jugée globalement représentative de celle traitée au Québec à ce stade de la maladie, à l'exception de la proportion de patients avec risques favorable et élevé. Comme elle demeure bien équilibrée entre les groupes, cela ne devrait pas affecter les résultats. De plus, la proportion de patients ayant eu une néphrectomie est supérieure à celle observée au Québec, mais il serait également peu probable que cela affecte les résultats.
- En ce qui a trait au traitement comparateur, bien que le sunitinib ait été adéquat au moment de commencer l'étude, il est rarement utilisé aujourd'hui à cette intention de traitement. L'association axitinib/pembrolizumab aurait été un comparateur plus pertinent et, dans une moindre mesure, l'association nivolumab/ipilimumab, pour les personnes qui présentent un risque intermédiaire à défavorable.

Les résultats de l'analyse intermédiaire 3 démontrent que l'association lenvatinib/pembrolizumab prolonge de 14,7 mois la SSP comparativement au sunitinib. L'ampleur du gain est jugée cliniquement importante; la diminution du risque de progression ou de décès s'élève à 61 %. Ce bénéfice est globalement uniforme dans tous les sous-groupes prédéfinis, indépendamment des caractéristiques de base des patients. Les résultats pour le groupe sunitinib sont tels qu'attendus en pratique. En ce qui a trait à la SG, la médiane n'est atteinte dans aucun des 2 groupes. Les résultats montrent néanmoins une réduction du risque de décès de 34 % statistiquement significative en faveur de l'association lenvatinib/pembrolizumab, mais une incertitude demeure puisque les données ne sont pas suffisamment matures pour être interprétées avec justesse. Par ailleurs, lors de l'analyse intermédiaire 2, un pourcentage jugé élevé de sujets traités par l'association lenvatinib/pembrolizumab ont obtenu une RTO par rapport aux sujets recevant le sunitinib. La différence entre les 2 groupes de 32,3 % est statistiquement et cliniquement significative. En outre, une mise à jour de la SG avec un suivi

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

médian de 33,7 mois a également été considérée (Choueiri). Bien que les données soient toujours immatures, celle-ci confirme que le bénéfice initial de SG observé se maintient avec un suivi plus long.

Innocuité

Quant à l'innocuité, les principaux effets indésirables de tous grades de l'association lenvatinib/pembrolizumab dont la fréquence est plus élevée que ceux du sunitinib sont notamment la diarrhée (61,4 % contre 49,4 %), l'hypertension (55,4 % contre 41,5 %), l'hypothyroïdie (47,2 % contre 26,5 %) et la diminution de l'appétit (40,3 % contre 30,9 %). En contrepartie, cette association cause moins d'érythrodysesthésie palmoplantaire (28,7 % contre 37,4 %) et de dysgueusie (12,2 % contre 27,9 %) que le sunitinib. Les toxicités de grade 3 ou plus considérées comme liées au traitement sont survenues en plus grande proportion dans le groupe lenvatinib/pembrolizumab (71,6 % contre 58,8 %). De plus, davantage de sujets ont cessé au moins 1 des médicaments de l'association comparativement au sunitinib (37,2 % contre 14,4 %). Un total de 68,8 % des sujets ont nécessité une réduction de dose en raison d'effets indésirables pour le lenvatinib, par rapport à 50,3 % des sujets du groupe sunitinib. Le profil d'innocuité de l'association lenvatinib/pembrolizumab est donc globalement défavorable comparé au sunitinib, mais il est tel qu'attendu pour une combinaison de ces 2 types de médicaments.

Qualité de vie

Une analyse de la qualité de vie publiée a été effectuée dans le cadre de l'étude CLEAR (Motzer 2022). Celle-ci a été évaluée à l'aide de 3 questionnaires, soit le *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index- Disease related Symptoms* (FKSI-DRS), l'*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 items* (EORTC QLQ-C30) et l'*EuroQol Group-5 Dimension-3 Level* (EQ-5D-3L). Les taux de complétion au départ étaient élevés, puis ont diminué au fil du temps, particulièrement chez les sujets du groupe sunitinib. Concernant les changements par rapport à l'état initial, une stabilité a été observée sur la majorité des échelles, et des améliorations cliniquement significatives ont été notées en faveur de l'association lenvatinib/pembrolizumab sur l'échelle fonctionnelle physique et les échelles de symptômes de fatigue, de dyspnée et de constipation de l'EORTC-QLQ-C30. Quant au délai avant la détérioration et au délai avant la détérioration définitive, plusieurs améliorations cliniquement significatives ont également été notées sur certaines échelles (échelle fonctionnelle physique, dyspnée et perte d'appétit du EORTC-QLQ-C30, entre autres). Dans l'ensemble, ces données suggèrent que les sujets recevant l'association lenvatinib/pembrolizumab ont majoritairement manifesté une stabilité de leur qualité de vie par rapport à ceux du groupe sunitinib, avec une amélioration notée de certains aspects. Toutefois, la portée de ces résultats est limitée notamment en raison du devis ouvert de l'étude et du caractère exploratoire de l'analyse.

Comparaisons indirectes

Les comparateurs jugés les plus appropriés pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'association lenvatinib/pembrolizumab sont les associations axitinib/pembrolizumab et, dans une moindre mesure, nivolumab/ipilimumab pour les personnes ayant un risque intermédiaire à défavorable selon l'IMDC. En l'absence de données les comparant directement, le fabricant a soumis le rapport complet d'une MAenR, dont les résultats sont publiés sous la forme d'une affiche (Kadambi 2022). Elle a pour objectif de comparer l'efficacité et l'innocuité du lenvatinib/pembrolizumab à celles de plus de 20 comparateurs déterminés par le fabricant, incluant les associations axitinib/pembrolizumab et nivolumab/ipilimumab. L'INESSS juge que seules ces comparaisons sont pertinentes pour la présente évaluation. Les données cliniques sont tirées des études KEYNOTE-426 (Rini 2019, Rini 2021), CheckMate-214 (Motzer 2018,

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Albiges 2020) et CLEAR (Motzer 2021, Choueiri), des essais de phase III à répartition aléatoire, de bonne qualité méthodologique. Toutes ces études comparent les associations d'intérêt avec le sunitinib, ce qui permet d'ancrer la comparaison par l'intermédiaire de ce dernier. Les paramètres d'évaluation retenus sont la SG, la SSP, la RTO, la survenue d'effets indésirables de grade ≥ 3 de toutes causes et ceux liés au traitement, ainsi que le taux d'abandon en raison d'effets indésirables.

L'appréciation par l'INESSS de cette comparaison indirecte est la suivante :

- La méthodologie de cette comparaison indirecte est jugée adéquate. Toutefois, n'étant pas publiée, elle n'a pas fait l'objet d'une révision par les pairs, ce qui constitue une limite.
- La stratégie de recherche est détaillée et a permis de répertorier les études pertinentes et jugées d'intérêt.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont bien énoncés et ont été établis en fonction des critères PICOS, soit la population, l'intervention, le comparateur, les résultats, le devis et les limites, ce qui est adéquat.
- Il n'est pas précisé si la qualité des études et la présence des principaux biais a été évalué, ce qui constitue une limite.
- La méthode d'analyse préconisée, fondée sur une approche bayésienne, avec un modèle à effet fixe et un modèle à effet aléatoire, est jugée adéquate.
- L'étude CheckMate-214 se distingue de l'étude CLEAR, puisqu'elle était conçue pour démontrer un bénéfice dans la population avec un risque intermédiaire à défavorable selon la classification IMDC. Des comparaisons entre nivolumab/ipilimumab et lenvatinib/pembrolizumab, avec le sous-groupe de patients à risque intermédiaire à défavorable de l'étude CLEAR, ont donc été réalisées, ce qui est adéquat.
- Les caractéristiques des populations ont été examinées à l'aide d'un format tabulaire. Plusieurs variations ont été relevées, notamment dans la répartition selon les niveaux de risque. Aucun ajustement n'a été apporté pour les variables influençant le pronostic ou pouvant modifier l'effet du traitement. Dans certains cas, des analyses de sensibilité ont été réalisées, notamment en fonction des différents niveaux de risque.
- Les résultats de SG sont immatures dans l'étude CLEAR, ce qui rend l'interprétation de ce paramètre incertain. Notons également que le crossover était permis uniquement dans l'étude CheckMate 214 et le pourcentage de patients ayant reçu un traitement subséquent dans les études est différent et varie en fonction de la durée du suivi. Cela a pu influencer les résultats de l'analyse de la SG.
- Il est difficile d'évaluer l'impact des durées de suivi médian, qui varient de 26 à 55 mois entre les études.
- Il n'y a pas eu d'évaluation de la qualité de vie.

Les résultats de cette MAenR indiquent que pour la SG, l'association lenvatinib/pembrolizumab ne se distingue pas des associations axitinib/pembrolizumab et nivolumab/ipilimumab, puisque les intervalles de crédibilité des rapports de risque instantanés traversent la valeur 1. Quant à la SSP, le lenvatinib/pembrolizumab ne se distingue pas de l'axitinib/pembrolizumab, mais est supérieur au nivolumab/ipilimumab. Toutefois, une certaine nuance doit être apportée puisque la SSP médiane ne reflète pas adéquatement les bénéfices liés à la double immunothérapie, considérant que les patients qui répondent à ce traitement obtiennent généralement un important gain de survie globale. Par conséquent, cette comparaison doit être interprétée avec prudence. Par ailleurs, le

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

lenvatinib/pembrolizumab serait supérieur aux 2 comparateurs d'intérêts en ce qui concerne la RTO. En ce qui a trait à la toxicité, l'association lenvatinib/pembrolizumab ne se distingue pas des 2 associations pour tous les paramètres d'innocuité évalués, à l'exception des effets indésirables de grade ≥ 3 , où elle serait inférieure au nivolumab/ipilimumab. Toutefois, les résultats d'innocuité comportent une certaine incertitude, puisqu'ils prennent en considération la fréquence des effets indésirables sans tenir compte de leur nature et leur durée, ce qui constitue une limite importante. Le profil d'innocuité diffère donc entre les 3 associations, mais le fardeau serait globalement similaire.

D'autres MAenR publiées et repérées par l'INESSS ont également été considérées. En général, leur méthodologie est moins détaillée que celle soumise par le fabricant, ce qui constitue une limite importante à leur appréciation. Certaines d'entre elles ont réalisé des comparaisons uniquement contre le sunitinib, et calculé des scores SUCRA, permettant de déterminer la probabilité qu'un traitement soit le meilleur pour un paramètre évalué (Cattrini, Quhal, Lombardi). Les MAenR de Bosma et Nocera ont effectué des comparaisons entre les traitements. Notons qu'elles ont utilisé un modèle à effet fixe pour les comparaisons pour la SSP, au contraire de la MAenR du fabricant qui a employé un modèle à effet aléatoire pour ce paramètre, considéré comme plus adéquat en raison de certaines sources d'hétérogénéité relevées. De plus, seule la MAenR du fabricant a effectué des comparaisons entre les résultats pour les sous-groupes de patients à risque intermédiaire à défavorable, conformément à l'indication du nivolumab/ipilimumab. Pour toutes ces raisons, l'INESSS adhère davantage aux constats de la MAenR soumise par le fabricant. Il n'en demeure pas moins que les résultats des MAenR ayant effectué des comparaisons entre les traitements corroborent globalement celles de la MAenR du fabricant. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principaux résultats d'efficacité des méta-analyses en réseaux comparant les associations lenvatinib/pembrolizumab, axitinib/pembrolizumab et nivolumab/ipilimumab (Bosma 2022, Kadambi 2022 et Nocera 2022) ^a

Paramètre d'évaluation ^b	Kadambi 2022 (fabricant)	Bosma 2022	Nocera 2022
SURVIE GLOBALE	RRI (ICr 95 %)	RRI (ICr 95 %)	RRI (ICr 95 %)
Len+Pem c. Axi+Pem	0,99 (0,71 à 1,37)	0,97 (0,67 à 1,40)	0,97 (0,67 à 1,40)
Len+Pem c. Nivo+Ipi (ITT)	1,04 (0,77 à 1,42)	0,96 (0,69 à 1,33)	0,96 (0,69 à 1,33)
Len+Pem c. Nivo+Ipi (risque I à D) ^c	0,95 (0,68 à 1,34)	nd	nd
SURVIE SANS PROGRESSION	RRI (ICr 95 %)	RRI (ICr 95 %)	RRI (ICr 95 %)
Len+Pem c. Axi+Pem	0,57 (0,31 à 1,08) ^d	0,55 (0,42 à 0,72)	0,55 (0,41 à 0,73)
Len+Pem c. Nivo+Ipi (ITT)	0,44 (0,23 à 0,82)^d	0,44 (0,34 à 0,57)	0,44 (0,33 à 0,58)
Len+Pem c. Nivo+Ipi (risque I à D) ^c	0,49 (0,36 à 0,66)^d	nd	nd
RÉPONSE TUMORALE OBJECTIVE	RC (ICr 95 %)	RC (ICr 95 %)	RC (ICr 95 %)
Len+Pem c. Axi+Pem	1,86 (1,23 à 2,84)	1,94 (1,28 à 2,95)	nd
Len+Pem c. Nivo+Ipi (ITT)	3,24 (2,18 à 4,85)	3,25 (2,18 à 4,87)	nd
Len+Pem c. Nivo+Ipi (risque I à D) ^c	3,32 (2,03 à 5,46)	nd	nd

Axi : Axitinib; c. : Comparativement à; D : Défavorable; I : Intermédiaire; ICr : Intervalle de crédibilité; Ipi : Ipilimumab; ITT : Population en intention de traiter; Len : Lenvatinib; Nivo : Nivolumab; Pem : Pembrolizumab; RC : Rapport de cote RRI : Rapport de risques instantanés.

- a Les résultats statistiquement significatifs sont indiqués en caractères gras.
- b Sauf indication contraire, tous les résultats ont été calculés en utilisant un modèle à effet fixe ou mixte.
- c Puisque les classifications du niveau de risque de l'*International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium* (IMDC) et du *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) étaient disponibles dans les 2 études, la classification de l'IMDC a été utilisée pour cette comparaison.
- d Calculé en utilisant un modèle à effet aléatoire.

En conclusion, malgré les limites énoncées, la cohérence globale de l'ensemble des résultats des comparaisons indirectes permet à l'INESSS de considérer que l'association lenvatinib/pembrolizumab a une efficacité globalement non différentielle à celle des associations axitinib/pembrolizumab et nivolumab/ipilimumab, sans toutefois lui reconnaître un bénéfice incrémental. De plus, quoique différent, il considère que le fardeau des effets indésirables serait également globalement comparable entre les 3 associations.

Adénocarcinome rénal à cellules non claires

L'indication reconnue par Santé Canada ne précise pas quel sous-type histologique est visé par l'association lenvatinib/pembrolizumab. L'étude CLEAR n'a inclus que des patients atteints d'adénocarcinome à cellules claires. Ainsi, sur la base des données présentées, l'INESSS ne peut se prononcer sur l'efficacité de l'association lenvatinib/pembrolizumab dans cette sous-population, bien qu'il reconnaisse qu'un important besoin de santé non comblé existe pour ces patients. Une étude de phase II (KEYNOTE-B61), évaluant l'efficacité de l'association lenvatinib/pembrolizumab chez les personnes atteintes d'un adénocarcinome rénal avancé ou métastatique caractérisé par une histologie à cellules non claires, est en cours et les 1ers résultats sont attendus en 2024.

Perspective du patient

Au cours l'évaluation du lenvatinib, l'INESSS n'a reçu aucune communication de patient ou d'association de patients.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune communication de clinicien. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Actuellement, en 1^{re} intention de traitement de l'adénocarcinome rénal avancé ou métastatique, le besoin de santé des patients est partiellement comblé par les associations axitinib/pembrolizumab et nivolumab/ipilimumab. Cependant, les cliniciens sont d'avis que de nouveaux traitements, permettant notamment d'augmenter la survie globale et de retarder davantage la progression de la maladie, sont toujours souhaités. En ce sens, ils estiment que l'arrivée de l'association lenvatinib/pembrolizumab représente une option de traitement supplémentaire très intéressante. En effet, l'intérêt de cette association réside notamment, comme le démontre l'étude CLEAR, dans les bénéfices de SSP et de RTO qui, lorsqu'ils sont comparés naïvement, semblent plus importants que ceux des études KEYNOTE-426 et CHECKMATE-214. Par conséquent, en raison de ces gains par lesquels semble se distinguer cette association, cette dernière pourrait être favorisée par certains cliniciens pour les patients dont le risque de progression à court terme est élevé et chez qui un effet rapide et important est donc espéré. Toutefois, en l'absence d'études comparant directement le lenvatinib/pembrolizumab à l'axitinib/pembrolizumab et au nivolumab/ipilimumab, cette apparente supériorité ne peut être validée, et les MAenR indiquent plutôt une efficacité comparable. Ils estiment donc que, pour le moment, le choix du traitement serait essentiellement orienté en fonction du niveau de risque des patients et de leurs comorbidités, de même que selon les caractéristiques de la maladie. Ils soulignent que la publication de résultats mis à jour de l'étude CLEAR, notamment pour la SG, devrait par ailleurs aider à mieux placer le lenvatinib/pembrolizumab au sein de l'arsenal thérapeutique.

Le lenvatinib/pembrolizumab présente également un profil de toxicité important, différent de celui des autres associations, mais considéré somme toute comme acceptable vu les bénéfices qu'il entraîne. Les cliniciens soulignent que l'administration du pembrolizumab toutes les 3 semaines en centre hospitalier permet un suivi étroit des effets indésirables. Notons également que, depuis la réalisation de l'étude, les professionnels habituellement impliqués dans la gestion des effets indésirables ont acquis une plus grande expérience de l'immunothérapie et du lenvatinib, ce qui leur permet de prendre en charge les toxicités de façon plus optimale. En outre, certains cliniciens ont déjà une expérience de la gestion des effets indésirables spécifiques à cette association, qui est utilisée pour le traitement d'un autre type de cancer.

Finalement, les cliniciens consultés par l'INESSS mentionnent que les données disponibles ne permettent pas d'évaluer les bénéfices de l'association pour le traitement de l'adénocarcinome dont l'histologie est inconnue ou à cellules non claires. Il sera pertinent de se pencher sur la question dans un avenir rapproché, notamment avec la publication des résultats de l'étude KEYNOTE-B61.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

- Chez les patients admissibles à l'immunothérapie, le traitement de 1^{re} intention de l'adénocarcinome au stade avancé ou métastatique au Québec repose sur les associations

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).
--

axitinib/pembrolizumab et nivolumab/ipilimumab. Le sunitinib et le pazopanib constituaient d'anciens standards de soins.

- Le besoin de santé est présentement partiellement comblé. Il demeure souhaitable d'avoir des options de traitements qui prolongeraient la vie et retarderaient la progression de la maladie, tout en présentant un profil d'innocuité acceptable et un mode d'administration favorable.
- Les résultats d'efficacité de l'étude CLEAR montrent un avantage statistiquement et cliniquement significatif pour la SSP et la RTO en faveur de l'association lenvatinib/pembrolizumab lorsqu'elle est comparée au sunitinib. Bien qu'un gain de SG statistiquement significatif ait également été observé, les données sont immatures.
- Le profil d'innocuité de l'association lenvatinib/pembrolizumab est défavorable comparativement à celui du sunitinib, mais tel qu'attendu pour cette bithérapie. L'analyse exploratoire de la qualité de vie suggère un maintien de celle-ci chez les sujets exposés à cette association, avec une amélioration de certains aspects, lorsqu'elle est comparée au sunitinib.
- Selon la MAenR fournie par le fabricant, l'efficacité du lenvatinib/pembrolizumab est globalement comparable à celle des comparateurs d'intérêts. Ces résultats sont globalement corroborés par ceux de MAenR publiées.
- Bien que l'évaluation des effets indésirables de la MAenR ne se base que sur la fréquence des effets indésirables, alors que leur nature et leur durée varient entre les 3 associations, leur fardeau sur le patient serait globalement similaire.
- Les cliniciens consultés sont d'avis que le lenvatinib/pembrolizumab représente une option de traitement supplémentaire intéressante en 1^{re} intention de l'adénocarcinome rénal avancé ou métastatique.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'association lenvatinib/pembrolizumab est reconnue pour le traitement de 1^{re} intention de l'adénocarcinome rénal à cellules claires au stade avancé ou métastatique.

Motifs de la position unanime

- Les membres considèrent que les données permettent de reconnaître les bénéfices cliniques de l'association lenvatinib/pembrolizumab par rapport au sunitinib. Cependant, ils reconnaissent que ce dernier ne représente plus le standard de traitement actuel.
- Bien que le profil d'innocuité du lenvatinib/pembrolizumab soit défavorable par rapport au sunitinib, il est jugé globalement acceptable par les membres vu les bénéfices que l'association procure. De plus, les effets indésirables peuvent être pris en charge relativement aisément, notamment par des ajustements de dose et des interruptions de traitement.
- En comparaison des associations axitinib/pembrolizumab et nivolumab/ipilimumab, l'efficacité de lenvatinib/pembrolizumab est jugée globalement similaire. Quant à l'innocuité, bien que la nature des effets indésirables diffère entre les 3 combinaisons, le fardeau est également considéré comme globalement comparable.
- Les membres sont donc d'avis que l'association lenvatinib/pembrolizumab représente une option supplémentaire de traitement en 1^{re} intention de l'adénocarcinome rénal avancé ou métastatique. Au même titre que les autres options, elle pourrait répondre en partie au

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

besoin de santé en retardant la progression de la maladie et en présentant un profil d'effets indésirables différents, mais tout aussi acceptables.

JUSTESSE DU PRIX

Le prix de vente garanti des trousse de lenvatinib, du pembrolizumab et de celui de ses comparateurs, ainsi que leur coût d'acquisition pour le traitement de 1^{re} intention de l'adénocarcinome rénal avancé ou métastatique se trouvent dans le tableau suivant.

Coût d'acquisition de l'association lenvatinib/pembrolizumab et de ses principaux comparateurs

Médicament	Posologie considérée ^a	Prix unitaire ^b	Coût d'acquisition du traitement par cycle standardisé de 21 jours ^c
Lenvatinib (L) Caps Lenvima ^{MC} , Eisai + Pembrolizumab (Pem) Pd. Perf. I.V. Keytruda ^{MC}	(L) 20 mg 1 fois par jour + (Pem) 200 mg I.V. toutes les 3 semaines	(L) Trousse de 5 jours de 8 mg : 325,72 \$ de 10 mg : 358,20 \$ de 14 mg : 552,10 \$ de 20 mg : 828,20 \$ (Pem) 4 400 \$/fiOLE de 100 mg	12 278 \$
COMPARATEURS			
Axitinib (A) Co. Inlyta ^{MC} + Pembrolizumab Pd. Perf. I.V. Keytruda ^{MC}	(A) 5 mg ^a 2 fois par jour + (Pem) 200 mg I.V. toutes les 3 semaines	(A) 93,00 \$/Co. de 5 mg (Pem) 4 400 \$/fiOLE de 100 mg	12 706 \$
Nivolumab (N) Sol. Perf. I.V. Opdivo ^{MC} + Ipilimumab (I) Sol. Perf. I.V. Yervoy ^{MC}	(N) 3 mg/kg I.V. (I) 1 mg/kg I.V. administrés en association toutes les 3 semaines x 4 doses (induction), suivi du (N) à 3 mg/kg seul toutes les 2 semaines ou 240 mg toutes les 2 semaines ou 480 mg toutes les 4 semaines (entretien)	(N) 782,22 \$/fiOLE de 40 mg/4 ml 1 955,56 \$/fiOLE de 100 mg/10 ml (I) 5 800 \$/fiOLE de 50 mg/10 ml 23 200 \$/fiOLE de 200 mg/40 ml	<u>Induction</u> 13 275 \$ <u>Entretien</u> 6 688 \$

Caps. Capsules; Co. : Comprimé; I.V. : Intraveineuse; Perf : Perfusion; Pd : Poudre; Sol : Solution.

a Selon la posologie recommandée dans les monographies de produit ou selon l'usage clinique courant.

b Ces prix proviennent des prix soumis par le fabricant, de ceux de la *Liste des médicaments* ou de ceux des contrats du Centre d'acquisitions gouvernementales (CAG) pour les établissements de santé de la région de Montréal (avril 2022).

c Le calcul de ce coût tient compte d'une adhésion parfaite aux traitements. Ce coût est calculé pour une personne de 76 kg de poids ou de 1,85 m² de surface corporelle. Il exclut toutefois le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

L'analyse soumise par le fabricant a, entre autres, pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) du lenvatinib en association avec le pembrolizumab en comparaison notamment de l'association axitinib/pembrolizumab pour le traitement de 1^{re} intention de l'adénocarcinome rénal avancé ou métastatique. Une analyse supplémentaire a également été réalisée en comparaison de l'association nivolumab/ipilimumab chez les patients dont le risque selon l'IMDC est intermédiaire ou défavorable.

Comparaison par rapport à l'association axitinib/pembrolizumab

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, au regard des données des MAenR précitées, il conclut qu'il ne se dégage aucun bénéfice clinique différentiel entre l'association lenvatinib/pembrolizumab et l'association axitinib/pembrolizumab. En ce qui concerne le fardeau des effets indésirables, il est également jugé comparable entre les traitements. Compte tenu de ces éléments, l'Institut privilégie un devis de minimisation des coûts. Les principaux paramètres de l'analyse sont les suivants :

- Coût d'acquisition du médicament : Il a été estimé à partir des données de durée moyenne de traitement tirées de l'étude CLEAR. Une durée de traitement similaire entre les 2 associations a été considérée, ce qui est concordant avec les résultats de l'étude KEYNOTE-426 et les estimations obtenues lors de l'évaluation du pembrolizumab par l'INESSS en 2020 ([INESSS 2020](#)).
- Administration : Les coûts d'administration du pembrolizumab ont été estimés en tenant compte d'une administration tous les 21 jours. Ces coûts sont présumés non différentiels entre les associations comparées.
- Traitements subséquents : Ces derniers ont été considérés dans l'analyse. Selon les experts consultés, environ 70 % des patients auront recours à un traitement de 2^e intention. À cet égard, le principal traitement subséquent administré après une progression durant le traitement par l'association axitinib/pembrolizumab serait le cabozantinib. Après une progression pendant le traitement par l'association lenvatinib/pembrolizumab, l'axitinib s'ajouterait au cabozantinib comme traitement de choix. En ce qui concerne leurs durées de traitement, elles sont présumées similaires.
- Coûts indirects : L'analyse a été réalisée selon une perspective sociétale qui inclut entre autres les coûts indirects, notamment ceux de perte de productivité. Il est estimé que les patients perdent environ 1/2 journée de travail afin de recevoir le pembrolizumab. Ces coûts sont présumés non différentiels entre les traitements comparés.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant le lenvatinib/pembrolizumab à l'axitinib/pembrolizumab pour le traitement de 1^{re} intention de l'adénocarcinome rénal avancé ou métastatique (INESSS)

Médicament	Lenvatinib/pembrolizumab	Axitinib/pembrolizumab
SCÉNARIO DE BASE ^a (APPROCHE DÉTERMINISTE)		
Coût moyen total	262 687 \$	292 730 \$
Coûts d'acquisition en médicament (ITK et pembrolizumab)	224 277 \$ (51 703 \$ et 172 574 \$)	250 229 \$ (77 655 \$ et 172 574 \$)
Administration	2 905 \$	2 905 \$
Traitements subséquents	33 423 \$	37 514 \$
Coûts indirects	2 082 \$	2 082 \$

ITK : Inhibiteur de tyrosine kinase (lenvatinib ou axitinib).

a L'analyse a été réalisée selon la perspective sociétale.

Il en ressort que, sur un horizon temporel qui tient compte de la durée de traitement en 1^{re} intention ainsi que des traitements subséquents, et une perspective sociétale, le traitement d'un patient par l'association lenvatinib/pembrolizumab, plutôt que par l'association axitinib/pembrolizumab, s'accompagne de bénéfices de santé similaires, mais constitue une option de moindre coût. Cette différence de coût s'explique notamment par les ajustements de doses du lenvatinib, plus nombreux, nécessaires à la gestion de ses effets indésirables.

À noter que l'association axitinib/pembrolizumab avait été jugée non efficiente et qu'elle a fait l'objet d'une entente d'inscription ([MSSS 2021](#)).

Comparaison par rapport l'association nivolumab/ipilimumab – Patients à risque intermédiaire ou défavorable selon l'IMDC

L'association nivolumab/ipilimumab a également été jugée comme étant un comparateur pertinent. Selon les experts consultés, environ 30 % de l'ensemble des patients sont traités par cette double immunothérapie. D'ailleurs, l'association lenvatinib/pembrolizumab serait davantage utilisée selon des modalités similaires à l'association axitinib/pembrolizumab, soit chez les patients dont l'état général ne supporterait pas une double immunothérapie ou lorsqu'une réponse rapide est souhaitée.

Concernant les résultats des MAenR précitées, il appert que l'association lenvatinib/pembrolizumab présente une efficacité et un fardeau d'effets indésirables globalement similaires à ceux de l'association nivolumab/ipilimumab. L'INESSS a donc effectué une analyse de minimisation des coûts reprenant les hypothèses de la précédente analyse. Pour des bénéfices cliniques jugés similaires, le coût moyen de traitement d'un patient par l'association lenvatinib/pembrolizumab serait d'environ 262 687 \$ (lenvatinib : 51 703 \$; pembrolizumab : 172 574 \$), alors qu'il serait d'environ 186 221 \$ par l'association nivolumab/ipilimumab (nivolumab : 122 685 \$; ipilimumab : 33 501 \$). À noter que l'association nivolumab/ipilimumab avait été jugée non efficiente et qu'elle a fait l'objet d'une entente d'inscription ([MSSS 2021](#)).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

Bien que l'expression du PD-L1 ait été mesurée dans l'étude CLEAR, il ne s'agissait pas d'un critère d'inclusion de l'étude. De plus, aucun signal ne permet de distinguer formellement une différence d'effet selon le niveau d'expression. En pratique clinique, ce test n'est pas réalisé sur les personnes atteintes d'un adénocarcinome rénal, et il n'est pas attendu que la présente évaluation modifie la situation qui prévaut actuellement.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse est soumise par le fabricant pour évaluer l'incidence budgétaire de l'ajout d'une indication reconnue au lenvatinib en association au pembrolizumab sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de 1^{re} intention d'un adénocarcinome rénal au stade localement avancé non résecable ou métastatique, caractérisé par la présence de cellules claires. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Valeurs (valeurs alternatives)	
	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de patients admissibles (sur 3 ans)	■, ■ et ■	362, 369 et 377 ^a
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de l'association lenvatinib/pembrolizumab (sur 3 ans)	■, ■ et ■ %	13, 27 et 40 % (± 25 %)
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Coût de traitement moyen des traitements de 1 ^{re} intention	Par patient	Par mois
Lenvatinib/pembrolizumab	■ et ■ \$	11 943 \$ et 3 143 \$
Axitinib/pembrolizumab	■ et ■ \$	11 943 \$ et 4 721 \$
Nivolumab/ipilimumab	■ et ■ \$	8 350 \$ et 10 680 \$

a Le nombre de patients admissibles tient uniquement compte des patients admissibles à un traitement en association avec une immunothérapie.

Selon le fabricant, le traitement de ■ patients aurait une incidence budgétaire sur 3 ans de ■ \$ sur les établissements de santé.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la structure du modèle du fabricant permet de bien représenter la maladie et, donc, d'estimer adéquatement l'impact budgétaire attendu pour la population ciblée par l'indication. Néanmoins, il ne peut adhérer à l'ensemble des hypothèses formulées et a apporté des modifications. Celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Approche du fabricant : Il emploie une approche épidémiologique afin de circonscrire la population admissible au traitement. Cette approche se base sur la population québécoise et la prévalence du cancer rénal au Canada, en y appliquant diverses hypothèses. Toutefois, sachant qu'une proportion de patients sont diagnostiqués au stade métastatique et qu'une proportion non négligeable de patients vont progresser vers le stade métastatique, l'INESSS juge pertinent de tenir compte de la population incidente et prévalente afin de circonscrire la population

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

admissible. Cette modification a pour effet de diminuer la population admissible au traitement et, donc, l'incidence budgétaire.

- Proportion de patients atteints d'adénocarcinome rénal avancé ou métastatique à cellules claires traités : Le fabricant estime que ■ % des patients sont atteints d'une forme avancée ou métastatique d'adénocarcinome rénal à cellules claires et que parmi ceux-ci, ■ % sont traités en 1^{re} intention. L'INESSS et les experts consultés sont plutôt d'avis qu'un peu plus de la moitié (55 %) des patients sont atteints d'une forme avancée ou métastatique d'adénocarcinome rénal à cellules claires et que la grande majorité (85 %) d'entre eux seront traités en 1^{re} intention. Il convient toutefois de préciser que peu de données existent à ce sujet et qu'il demeure une incertitude quant à ces proportions. Cette modification a pour effet d'augmenter la population admissible au traitement et, par ricochet, l'incidence budgétaire.
- Taux de couverture : Le fabricant considère que ■ % des patients sont couverts par la RAMQ et, donc admissibles au traitement. Toutefois, cela ne prend pas en compte l'application par les établissements de santé de la Circulaire du ministère de la Santé et des Services sociaux prévoyant le remboursement de la chimiothérapie contre le cancer. De fait, sur la période au cours de laquelle le pembrolizumab est administré en établissement de santé, ces derniers ont la responsabilité de fournir le lenvatinib sans frais aux patients ([Circulaire 2000-028](#)). Il convient également de préciser que les durées de traitements retenues pour l'analyse représentent des moyennes. Ainsi, il est possible que certains patients poursuivent le lenvatinib ou l'axitinib, en monothérapie, après 24 mois de traitement au pembrolizumab. Dans cette situation, ces coûts ainsi que ceux des traitements subséquents seraient pris en charge par le RGAM.

Notons que les estimations obtenues à partir de cette approche sont corroborées par celles d'une autre approche retenue lors de l'évaluation de Keytruda^{MC} ([INESSS 2020](#)). Cette seconde approche repose plutôt sur les statistiques de facturation de la RAMQ du pazopanib et du sunitinib.

- Parts de marché du lenvatinib et provenance : Le fabricant estime obtenir des parts de marché de ■ % au cours des 3 années suivant son inscription, et celles-ci proviendraient exclusivement de l'association axitinib/pembrolizumab. Toutefois, les parts de marché semblent sous-estimées et l'INESSS estime que l'inscription de l'association lenvatinib/pembrolizumab aurait également, dans une moindre mesure, une incidence sur l'association nivolumab/ipilimumab. Ainsi, l'INESSS s'attend à ce que l'association lenvatinib/pembrolizumab obtienne des parts de marché supérieures, soit de l'ordre de 40 % sur 3 ans. Celles-ci proviendraient plutôt des associations axitinib/pembrolizumab (87 %) et nivolumab/ipilimumab (13 %). Il convient toutefois de préciser que les parts de marché vont grandement dépendre des résultats cliniques à plus long terme de ces associations et qu'elles pourraient donc être plus ou moins élevées advenant qu'une supériorité se dégage en faveur d'une association sur une autre. Cette modification a pour effet d'augmenter l'incidence budgétaire.
- Durées de traitement : Le fabricant s'est basé sur la documentation scientifique et les monographies de produit pour établir la durée des différents traitements. L'INESSS a toutefois modifié les durées de sorte que l'association axitinib/pembrolizumab ait la même que celle de l'association lenvatinib/pembrolizumab, sur la base de la durée d'exposition moyenne aux traitements de l'étude CLEAR. Précisons que cette moyenne est restreinte au moment de l'analyse et qu'elle sous-estime donc la durée moyenne réelle de traitement. De plus, la durée de

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

traitement du nivolumab a été ajustée afin de correspondre à celle du pembrolizumab. Ces modifications ont pour effet de diminuer l'incidence budgétaire.

- Traitements subséquents : Le fabricant ne considère pas l'utilisation de traitements subséquents à la progression de la maladie. Ceux-ci ont toutefois un impact important sur l'incidence budgétaire du lenvatinib, selon l'INESSS. Les experts consultés estiment qu'environ 70 % des patients traités en 1^{re} intention auront recours à un traitement de 2^e intention. D'ailleurs, à la suite d'une progression durant le traitement par l'association axitinib/pembrolizumab, le traitement subséquent principal serait le cabozantinib, alors que pour le nivolumab/ipilimumab, l'axitinib serait proposé aux patients. Pour le lenvatinib/pembrolizumab, bien que l'axitinib s'ajouterait aux traitements disponibles à la progression, le traitement principal administré à la progression demeurerait le cabozantinib. Ces modifications ont pour effet de diminuer l'incidence budgétaire.

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue à Lenvima^{MC} en association avec Keytruda^{MC} sur la Liste des médicaments – Établissements pour le traitement de 1^{re} intention d'un adénocarcinome rénal au stade localement avancé non résécable ou métastatique, caractérisé par la présence de cellules claires (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements ^a	4 706 792 \$	15 219 140 \$	26 284 535 \$	46 210 467 \$
Nombre de personnes	48	146	260	296 ^b
IMPACT NET				
Établissements ^a	-333 846 \$	-952 265 \$	-1 629 111 \$	-2 915 222 \$
RAMQ ^c	0 \$	-50 538 \$	-132 586 \$	-183 124 \$
Total	-333 846 \$	-1 002 803 \$	-1 761 697 \$	-3 098 346 \$
Analyses de sensibilité déterministes	Scénario inférieur ^d			-1 179 740 \$
	Scénario supérieur ^e			-4 007 766 \$

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Ce nombre indique le nombre total de patients distincts qui auront amorcé le traitement sur 3 ans.

c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction relative des prises de parts de marché de 25 % (10, 20 et 30 %) et d'une provenance des parts de marché plus importante de l'association nivolumab/ipilimumab (s'établissant ainsi à 20 %).

e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation relative des prises de parts de marché de 25 % (17, 34 et 50 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des économies d'environ 3,1 M\$ pourraient être générées au sein des budgets du système de santé au cours des 3 premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue au lenvatinib et au pembrolizumab pour le traitement de 1^{re} intention d'un adénocarcinome rénal au stade localement avancé non résécable ou métastatique, caractérisé par la présence de cellules claires. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 296 patients seraient traités au cours de ces années.

Il demeure toutefois une incertitude quant à la durée réelle des traitements. Si celle-ci devait être estimée à partir de la survie sans progression au lieu de la durée d'exposition moyenne au traitement de l'association lenvatinib/pembrolizumab, des économies inférieures d'environ 2,6 M\$ seraient plutôt générées sur le budget du système de santé.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES – ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi :

Valeur thérapeutique

- Bien que le besoin de santé soit présentement partiellement comblé, il est toujours souhaitable d'avoir des options de traitements qui prolongeraient la vie et retarderaient la progression de la maladie, tout en présentant un profil d'innocuité acceptable et un mode d'administration favorable.
- L'étude CLEAR, essai de phase III à répartition aléatoire, montre des gains de SSP, SG et RTO en faveur de l'association lenvatinib/pembrolizumab comparativement au sunitinib, option qui est toutefois rarement utilisée dans la pratique actuelle. Le profil d'innocuité du lenvatinib/pembrolizumab est tel qu'attendu et jugé acceptable considérant les bénéfices apportés.
- Les comparaisons indirectes montrent que le lenvatinib/pembrolizumab est d'efficacité globalement comparable à celle de l'axitinib/pembrolizumab et du nivolumab/ipilimumab. Quoique les effets indésirables diffèrent entre les 3 associations, le fardeau serait également globalement similaire.
- L'association lenvatinib/pembrolizumab constitue une option de traitement supplémentaire en 1^{re} intention.

Justesse du prix et rapport entre le coût et l'efficacité

- Le coût d'acquisition par cycle de 21 jours de l'association lenvatinib/pembrolizumab est de 12 278 \$. Il est inférieur à celui de l'association axitinib/pembrolizumab (12 706 \$), mais généralement supérieur à celui de l'association nivolumab/ipilimumab (4 premiers cycles : 13 275 \$; cycles suivants : 6 688 \$).
- Une analyse de minimisation des coûts comparant l'association lenvatinib/pembrolizumab à l'association axitinib/pembrolizumab, son principal comparateur, ainsi qu'à l'association nivolumab/ipilimumab a été retenue pour évaluer l'efficacité du traitement. Il ressort de cette analyse que l'association lenvatinib/pembrolizumab (262 687 \$) constitue une alternative thérapeutique d'un coût inférieur à celui de l'association axitinib/pembrolizumab (292 730 \$), mais supérieur à celui de l'association nivolumab/ipilimumab (186 221 \$), et ce, pour des bénéfices de santé globalement similaires.
- Lors de leur évaluation, les associations axitinib/pembrolizumab et nivolumab/ipilimumab n'avaient pas été jugées efficaces ([INESSS 2018](#), [INESSS 2020](#)) et ont fait l'objet d'une entente d'inscription.

Fardeau budgétaire

- Des économies de 3,1 M\$ pourraient être générées au sein du budget du système de santé au cours des 3 premières années suivant l'ajout d'une indication au lenvatinib et au pembrolizumab. Ces estimations reposent sur l'hypothèse selon laquelle 296 patients seraient traités.
- Les parts de marché vont grandement dépendre des résultats cliniques à plus long terme de ces associations et pourraient donc être plus ou moins élevées advenant qu'une supériorité se dégage en faveur d'une association sur une autre.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'ajouter une indication reconnue au lenvatinib sur la *Liste des médicaments – Établissements*, en association avec le pembrolizumab, pour le traitement de 1^{re} intention de l'adénocarcinome rénal à cellules claires au stade avancé ou métastatique, ainsi qu'une indication reconnue sur les listes des médicaments pour la poursuite du traitement chez les patients pour qui le pembrolizumab a été cessé, si certaines conditions sont respectées.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- Comparativement au sunitinib, les membres sont d'avis que l'association lenvatinib/pembrolizumab entraîne des bénéfices cliniquement significatifs, notamment en termes de survie sans progression et de réponse tumorale objective. Le profil d'innocuité est jugé globalement acceptable et les effets indésirables peuvent être pris en charge.
- En comparaison des standards de soins actuels, l'efficacité de lenvatinib/pembrolizumab est jugée globalement similaire. Quant à l'innocuité, bien que la nature des effets indésirables diffère entre les 3 combinaisons, le fardeau est également considéré comme globalement comparable.
- L'association lenvatinib/pembrolizumab représente une option supplémentaire de traitement en 1^{re} intention de l'adénocarcinome rénal avancé ou métastatique, qui pourrait répondre en partie au besoin de santé.
- Bien que le coût de traitement de l'association lenvatinib/pembrolizumab soit inférieur à celui de l'association axitinib/pembrolizumab, les membres estiment qu'une condition d'atténuation est requise pour tenir compte du fait que cette dernière association n'avait pas été jugée efficiente lors de son évaluation et qu'elle a fait l'objet d'une entente d'inscription.
- Son usage engendrerait des économies de l'ordre 3,1 M\$ sur le budget du système de santé au cours des 3 premières années, et ce, pour le traitement de 296 patients.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de l'association lenvatinib/pembrolizumab constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication de paiement et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Keytruda^{MC} (pembrolizumab)

Par souci de concordance, advenant l'ajout de la nouvelle indication au lenvatinib, une indication reconnue devrait être ajoutée sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le pembrolizumab. L'indication reconnue proposée pour le traitement de l'adénocarcinome rénal au stade localement avancé ou métastatique serait la suivante :

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- ◆ pour le traitement des personnes atteintes d'un adénocarcinome rénal à cellules claires au stade localement avancé non résecable ou métastatique, selon l'indication reconnue pour le lenvatinib.

La durée maximale totale du traitement par le pembrolizumab est de 24 mois.

Inlynta^{MC} (axitinib)

Dans de rares cas, certains patients pourraient devoir cesser le pembrolizumab pour des raisons autres qu'une intolérance sérieuse. Afin de ne pas restreindre l'accès à l'axitinib dans de telles circonstances, et en concordance avec l'indication proposée pour le lenvatinib en monothérapie, l'INESSS recommande au ministre de modifier l'indication reconnue comme suit :

- ◆ en monothérapie, pour la poursuite du traitement d'un adénocarcinome rénal au stade localement avancé non résecable ou métastatique, chez les personnes ayant reçu un traitement associant le pembrolizumab et l'axitinib en milieu hospitalier durant 24 mois ou dont le pembrolizumab a dû être cessé ~~en raison d'une intolérance sérieuse~~.

La durée de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie confirmée par imagerie.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Albiges L, Tannir NM, Burotto M, et coll.** Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO Open* 2020;5(6):e001079.
- **Bosma NA, Warkentin MT, Gan CL, et coll.** Efficacy and Safety of First-line Systemic Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol Open Sci* 2022;37:14-26.
- **Capitani U, Bensalah K, Bex A, et coll.** Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol* 2019;75(1):74-84.
- **Capitani U, Montorsi F.** Renal cancer. *Lancet* 2016;387(10021):894-906.
- **Cattrini C, Messina C, Airolidi C, et coll.** Is there a preferred first-line therapy for metastatic renal cell carcinoma? A network meta-analysis. *Ther Adv Urol* 2021;13:17562872211053189
- **Choueiri TK, Powles T, Porta C et coll.** A phase 3 trial of lenvatinib plus pembrolizumab versus sunitinib as a first-line treatment for patients with advanced renal cell carcinoma: overall survival follow-up analysis (the CLEAR study), présentation au Kidney Cancer Research Summit, 7 et 9 octobre 2021, Philadelphie.
- **Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer**, en collaboration avec la Société canadienne du cancer, Statistique Canada et l'Agence de la santé publique du Canada. *Statistiques canadiennes sur le cancer 2021*. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer 2021. Disponible : <http://cancer.ca/Canadian-Cancer-Statistics-2021-FR>.
- **Dabestani S, Thorstenson A, Lindblad P, et coll.** Renal cell carcinoma recurrences and metastases in primary non-metastatic patients: a population-based study. *World J Urol* 2016;34(8):1081-6.
- **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et coll.** New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;228-47.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et coll.** Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27(suppl 5):v58-v68.
- **Haute Autorité de Santé (HAS).** 2 février 2022. Avis de la Commission de la Transparence relatif à KISPLYX (lenvatinib). [En ligne. Page consultée le 4 avril 2022] Disponible à : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-03/kisplyx_02022022_avis_ct19558_2022-03-16_14-36-34_8.pdf.
- **Heng DY, Wanling X, Regan MM, et coll.** External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol* 2013;14(2):141-8.
- **Heng DY, Wanling X, Regan MM, et coll.** Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009;27(34):5794-9.
- **Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, et coll.** Renal cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17009.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Keytruda^{MC} – Adénocarcinome rénal avancé ou métastatique. Québec. QC : INESSS; 2020. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mars_2020/Keytruda_rein_2020_02.pdf.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Opdivo^{MC} et Yervoy^{MC} – Adénocarcinome rénal avancé ou métastatique. Québec. QC : INESSS; 2018. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Novembre_2018/Opdivo_Yervoy_2018_10.pdf.
- **Kabaria R, Klaassen Z, Terris MK.** Renal cell carcinoma: links and risks. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2016;9:45-52.
- **Kadambi A, Pandey A, Neupane B, et coll.** Network meta-analysis to assess comparative efficacy of lenvatinib plus pembrolizumab compared with other first-line treatments for management of advanced renal cell carcinoma. Affiche présentée au congrès de l'International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), 2022; 15 au 18 mai.
- **Ljungberg B, Campbell SC, Choi HY, et coll.** The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011;60(4):615-21.
- **Lombardi P, Filetti M, Falcone R, et coll.** New first-line immunotherapy-based combinations for metastatic renal cell carcinoma: A systematic review and network meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2022;106:102377. A network meta-analysis. *Ther Adv Urol* 2021;13:17562872211053189.
- **Motzer R, Alekseev B, Rha SY, et coll.** Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384(14):1289-300.
- **Motzer R, Porta C, Alekseev B, et coll.** Health-related quality-of-life outcomes in patients with advanced renal cell carcinoma treated with lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus versus sunitinib (CLEAR): a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2022; 23(6):768-780.
- **Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, et coll.** Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22(3):454-63.
- **Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et coll.** Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018;378(14):1277-90.
- **National comprehensive cancer network (NCCN).** Kidney cancer version 4.2022 Clinical practice guidelines in oncology, 2019: Fort Washington, Pennsylvania
- **Nocera L, Karakiewicz PI, Wenzel M, et coll.** Clinical Outcomes and Adverse Events after First-Line Treatment in Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Urol* 2022;207(1):16-24.
- **Qahal F, Mori K, Bruchbacher A, et coll.** First-line Immunotherapy-based Combinations for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol Oncol* 2021;4(5):755.
- **Rini BI, Plimack ER, Stus V, et coll.** Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) versus sunitinib as first-line therapy for advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): Results from 42-month follow-up of KEYNOTE-426. *Journal of Clinical Oncology* 2021;39(15_suppl):4500-.
- **Rini BI, Plimack ER, Stus V, et coll.** Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 380:1116-27.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Surveillance Epidemiology and End Results Program (SEER)**, SEER Cancer Stat Facts: Kidney and Renal Pelvis Cancer., 2017, National Cancer Institute: Bethesda.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).