

LENVIMA^{MC} ET CABOMETYX^{MC}

Carcinome hépatocellulaire

Avis transmis au ministre en février 2021

Marque de commerce : Cabometryx

Dénomination commune : Cabozantinib

Fabricant : Ipsen

Forme : Comprimé

Teneurs : 20 mg, 40 mg et 60 mg

Marque de commerce : Lenvima

Dénomination commune : lenvatinib

Fabricant : Eisai

Forme : Trousse

Teneurs : Dose quotidienne de 4 mg : 4 mg (5 caps.)

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

Dose quotidienne de 12 mg : 4 mg (15 caps.)

Modification d'une indication reconnue – Avec conditions

RECOMMANDATION – LENVIMA^{MC}

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'INESSS recommande au ministre de modifier l'indication reconnue pour le paiement sur les listes des médicaments de Lenvima^{MC} pour le traitement des patients atteints d'un CHC non résécable ou métastatique, si la condition suivante est respectée.

Condition

- Ajout d'une indication à Tecentriq^{MC} pour le traitement du CHC ([INESSS 2020](#)).

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ en monothérapie, pour le traitement ~~de première intention~~ du carcinome hépatocellulaire non résécable, chez les personnes :
 - dont la maladie correspond au stade BCLC B ou C (Barcelona Clinic Liver Cancer);
et
 - dont la fonction hépatique est préservée, correspondant au stade Child-Pugh A;
et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

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 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 confirmée par imagerie.

Il est à noter que le lenvatinib n'est pas autorisé à la suite d'un échec du sorafenib, si celui-ci a été administré pour le traitement du carcinome hépatocellulaire.

RECOMMANDATION – CABOMETYX^{MC}

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 la modification de l'indication reconnue de Cabometyx^{MC}, pour le traitement des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) non résecable ou métastatique, si la condition suivante est respectée. Il s'agit d'une modification de l'indication de paiement proposée lors de l'évaluation antérieure ([mai 2020](#)). Il est à noter que ce médicament n'est actuellement pas inscrit sur les *Listes des médicaments*.

Condition

- Atténuation du fardeau économique.

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ en monothérapie, pour le traitement du carcinome hépatocellulaire **non résecable**, chez les personnes ayant déjà été traitées par ~~le sorafenib~~ **un inhibiteur de la tyrosine kinase** :
 - dont la maladie a progressé malgré l'administration d'une ou deux thérapies systémiques pour le traitement du carcinome hépatocellulaire;
et
 - dont la fonction hépatique est préservée, correspondant au stade Child-Pugh A;
et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

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 confirmée par imagerie.

Évaluation

L'appréciation de la valeur thérapeutique a été effectuée par les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI), en collaboration avec les membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), composé d'hématologues et oncologues médicaux, de radio-oncologues, de chirurgiens et de pharmaciens spécialisés en oncologie. En ce qui a trait aux autres critères prévus par la loi, les membres du CEPO ont été consultés à propos des

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).

hypothèses cliniques intégrées à l'analyse pharmacoéconomique, ainsi qu'au sujet des aspects éthiques et sociétaux, en vue d'une recommandation par le CSEMI.

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

L'INESSS a réalisé cette évaluation à son initiative, à la suite de la réception de lettres de cliniciens qui font état du décalage entre l'indication de paiement proposée pour le cabozantinib ([INESSS 2020](#)), l'indication de paiement en vigueur pour le lenvatinib et la pratique clinique, notamment en prenant en considération que l'association atézolizumab/bevacizumab deviendrait le traitement de choix en première intention si elle venait à être inscrite, ce qui modifierait la séquence des traitements de cette condition. Ainsi, en réponse aux préoccupations des cliniciens, l'INESSS a procédé à l'évaluation de l'opportunité de modifier les indications reconnues pour le paiement de l'ensemble des inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) utilisé pour le traitement du CHC non résécable ou métastatique. À la suite des travaux réalisés, une modification s'est avérée pertinente pour les indications de paiement du cabozantinib et du lenvatinib, alors que les indications de paiement du régorafenib et du sorafenib ont été jugées adéquates et ne font donc pas l'objet de cet avis.

DESCRIPTION DES MÉDICAMENTS

Le lenvatinib est un inhibiteur sélectif de multiples récepteurs de la tyrosine kinase. En ciblant de nombreuses tyrosines kinases, il inhibe l'angiogenèse tumorale de même que la croissance et la prolifération des cellules cancéreuses. Il est administré par voie orale et est notamment indiqué « pour le traitement de première intention du carcinome hépatocellulaire (CHC) non résécable chez les patients adultes ». Le lenvatinib est inscrit sur les listes des médicaments comme médicament d'exception.

Le cabozantinib est un inhibiteur de multiples récepteurs à activité tyrosine kinase, lesquels contribuent à la croissance tumorale et à l'angiogenèse, au remodelage osseux pathologique, à la pharmacorésistance et à l'évolution métastatique du cancer. Il s'administre par voie orale et est, entre autres, indiqué « pour le traitement du carcinome hépatocellulaire chez les patients ayant déjà été traités par le sorafenib ». En mai 2020, l'INESSS a émis une recommandation d'inscription avec condition pour le cabozantinib. Le ministre a sursis à sa décision; le cabozantinib n'est donc pas inscrit actuellement sur les listes pour cette indication.

BREF HISTORIQUE

Mai 2020	Cabometyx ^{MC} – Inscription – Avec conditions Décision du ministre : Sursoir
Août 2019	Lenvima ^{MC} – Ajout d'une indication reconnue sur les listes des médicaments – Médicament d'exception Décision du ministre : Inscrire – décembre 2019

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le CHC non résécable est incurable. Son traitement vise à prolonger la vie tout en préservant une bonne qualité de vie. À ce stade de la maladie, lorsque les patients ne peuvent bénéficier d'une thérapie locorégionale palliative (embolisation, chimioembolisation ou radioembolisation), un traitement systémique est offert, si l'état de santé le permet.

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).

En première intention, les patients reçoivent actuellement du sorafenib ou du lenvatinib. Le sorafenib a démontré sa supériorité par rapport au placebo dans l'étude SHARP (Llovet 2008). Une décennie plus tard, le lenvatinib a démontré sa non-infériorité par rapport au sorafenib dans l'étude REFLECT (Kudo 2018).

Après une progression de la maladie, environ 30 à 50 % des patients reçoivent un traitement de deuxième intention; les autres sont dirigés vers les meilleurs soins de soutien pour soulager leurs symptômes. Les patients qui progressent pendant leur traitement au sorafenib peuvent recevoir du régorafenib si le sorafenib était bien toléré. Advenant son inscription sur les listes, le cabozantinib serait aussi une option de traitement pour les patients qui progressent pendant leur traitement au sorafenib.

L'association atézolizumab/bevacizumab, combinant un inhibiteur du ligand de mort cellulaire programmée 1 (PD-L1) et un inhibiteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), a démontré un bénéfice de survie comparativement au sorafenib dans l'étude IMbrave150 (Finn 2020). Si cette association venait à être remboursée, elle deviendrait le traitement de première intention privilégié, ce qui modifierait la séquence de traitements remboursés (ESMO 2020, Gordan 2020, Llovet 2020).

La majorité des traitements de deuxième intention ont été étudiés à la suite d'un échec du sorafenib ou d'une intolérance à celui-ci. Les traitements subséquents pour les patients ayant progressé pendant leur traitement au lenvatinib ou par l'association atézolizumab/bevacizumab demeurent un enjeu pour les cliniciens.

Analyse des données

Lenvatinib

Dans le cadre de l'évaluation de l'association atézolizumab/bevacizumab, l'INESSS a été d'avis qu'advenant l'inscription de cette association, pour le traitement de première intention du CHC, celle-ci deviendrait le traitement de choix. L'INESSS s'est interrogé sur la pertinence d'administrer le sorafenib ou le lenvatinib à la suite d'un échec de cette association. Les constats sont les suivants :

- Dans l'étude IMbrave150, au moment de l'analyse intermédiaire, 18,5 % des patients du groupe atézolizumab/bevacizumab avaient reçu un traitement de deuxième intention. Plus du trois quarts de ces patients avaient reçu du sorafenib ou du lenvatinib (Finn).
- À la suite d'un échec de l'association atézolizumab/bevacizumab, les lignes directrices de l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) recommandent de donner un ITK comme traitement de deuxième intention, préférablement le sorafenib ou le lenvatinib (Gordan).
- Plusieurs articles de revue et consensus d'experts appuient ce déplacement d'intention de traitement, notamment en raison de la non-infériorité établie entre le sorafenib et le lenvatinib, ainsi que de la similarité de leur mécanisme d'action (Lim 2020, Llovet 2020, Roderburg 2020).

Il est à noter que l'indication de paiement du sorafenib permet son usage après l'association atézolizumab/bevacizumab, contrairement à celle du lenvatinib.

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).

Cabozantinib

Dans le cadre de l'évaluation de l'association atézolizumab/bevacizumab, l'INESSS a constaté que cette dernière pourrait venir modifier les intentions de traitements établies. Ainsi, l'INESSS s'est interrogé sur la pertinence d'administrer le cabozantinib à la suite d'un échec du sorafenib ou du lenvatinib. Les constats sont les suivants :

- Dans l'étude CELESTIAL (Abou-Alfa 2018), le cabozantinib pouvait être utilisé en deuxième ou troisième intention de traitement. Certains articles de revues et consensus d'experts positionnent maintenant le cabozantinib en troisième intention de traitement après un échec de l'association atézolizumab/bevacizumab et d'un ITK (Lim, Llovet 2020, Roderburg).
- Un guide de pratique clinique mentionne qu'il est difficile de se positionner sur la place du cabozantinib en troisième intention de traitement, puisque la séquence des traitements a été modifiée depuis la réalisation de l'étude CELESTIAL. Cependant, il y est mentionné que les traitements de deuxième intention utilisés après un échec du sorafenib peuvent être utilisés après un échec du lenvatinib, puisqu'il s'agit de deux molécules aux mécanismes d'action similaires et que leur efficacité est non inférieure (Gordan).
- Un autre guide de pratique clinique mentionne que l'usage du cabozantinib est possible à la suite d'un échec d'une ou de deux thérapies systémiques, si le statut de performance du patient demeure adéquat (ESMO 2020).

Selon l'indication de paiement proposé pour le cabozantinib, celui-ci peut être remboursé seulement à la suite d'un échec du sorafenib.

Comparaison indirecte

Une méta-analyse en réseau (Sonbol 2020) permet la comparaison des traitements disponibles en première et deuxième intentions de traitement pour le CHC non résécable ou métastatique. Elle inclut 14 études de phase III à répartition aléatoire publiées en anglais avant mars 2020, qui évaluent l'efficacité des molécules ciblant les récepteurs du VEGF (inhibiteurs de la tyrosine kinase ou anticorps monoclonaux) ou les inhibiteurs des points de contrôle (*checkpoints inhibitors*). Un modèle à effet aléatoire est utilisé. Les paramètres d'évaluation sont la survie globale et la survie sans progression.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse sont les suivants :

- La stratégie de recherche est détaillée. La méthodologie de cette méta-analyse est jugée adéquate.
- Le risque de biais et l'hétérogénéité ont été évalués par les auteurs. Des biais de détection ou de performance ne peuvent être exclus puisque la majorité des études sont réalisées en devis ouvert.
- Les caractéristiques des patients sont bien détaillées et suffisamment similaires pour permettre les comparaisons sans engendrer de grandes incertitudes.
- Cette méta-analyse inclut tous les traitements étudiés pour le traitement du CHC non résécable ou métastatique, ce qui évite des biais de sélection. Certains traitements n'ont jamais été approuvés puisqu'ils n'ont pas démontré des bénéfices de survie.
- Les paramètres d'évaluation sont pertinents. Cependant, l'innocuité n'a pas été évaluée, ce qui est déploré.

Les traitements de première intention incluent l'atézolizumab/bevacizumab, le brivanib, le lenvatinib, le linifanib, le nivolumab, le sorafenib et le sunitinib. Pour la survie globale, tous les traitements sont plus

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).

efficaces que le placebo, à l'exception du sunitinib. L'association atézolizumab/bevacizumab apporte un bénéfice de survie supérieur à celui de tous les autres traitements. Il n'y a pas de différence de survie entre le lenvatinib et le sorafenib. Pour la survie sans progression, l'association atézolizumab/bevacizumab et le lenvatinib sont supérieurs au sorafenib.

Les traitements de deuxième intention incluent le brivanib, le cabozantinib, le pembrolizumab, le ramucirumab et le régorafenib. Seuls le cabozantinib et le régorafenib sont plus efficaces que le placebo pour la survie globale. Pour la survie sans progression, tous les traitements sont plus efficaces que le placebo. Tant pour la survie globale que pour la survie sans progression, le cabozantinib ne se distingue pas du régorafenib.

Perspective du patient

Pendant l'évaluation de ce dossier, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patient ou d'association de patients.

Perspective du clinicien

L'INESSS a reçu deux lettres de cliniciens. Les éléments mentionnés proviennent de ces lettres et des cliniciens consultés par l'INESSS.

L'association atézolizumab/bevacizumab est maintenant le traitement de choix en première intention, sauf pour les patients ayant des varices œsophagiennes ou gastriques à haut risque de saignement ou une maladie auto-immune; ceux-ci devraient recevoir du sorafenib ou du lenvatinib. Certains cliniciens croient qu'il est pertinent d'utiliser le sorafenib ou le lenvatinib à la suite d'un échec de l'association atézolizumab/bevacizumab. D'autres cliniciens préféreraient utiliser des traitements ayant été étudiés chez les patients résistants aux inhibiteurs VEGF. En effet, ils jugent qu'après un échec du bevacizumab, il semble plus approprié d'envisager le cabozantinib ou le régorafenib, qui ont été étudiés chez les patients déjà exposés aux inhibiteurs VEGF, contrairement au sorafenib ou au lenvatinib, qui ont été étudiés chez des patients naïfs aux inhibiteurs VEGF (Sonbol). Le cabozantinib est préféré au régorafenib puisqu'il a été étudié en deuxième et troisième intentions de traitement et qu'il peut être utilisé chez des patients, sans égard à leur tolérance au sorafenib.

Il n'y a actuellement aucun traitement remboursé à la suite d'un échec du lenvatinib. Certains cliniciens préfèrent le sorafenib en raison de l'approbation d'agents après un échec et de leur longue expérience clinique avec cette molécule. D'autres cliniciens préfèrent le lenvatinib au sorafenib, puisque, dans l'étude les comparant (Kudo), la survie sans progression du lenvatinib est plus longue que celle du sorafenib et que le taux de réponse tumorale objective est plus élevé. Selon l'expérience des cliniciens, le lenvatinib a un profil d'innocuité favorable, lorsque comparé au sorafenib. Ces cliniciens doivent ensuite utiliser la mesure du patient d'exception pour obtenir le remboursement d'un traitement de deuxième intention pour les patients admissibles. Pour l'ensemble de ces raisons, les cliniciens sont d'avis que le cabozantinib peut être utilisé après un échec du sorafenib ou du lenvatinib considérant la similarité de leurs mécanismes d'action.

En ce qui a trait au sorafenib, les cliniciens croient qu'en raison de la notion de tolérance au sorafenib comme critère d'inclusion dans l'étude RESORCE (Bruix) et des similarités moléculaires entre le sorafenib

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).

et le régorafenib, il n'est pas souhaitable d'utiliser le régorafenib à la suite d'un échec du lenvatinib. Ils considèrent donc que la modification de l'indication reconnue du régorafenib n'est pas pertinente.

Les cliniciens mentionnent que de nombreuses études sont en cours pour le traitement de première intention du CHC non résécable, ce qui pourrait à nouveau modifier la séquence des traitements dans un avenir rapproché (CheckMate-9DW [[NCT04039607](#)], COSMIC-312 [[NCT03755791](#)], HIMALAYA [[NCT03298451](#)], LEAP-002 [[NCT03713593](#)]).

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du cabozantinib est reconnue après un échec d'un inhibiteur de tyrosine kinase, ainsi que celle du lenvatinib, quelle que soit l'intention de traitement, lorsque ces traitements sont utilisés pour le traitement du carcinome hépatocellulaire (CHC) non résécable ou métastatique dans les contextes suivants :

Motifs de la position unanime

- Les données disponibles sont fragmentaires et reposent principalement sur des consensus d'experts.
- L'étude IMbrave150 permet l'usage du lenvatinib et du sorafenib comme traitement subséquents à la suite d'une progression pendant un traitement par l'association atézolizumab/bevacizumab.
- Le sorafenib est remboursé à la suite de l'association atézolizumab/bevacizumab. Puisque le lenvatinib est non inférieur au sorafenib et que leur mécanisme d'action est similaire, il est plausible que leur effet soit comparable en deuxième intention de traitement. Il est donc raisonnable de modifier l'indication reconnue de paiement du lenvatinib pour offrir une autre option de traitement.
- En raison de la similarité des mécanismes d'action et de la non-infériorité établie entre le sorafenib et le lenvatinib, il semble raisonnable de permettre l'utilisation du cabozantinib à la suite d'un échec de l'un ou l'autre de ces inhibiteurs de tyrosines kinase molécules. La modification de l'indication reconnue de paiement permettrait aux cliniciens d'offrir un traitement à la suite d'une progression pendant un traitement au lenvatinib.

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

Le prix de vente garanti d'une trousse de lenvatinib pour cinq jours de traitement à une dose quotidienne de 8 ou 12 mg, celle-ci variant selon le poids du patient (< 60 kg et ≥ 60 kg), est respectivement de 325,72 et 488,57 \$. Le coût d'un traitement mensuel par ce médicament varie de 1 955 à 2 932 \$, selon la dose quotidienne usuelle administrée. Il est inférieur à celui du sorafenib (5 521 \$).

Le prix de vente garanti des comprimés de 20, 40 et 60 mg de cabozantinib est quant à lui de 293,33 \$. Le coût pour 28 jours de traitement à la dose recommandée de 60 mg par jour est de 8 213 \$. Il est supérieur à celui d'un cycle de 28 jours de régorafenib (6 100 \$).

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).

Du point de vue pharmacoéconomique, le changement proposé de l'indication reconnue pour le paiement du lenvatinib ([INESSS 2019](#)), ainsi que celui proposé de l'indication du cabozantinib ([INESSS 2020](#)), n'entraînerait pas de modification des conclusions des analyses appréciées antérieurement. Le lenvatinib demeurerait une option de traitement dominante par rapport au sorafenib (ce qui veut dire qu'il est plus efficace et moins coûteux) et le cabozantinib une option en moyenne plus coûteuse (13 708 \$) que le régorafenib.

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)

Analyse d'impact budgétaire

Lenvatinib

Une analyse d'impact budgétaire visant la modification de l'indication reconnue pour le paiement du lenvatinib pour le traitement des patients atteints d'un CHC non résécable a été réalisée par l'INESSS. Elle repose notamment sur des données de facturation, des écrits scientifiques ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts et présume l'inscription de l'association atézolizumab/bevacizumab sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de première intention du CHC. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	INESSS	Référence
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Patients traités par un traitement de première intention du carcinome hépatocellulaire (sur 3 ans)	143, 153 et 163	Évaluation antérieure (INESSS 2020)
Taux de couverture par le RPAM	63,4 %	RAMQ, ORIS
Proportion de patients traités par un traitement de deuxième intention du carcinome hépatocellulaire	41 %	IMbrave150 (Finn 2020)
Nombre de patients admissibles au traitement (sur 3 ans)	37, 40 et 43	s. o.
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du lenvatinib (sur 3 ans)	40, 50 et 60 %	Évaluations antérieures (INESSS 2020) et (INESSS 2019) ainsi qu'avis d'experts
Provenance de ses parts de marché	Sorafenib	s. o.
COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût moyen de traitement ^a		Évaluations antérieures (INESSS 2020) et (INESSS 2019)
Sorafenib	35 411 \$	
Lenvatinib	27 646 \$	

ORIS : Outil de recherche de l'information statistique; RPAM : Régime public d'assurance-médicaments; s. o. : Sans objet.

a Les estimations incluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste. Le coût de traitement estimé repose sur les données de temps en traitement, tirées des analyses antérieures.

Plus précisément, les hypothèses principales de l'analyse sont les suivantes :

- Patients traités par un traitement de première intention du carcinome hépatocellulaire : Ce nombre est estimé à partir des statistiques de facturation de la Régie de l'assurance maladie du

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).

Québec (RAMQ) du sorafenib et du lenvatinib. Avant leur inscription récente, ces traitements étaient remboursés dans le cadre de la mesure du patient d'exception de la RAMQ pour le traitement de première intention d'un CHC, constituant la majeure partie des données de facturation disponibles. Considérant le faible recul des données de facturation depuis leur inscription sur les listes, la tendance observée à partir de ces données a été retenue en scénario de base. Toutefois, les récentes données de facturation suggèrent un nombre de patients traités plus faible et en décroissance. Cette tendance est explorée en analyse de sensibilité.

- Proportion de patients traités par un traitement de deuxième intention du carcinome hépatocellulaire : Il est estimé que 41,2 % des patients recevant un traitement de première intention recevront un traitement subséquent. Cette proportion est tirée des données relatives aux traitements subséquents reçus par les patients dans le groupe recevant le sorafenib de l'étude IMbrave150 (Finn). En raison de la courte durée de suivi médian, trop peu d'information était disponible à la progression pendant un traitement par atézolizumab/bevacizumab pour avoir une représentation juste des intentions de traitement subséquentes. De plus, cette donnée rejoint les hypothèses retenues lors d'évaluations précédentes ainsi que l'avis des experts consultés, de sorte que 30 à 50 % des patients recevraient un traitement de deuxième intention en contexte réel de soins.
- Parts de marché du lenvatinib : En l'absence de données justifiant une nouvelle tendance en intention de traitement subséquent, la prise de part de marché observée en première intention est retenue pour l'analyse. Lors de l'évaluation du lenvatinib, une prise optimiste avait été retenue. Cependant, à la lumière des récentes données de facturation et selon les experts consultés, il semblerait que celle-ci s'effectue plus progressivement qu'estimé. Ainsi, la prise de parts de marché retenue dans l'analyse reflète un ajustement de celle retenue lors de l'évaluation du lenvatinib, pour rendre compte de cette entrée sur le marché de manière plus progressive.
- Coûts de traitement : En l'absence d'information spécifique à la durée de traitement chez les patients traités en deuxième intention, il est considéré que les patients recevraient le traitement tout au plus sur la même durée qu'en première intention. Les coûts de traitement sont estimés à l'aide des données de durée pendant le traitement, retenues lors des évaluations du lenvatinib (INESSS 2019) et de l'association d'atézolizumab/bevacizumab (INESSS 2020).

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).

Impacts budgétaires de la modification de l'indication reconnue pour le paiement du lenvatinib sur la Liste des médicaments pour le traitement des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire non résecable

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	1 067 921 \$	1 883 045 \$	2 440 184 \$	5 391 150 \$
Nombre de personnes	15	20	26	61
IMPACT NET^b				
RAMQ	-115 619 \$	-155 030 \$	-198 711 \$	-469 360 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, économies les plus faibles ^c			-218 288 \$
	Sur 3 ans, économies les plus élevées ^d			-547 703 \$

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

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

c Les estimations sont réalisées dans l'hypothèse d'un nombre réduit de patients admissibles à l'association atézolizumab/bevacizumab en première intention, sur la base des statistiques de facturation de la RAMQ du sorafenib et du lenvatinib remboursés en médicament d'exception, se traduisant par un nombre réduit de patients admissibles à un traitement de deuxième intention au lenvatinib (100, 85 et 73).

d Les estimations sont réalisées dans l'hypothèse d'une prise de parts de marché plus élevée de l'association atézolizumab/bevacizumab en première intention, se traduisant par un nombre plus important de patients admissibles à un traitement de deuxième intention au lenvatinib (178, 180 et 181).

Il ressort de cette analyse que des économies de 469 360 \$ pourraient être générées sur le budget de la RAMQ dans les trois années suivant l'inscription de l'association atézolizumab/bevacizumab sur la *Liste des médicaments – Établissements* ainsi que la modification de l'indication reconnue pour le paiement du lenvatinib pour le traitement des patients atteints d'un CHC non résecable.

Cabozantinib

Une analyse d'impact budgétaire visant une nouvelle indication reconnue pour le paiement du cabozantinib pour le traitement des patients atteints d'un CHC non résecable a été réalisée par l'INESSS. Elle repose notamment sur des données de facturation, 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.

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).

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	INESSS	Référence
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Patients traités par un traitement de première intention du carcinome hépatocellulaire	113, 114 et 115 ^a	Projections à partir des statistiques de facturation de la RAMQ
Proportion de patients maintenant une bonne fonction hépatique (Child-Pugh A) et un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1 après la progression	50 %	Évaluation antérieure (INESSS 2020)
Proportion de patients ayant mal toléré le sorafenib ^b	13,5 % ^c	Évaluation antérieure (INESSS 2020)
Patients admissibles à un traitement de deuxième intention (sur 3 ans)		
Ayant bien toléré le sorafenib	26, 21 et 15	s. o.
Ayant mal toléré le sorafenib	5, 4 et 3	
MSS ^d	23, 29 et 35	
Nombre total de patients admissibles (sur 3 ans)	54, 53 et 53	s. o.
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du cabozantinib (sur 3 ans)	40, 59 et 75 %	s. o.
Provenance de ses parts de marché		
Régorafenib	15, 12 et 11 %	s. o.
MSS ^d	85, 88 et 89 %	
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Durée de traitement (en période de 28 jours)		
Cabozantinib	8,26	Évaluation antérieure (INESSS 2020)
Régorafenib	8,26	
Coût moyen de traitement par période de 28 jours		
Cabozantinib	7 022 \$	Évaluation antérieure (INESSS 2020)
Régorafenib	5 490 \$	

CHC : Carcinome hépatocellulaire; MSS : Meilleurs soins de soutien; s. o. : Sans objet.

- a Il convient de noter que cette estimation diffère de celle de l'analyse du lenvatinib, qui présume l'inscription de l'association atézolizumab/bevacizumab.
- b Ce concept se distingue d'une intolérance au sorafenib. Il est entendu ici qu'un patient tolérant mal le sorafenib l'aurait pris, mais à une dose de 400 mg ou plus sur une durée de moins de 20 jours sur 28 dans le mois précédant sa progression.
- c Cette proportion est estimée à partir d'avis d'experts consultés voulant que la population admissible au cabozantinib puisse être approximativement 15 % plus nombreuse que celle admissible au régorafenib. Le seul critère de distinction entre ces deux populations constitue la tolérance antérieure au sorafenib.
- d Les MSS représentent les patients ayant reçu le lenvatinib en première intention de traitement et ne pouvant recevoir de traitements subséquents selon les critères de remboursement actuels du régorafenib et du cabozantinib.
- e Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste. Le coût de traitement estimé repose sur les données de temps en traitement, tirées d'évaluations antérieures.

Plus précisément, les hypothèses principales de l'analyse sont les suivantes :

- Patients traités par un traitement de première intention d'un carcinome hépatocellulaire : Ce nombre est estimé à partir des statistiques de facturations de la RAMQ du sorafenib et du lenvatinib, des données relatives aux traitements subséquents de l'étude IMbrave150, ainsi qu'à partir de données retenues lors d'évaluations antérieures ([INESSS 2020](#)).
- Proportion de patients maintenant une bonne fonction hépatique et un statut de performance après la progression : Cette proportion est estimée à 50 % à partir de données retenues lors 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).

l'évaluation du cabozantinib ([INESSS 2020](#)). Par ailleurs, puisqu'elle a un effet direct sur l'admissibilité au régorafenib et, par ricochet, sur la provenance des parts de marché du cabozantinib, la notion de tolérance au sorafenib a également été considérée dans cette analyse.

- Parts de marché du médicament : En l'absence de données justifiant une nouvelle tendance en intention de traitement subséquente, la prise de part de marché estimée lors de l'évaluation antérieure du cabozantinib est retenue pour l'analyse. Dans cette évaluation, elles étaient obtenues de chacun des comparateurs, le régorafenib et les meilleurs soins de soutien (MSS), et l'on y considèrerait une prise de parts dans chacun de ces marchés, laquelle était respectivement de 25 et 80 %, à trois ans. Par ailleurs, dans la présente analyse, il est considéré que les patients ayant reçu le lenvatinib en première intention de traitement et ne pouvant recevoir de traitements subséquents selon les indications de paiement du régorafenib ainsi que ceux proposés pour le cabozantinib, recevront les MSS. Ainsi, la majeure partie des parts de marché du cabozantinib serait issue des MSS.

Impacts budgétaires de la modification de l'indication proposée pour le remboursement du cabozantinib sur la *Liste des médicaments*, pour le traitement du carcinome hépatocellulaire non résécable

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	655 095 \$	1 157 412 \$	1 601 269 \$	3 413 776 \$
Nombre de personnes	11	20	28	59
IMPACT NET^b				
RAMQ	660 003 \$	1 166 082 \$	1 613 264 \$	3 439 349 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^c			2 751 479 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^d			4 505 833 \$

MSS : Meilleurs soins de soutien.

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

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

c Les estimations sont réalisées dans l'hypothèse d'une prise de part de marché réduite du cabozantinib provenant des MSS (40, 56 et 64 %).

d Les estimations sont réalisées dans l'hypothèse d'une prise de part de marché augmentée du cabozantinib provenant des MSS (75, 90 et 100 %).

Il ressort de cette analyse que des coûts de 3 413 776 \$ pourraient être générés sur le budget de la RAMQ dans les trois années suivant la modification de l'indication proposée pour le remboursement du cabozantinib pour le traitement des patients atteints d'un CHC non résécable. Par ailleurs, cet impact budgétaire net s'ajoute aux coûts associés à l'utilisation du cabozantinib à la suite de l'usage du sorafenib ([INESSS 2020](#)), qui étaient estimés à 685 032 \$ sur trois ans.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Lenvatinib

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) sont unanimement d'avis de modifier l'indication reconnue pour le paiement du lenvatinib sur les listes des médicaments pour le traitement du carcinome hépatocellulaire (CHC) non résécable ou métastatique, si certaines conditions sont respectées.

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

Motifs de la position unanime

- À la suite d'une progression pendant un traitement par atézolizumab/bevacizumab, il est raisonnable d'utiliser le sorafenib ou le lenvatinib comme traitement subséquent. Par conséquent, l'indication de paiement du lenvatinib doit être modifiée afin d'en tenir compte.
- La modification de l'indication reconnue pour le paiement du lenvatinib aurait pour effet de générer des économies de 469 360 \$ sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant cette modification, pour le traitement de 60 patients.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, la modification de l'indication de paiement de Lenvima^{MC} pour le traitement du CHC non résécable ou métastatique constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication reconnue favorisant un usage approprié. Cette modification est recommandée si une indication est ajoutée à l'atézolizumab pour ce type de cancer.

Cabozantinib

Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis de modifier l'indication reconnue pour le paiement qui a été proposée antérieurement pour le cabozantinib pour le traitement du CHC non résécable ou métastatique, 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

- Il est raisonnable d'utiliser le cabozantinib à la suite d'une progression avec un inhibiteur de tyrosine kinase. Une nouvelle indication de paiement reconnue pour le cabozantinib est proposée au ministre.
- La modification de l'indication proposée pour le paiement du cabozantinib aurait pour effet d'augmenter les dépenses nettes d'environ 3,4 M\$ sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant cette modification, pour le traitement de 59 patients.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, la modification de l'indication de paiement du cabozantinib pour le traitement du CHC non résécable ou métastatique constituerait une décision responsable, juste et équitable, si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- À partir des présentes analyses économiques, chaque réduction de 1 % du prix du cabozantinib réduit l'impact budgétaire net de 34 138 \$ sur trois ans.

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).

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et coll.** Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;379(1):54-63.
- **Bruix J, Qin S, Merle P, et coll.** Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:56-66.
- **ESMO Guidelines Committee.** Hepatocellular carcinoma treatment recommendations. eUpdate June 2020. Disponible : <https://www.esmo.org/guidelines/gastrointestinal-cancers/hepatocellular-carcinoma/eupdate-hepatocellular-carcinoma-treatment-recommendations3>
- **Finn RS, Qin S, Ikeda M, et coll.** Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2020;382(20):1894-1905.
- **Gordan JD, Kennedy EB, Abou-Alfa GK et coll.** Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2020;JCO2002672.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.** Lenvima^{MC} : carcinome hépatocellulaire. Août 2019. Disponible : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Septembre_2019/Lenvima_2019_08.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.** Cabometyx^{MC} : carcinome hépatocellulaire. Mai 2020. Disponible : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2020/Cabometyx_2020_05.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.** Tecentriq^{MC} : carcinome hépatocellulaire. Décembre 2020. Disponible : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Decembre_2020/Tecentriq_CHC_2020_11.pdf
- **Kudo M, Finn RS, Qin S, et coll.** Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391(10126):1163-73.
- **Lim H, Ramjeesingh R, Liu D, et coll.** Optimizing survival by changing the landscape of targeted therapy for intermediate and advanced hepatocellular carcinoma: a systematic Review. *J Natl Cancer Inst* 2020. Epub ahead of print.
- **Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et coll.** Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008. 359(4):378-90.
- **Llovet JM, Villanueva A, Marrero JA, et coll.** Trial design and endpoints in hepatocellular carcinoma: AASLD consensus conference. *Hepatology.* 2020. Epub ahead of print.
- **National Comprehensive Cancer Network,** Hepatobiliary cancers. version 5.2020 - August 4, 2020, in NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). 2020: Fort Washington, PA. 155 p.
- **Roderburg C, Özdirik B, Wree A, et coll.** Systemic treatment of hepatocellular carcinoma: from sorafenib to combination therapies. *Hepat Oncol* 2020;28;7(2):HEP20.
- **Sonbol MB, Riaz IB, Naqvi SAA, et coll.** Systemic therapy and sequencing options in advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Oncol* 2020:e204930.

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

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).