Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
Québec

WELIREG[MC]

Tumeurs associées à la maladie de von Hippel-Lindau (VHL)

Avis transmis au ministre en octobre 2023

Marque de commerce : Welireg
Dénomination commune : Belzutifan
Fabricant : Merck
Forme : Comprimé
Teneur : 40 mg

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'inscrire Welireg[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de l'adénocarcinome rénal (AR) non métastatique, des hémangioblastomes du système nerveux central (HB du SNC) ou des tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNEP) non métastatiques associés à la maladie de von Hippel-Lindau (VHL), chez les personnes qui n'ont pas besoin de subir d'intervention chirurgicale pour ces tumeurs dans l'immédiat, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique;
- Accès au test compagnon.

Indication reconnue pour le paiement

- En monothérapie, pour le traitement de l'adénocarcinome rénal non métastatique, des hémangioblastomes du système nerveux central ou des tumeurs neuroendocrines pancréatiques non métastatiques associés à la maladie de von Hippel-Lindau (VHL), chez les personnes :

  - dont le diagnostic a été confirmé par la présence d'un variant pathogénique germinal du gène *VHL*;
    et
  - dont les tumeurs ne répondent à aucune indication chirurgicale, sont non résécables ou ne peuvent être réséquées sans risque important de complications;
    et
  - dont les tumeurs ne sont pas considérées comme étant résistantes à un inhibiteur du HIF-2-alpha;
    et

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).

- dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

La durée maximale de chaque autorisation est de 12 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique.

Il est à noter que le belzutifan n'est pas autorisé pour les personnes ne présentant aucune tumeur visée par l'indication ou pour celles dont l'ensemble des tumeurs a été complètement réséqué.

Les autorisations pour le belzutifan sont données à raison d'une dose maximale quotidienne de 120 mg.

Évaluation

L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès (CDP – Remboursement et accès). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens, d'un épidémiologiste biostatisticien, d'un infirmier praticien, d'experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'un physicien, 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. 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. Dans les présents travaux, un comité consultatif constitué d'hémato-oncologues, d'un urologue, d'un neurochirurgien, d'un chirurgien hépatobiliaire et pancréatique ainsi que d'un pharmacien, a été mis en place. Les membres de ce comité ont participé à l'appréciation des données afin de les contextualiser dans la pratique québécoise, et fait part de leurs savoirs expérientiels pour soutenir l'évaluation du produit par le CDP – Remboursement et accès.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le belzutifan est un inhibiteur du facteur induit par l'hypoxie 2 alpha (HIF-2α). Le HIF-2α joue un rôle dans la régulation des gènes favorisant l'adaptation à l'hypoxie. Lorsque les taux d'oxygène sont normaux, la protéine VHL participe à la dégradation du HIF-2α. Le manque de protéine VHL fonctionnelle entraîne la stabilisation et l'accumulation du HIF-2α. Après sa stabilisation, le facteur HIF-2α interagit avec le facteur induit par l'hypoxie 1 bêta (HIF-1β) pour former un complexe transcriptionnel qui régule l'expression des gènes en aval, dont des gènes impliqués dans la prolifération cellulaire, l'angiogenèse et la croissance tumorale. Le belzutifan, en se liant au HIF-2α, bloque son interaction avec le HIF-1β en conditions d'hypoxie ou lorsque la protéine VHL est non fonctionnelle, ce qui bloque le mécanisme menant à la croissance tumorale. Il s'administre par voie orale.

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).

Il est indiqué « pour le traitement des patients adultes atteints de la maladie de von Hippel-Lindau (VHL) qui ont besoin d'un traitement contre un adénocarcinome rénal (AR) non métastatique, des hémangioblastomes du système nerveux central (SNC) ou des tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNEp) non métastatiques associés à cette maladie et qui n'ont pas besoin de subir d'intervention chirurgicale pour ces cancers dans l'immédiat ».

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1re évaluation de Welireg[MC] par l'INESSS, évaluation commencée avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada et 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 maladie de VHL est un syndrome néoplasique rare qui résulte d'un variant pathogène germinal du gène *VHL* (Lonser 2003). Elle toucherait 1 personne sur 36 000 et environ 727 Canadiens (Canadian VHL Alliance 2023, ACMTS 2023). Sa prévalence mondiale est estimée de 1 cas par 31 000 à 91 000 individus (PDQ 2023, Binderup 2022, Shepherd 2023, Chittiboina 2015). Bien que le diagnostic résulte souvent d'une histoire familiale positive, environ 20 % des cas présentent un variant pathogénique *de novo*, sans histoire familiale connue (Varshney 2017, Salama 2019).

La maladie de VHL entraîne le développement de tumeurs multisystémiques, dont les 1res manifestations surviennent à un âge médian d'environ 22 ans, qui incluent les AR, les HB du SNC et les TNEP (Salama, Lonser). Les AR sont diagnostiqués chez 30 à 70 % des patients, à un âge médian d'environ 30 à 40 ans (Larcher 2022, Salama, Varshney, Maher 2022). Lorsqu'ils sont ≥ 3 cm, les AR sont plus susceptibles de croître, de se transformer en grades plus sévères et de progresser au stade métastatique, ce qui est redouté (PDQ). Le taux de croissance moyen des AR associés à la maladie de VHL serait de 4,44 mm/année (écart : 0,5 à 17,5 mm/année) (Jilg 2012). Toutefois, des périodes sans croissance semblent possibles et leur durée peut varier au fil du temps pour une même tumeur (Feletti 2016). La croissance des AR est donc hétérogène et il est difficile de prédire leur comportement naturel (Maher, PDQ). Les HB du SNC surviennent chez 60 à 80 % des patients, à un âge médian d'environ 30 ans (Feletti, Larcher, Salama, Varshney, PDQ). Ils peuvent inclure 2 composantes : une tumeur solide et un kyste généré par la tumeur (Takami 2022). Même s'ils sont bénins, les HB sont associés à une morbidité et une mortalité importantes, car ils peuvent comprimer les structures nerveuses et entraîner divers symptômes neurologiques (Chittiboina, Larcher). L'évolution de la majorité des HB du SNC est dite saltatoire, c'est-à-dire qu'elle alterne entre des périodes de quiescence et de croissance. Dans certains cas, ces lésions peuvent demeurer stables pendant plusieurs mois, voire plusieurs années (Larcher, Takami, PDQ). Les périodes sans progression semblent pouvoir varier au fil du temps pour une même tumeur ou selon la localisation (Feletti). Globalement, il est estimé qu'environ 50 % des HB du SNC auront progressé après ≥ 5 ans et que 70 % des patients atteints développeront de nouvelles lésions après un suivi moyen de 7 ans (Varshney, PDQ). Toutefois, chaque tumeur ayant une évolution unique, la progression des HB au SNC est difficile à prédire (Chittiboina, Varshney). Environ 15 % des patients développeraient une TNEP, à un âge moyen d'environ 38 ans (PDQ, Salama, Larcher). Celles-ci entraînent rarement des symptômes et sont associées à une faible morbidité et mortalité (Chittiboina, Keutgen 2016). Elles ont toutefois le potentiel de progresser au stade métastatique chez environ 10 % des patients, particulièrement lorsqu'elles sont

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).

> 3 cm (2 cm si elles sont localisées dans la tête du pancréas), en présence d'un variant pathogénique dans l'exon 3 ou lorsque leur taille double en < 500 jours (PDQ, Halperin 2023, Varshney). L'évolution naturelle des TNEP est peu documentée, variable et n'a été associée à aucun facteur prédictif. Après un suivi médian de 4 ans, une étude a rapporté une croissance tumorale chez 60 % des patients présentant ≥ 1 TNEP, tandis que 20 % des tumeurs sont demeurées stables et que 20 % ont régressé spontanément (Keutgen). Par ailleurs, une autre étude a rapporté que le délai d'apparition de la 1re progression d'une TNEP pouvait être de plusieurs années, ce qui suggère une évolution lente (Feletti).

L'espérance de vie des patients atteints de la maladie de VHL est d'environ 65 à 70 ans, comparativement à 83 ans pour la population générale au Québec en 2021 (Binderup 2017, Wang 2018, Zhang 2022, Chittiboina, Institut de la statistique du Québec 2022). Toutefois, le risque de décès associé à cette maladie diminuerait significativement chaque année de naissance après 1900 en raison de l'amélioration progressive de sa prise en charge (Binderup 2017). L'AR métastatique a longtemps été la principale cause de décès attribuable à la maladie de VHL, mais la mise en place d'une surveillance active assidue et l'adoption d'un critère chirurgical standardisé ont permis d'en réduire la mortalité (PDQ). Plus récemment, les décès liés à la maladie sont surtout attribuables aux HB du SNC (51 à 76 %), suivis de l'AR (16 à 36 %) (Binderup 2017, Binderup 2022, Arevalo 2022, PDQ).

Au Québec, la prise en charge de la maladie de VHL repose sur la surveillance active afin de détecter précocement les tumeurs (Shepherd). Aucun traitement systémique n'est offert pour freiner le cours de la maladie. Selon l'évolution des lésions détectées, des interventions locales, le plus souvent une résection chirurgicale, sont effectuées. Pour les AR, une taille ≥ 3 cm dicte habituellement le moment de l'intervention, bien que certaines tumeurs < 3 cm peuvent être réséquées si elles croissent rapidement (Narayan 2022, Shepherd). Une néphrectomie partielle est privilégiée afin de préserver la fonction rénale (Shepherd, Larcher, PDQ). D'autres interventions peuvent également être réalisées, comme l'ablation thermique par radiofréquence et la cryoablation, principalement lorsque le risque de complications chirurgicales est élevé (Larcher, Varshney). Certaines de ces interventions peuvent augmenter le risque de complications postopératoires subséquentes en raison des adhérences et des cicatrices qu'elles créent au niveau rénal. Elles sont donc rarement utilisées chez de jeunes patients admissibles aux chirurgies rénales et susceptibles d'en subir plusieurs au cours de leur vie (PDQ). Pour les HB du SNC, une intervention est habituellement envisagée lorsque des symptômes neurologiques surviennent, ceux-ci étant le principal indicateur d'une croissance tumorale (Takami, Zhang 2023). L'approche privilégiée est la chirurgie, mais la radiothérapie ou la radiochirurgie stéréotaxique sont des options possibles lorsque les lésions sont non opérables ou qu'elles n'ont pas pu être réséquées complètement, ou lorsque des complications chirurgicales sont attendues ou redoutées (Shepherd, Zhang 2023, Larcher). En présence d'une TNEP, une résection chirurgicale est indiquée lorsque celle-ci est > 3 cm (Varshney, Binderup 2022, Larcher). Elle peut également l'être pour les tumeurs > 2 cm, selon le contexte clinique ou la présence d'autres caractéristiques associées à un potentiel métastatique élevé, telle une croissance rapide (Larcher). Une chirurgie dite d'énucléation est privilégiée, puisqu'elle permet de préserver le parenchyme pancréatique (Larcher). Même après résection tumorale complète, de nouvelles lésions sont susceptibles d'apparaître, au même organe ou dans d'autres, en raison du caractère chronique et incurable de la maladie. Les patients sont donc souvent exposés à des interventions chirurgicales répétées (Salama). Celles-ci sont associées à une morbidité importante et peuvent parfois entraîner des complications irréversibles telles qu'une insuffisance rénale chronique avec ou sans dialyse, un diabète, la perte de production des enzymes digestives et des séquelles neurologiques (PDQ, Shepherd). La maladie de VHL

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 sa prise en charge, notamment par la surveillance intensive réalisée tout au long de la vie par plusieurs intervenants, et les périodes de convalescence suivant les interventions chirurgicales, ont également un impact non négligeable sur la qualité de vie des patients et représentent un fardeau psychologique important pour ces derniers (Salama, Larcher, VHL Alliance 2023, Lammens 2010).

Besoin de santé

Au cours des dernières décennies, la surveillance plus étroite et systématique des patients atteints de la maladie de VHL a permis d'optimiser la détection et la prise en charge précoce des tumeurs qui y sont liées, ainsi que d'en réduire la mortalité. Cependant, l'évolution chronique et imprévisible de la maladie au stade précoce nécessite souvent des chirurgies répétées, qui sont associées à une morbidité importante et à un impact non négligeable sur la qualité de vie des patients et de leurs proches. Par ailleurs, il demeure que certains patients décèderont éventuellement des suites de leur maladie ou ne sont pas admissibles aux interventions chirurgicales. Il existe un besoin de traitements systémiques bien tolérés, d'autant plus s'ils s'administrent par voie orale, capables de freiner l'évolution de la maladie, la croissance et l'apparition de tous les types de tumeurs qu'elle entraîne, afin de réduire la fréquence des chirurgies et des complications associées et d'améliorer la qualité de vie des patients.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude LITESPARK-004 (Jonasch 2021, Srinivasan 2021), complétée par des données à long terme (Jonasch 2022, Srinivasan 2022) et des résultats non publiés, est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a apprécié une étude rétrospective sur l'histoire naturelle des AR de patients atteints de la maladie de VHL et une comparaison indirecte ajustée par appariement, non publiées et soumises par le fabricant.

Étude LITESPARK-004

Il s'agit d'un essai de phase II multicentrique, à devis ouvert et sans groupe comparateur, qui a pour but d'évaluer l'activité antitumorale et l'innocuité du belzutifan chez les patients atteints d'un AR associé à la maladie de VHL. Il a été réalisé sur 61 adultes dont le diagnostic a été confirmé par la présence d'un variant pathogène germinal du gène *VHL* et ayant ≥ 1 tumeur rénale solide mesurable associée à la maladie. Pour être admis, les patients devaient présenter un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1 et n'avoir aucun AR ≥ 3 cm nécessitant une intervention chirurgicale immédiate. La présence d'une maladie métastatique à l'imagerie initiale était un critère d'exclusion, mais celle de tumeurs concomitantes d'origine non rénale associées à la maladie de VHL, tels un HB du SNC ou une TNEP, était permise si celles-ci ne requéraient pas de chirurgie immédiate. Les patients antérieurement exposés à une thérapie systémique antinéoplasique et ceux ayant subi une chirurgie ou reçu des traitements de radiothérapie dans les 4 semaines précédant l'entrée dans l'étude étaient exclus.

Le belzutifan était administré par voie orale à la dose de 120 mg 1 fois par jour, jusqu'à la progression de l'AR ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Le belzutifan pouvait être poursuivi malgré une progression de l'AR, selon le jugement de l'investigateur, si le patient était cliniquement stable et consentait à poursuivre le traitement. Par ailleurs, la poursuite du traitement était autorisée en cas de progression de tumeurs extrarénales si aucun autre traitement ne pouvait être offert pour celles-ci. En présence d'effets indésirables significatifs liés au traitement, son administration pouvait être interrompue ou la dose pouvait être réduite. Une interruption temporaire du belzutifan était possible si une chirurgie

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).

était nécessaire pour une lésion non rénale, mais le traitement devait être repris le plus rapidement possible après l'opération.

Le paramètre d'évaluation principal est le taux de réponse objective (TRO) pour l'AR, déterminé par un comité central indépendant selon les critères *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST), version 1.1 (Eisenhauer 2009). Les paramètres d'évaluation secondaires incluent le TRO pour les tumeurs non rénales concomitantes selon le comité indépendant et les critères RECIST 1.1 ainsi que la durée de la réponse, la survie sans progression (SSP) et le délai avant la chirurgie pour tous les types de tumeurs. Tous les paramètres d'efficacité ont été évalués indépendamment pour chaque site anatomique. Les critères RECIST 1.1 ont d'ailleurs été modifiés dans le but de permettre une évaluation distincte pour chaque type de tumeur. Aucune hypothèse statistique formelle n'a été vérifiée; les résultats sont par conséquent de nature descriptive. Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter aux 3 analyses les plus récentes, réalisées après des suivis médians de 21,8 mois, 29,3 mois et 37,7 mois, 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 de l'étude LITESPARK-004 (Jonasch 2021, Srinivasan 2021, Jonasch 2022, Srinivasan 2022)

Paramètre d'évaluation	AR[a] (n = 61)	TNEP[b] (n = 22)	HB du SNC[c] (n = 50)
ANALYSE APRÈS UN SUIVI MÉDIAN DE 21,8 MOIS[d]			
TRO[e,f] (IC95 %)	49 % (36 à 62)	91 % (71 à 99)	30 % (18 à 45)
ANALYSE APRÈS UN SUIVI MÉDIAN DE 29,3 MOIS[g]			
TRO[e,f] (IC95 %)	59 % (46 à 71)	90 %[h] (68 à 99)	38 % (25 à 53)
ANALYSE APRÈS UN SUIVI MÉDIAN DE 37,7 MOIS[i]			
TRO[e,f] (IC95 %)	64 % (51 à 76)	91 % (71 à 99)	44 % (30 à 59)
Durée de réponse médiane[e,j] (intervalle)	non atteinte (≥ 5,4 à ≥ 35,8 mois)	non atteinte (≥ 11,0 à ≥ 37,3 mois)	non atteinte (≥ 3,7 à ≥ 38,7 mois)
Délai de réponse médian[e,j] (intervalle)	11,1 mois (2,7 à 30,5 mois)	[redacted] mois ([redacted] à [redacted] mois)	[redacted] mois ([redacted] à [redacted] mois)
SSP médiane[e,j] (IC95 %)	39,2 mois (38,5 mois à ne) Nb d'événements : 11 (18 %)	non atteinte ([redacted] à [redacted]) Nb d'événements : 0 (0 %)	non atteinte ([redacted] mois à [redacted]) Nb d'événements : 11 (22 %)
Délai médian de la 1re chirurgie (IC95 %)	non atteint ([redacted] à [redacted]) Nb de chirurgies : 7 (11 %)	non atteint ([redacted] à [redacted]) Nb de chirurgies : 0 (0 %)	non atteint ([redacted] à [redacted]) Nb de chirurgies : 1 (2 %)

AR : Adénocarcinome rénal; HB : Hémangioblastome; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; Nb : Nombre; ne : Non estimable; SNC : Système nerveux central; SSP : Survie sans progression; TNEP : Tumeur neuroendocrine pancréatique; TRO : Taux de réponse objective.

a Pour la population en intention de traiter présentant ≥ 1 lésion d'AR mesurable selon le comité indépendant.
b Patients présentant ≥ 1 lésion d'AR mesurable selon le comité indépendant ainsi que ≥ 1 TNEP concomitante identifiée rétrospectivement par le comité indépendant. Les résultats rapportés portent uniquement sur l'évaluation des TNEP.
c Patients présentant ≥ 1 lésion d'AR mesurable selon le comité indépendant ainsi que ≥ 1 HB du SNC concomitant identifié rétrospectivement par le comité indépendant. Les résultats rapportés portent uniquement sur l'évaluation des HB du SNC.
d Clôture des données le 1er décembre 2020.
e Selon le comité indépendant.
f Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) version 1.1 (Eisenhauer 2009) modifiés.
g Clôture des données le 15 juillet 2021.
h TRO rapporté dans une affiche pour un total de 20 patients présentant ≥ 1 TNEP initiale plutôt que 22.
i Clôture des données le 1er avril 2022.
j Estimation réalisée à partir des courbes de Kaplan-Meier.

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

- Cette étude est de faible qualité méthodologique (essai de phase II, à devis ouvert et sans comparateur).
- L'absence de groupe comparateur constitue une limite importante, car elle empêche de bien discerner la contribution relative du belzutifan sur les résultats d'efficacité par rapport à ce qui aurait été observé sans traitement systémique. Sans comparaison contre la surveillance active, il est difficile de bien évaluer l'ampleur et le maintien de son effet, puisque l'évolution naturelle 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).

tumeurs associées à la maladie de VHL peut être lente, qu'elle est hétérogène dans le temps et qu'elle présente une grande variabilité intra et interindividuelle.

- L'essai n'est pas réalisé à l'insu des sujets ni des investigateurs, ce qui pourrait influencer les paramètres subjectifs tels que l'innocuité ou la décision d'effectuer une intervention chirurgicale en cours d'étude, d'autant plus qu'aucun critère n'était prédéfini pour déterminer les indications des chirurgies. Toutefois, le TRO a été évalué par un comité indépendant selon des critères reconnus pour les 3 sites anatomiques d'intérêt, ce qui atténue le risque de biais de détection pour ce paramètre.
- Les risques de biais d'attrition sont considérés comme faibles : à l'analyse la plus récente, peu de patients ([redacted] %) se sont retirés de l'étude et aucun n'a été perdu de vue.
- Le TRO des AR était le paramètre d'évaluation principal, tandis que ceux des HB du SNC et des TNEP étaient des paramètres d'évaluation secondaires. Le TRO est jugé comme étant un paramètre acceptable dans le cadre d'une étude de phase II non comparative, bien que l'objectif du traitement de la maladie de VHL soit de retarder le recours aux interventions chirurgicales afin d'en réduire le nombre total, selon les cliniciens consultés. Par ailleurs, l'INESSS considère que le TRO ne peut servir de paramètre de substitution pour extrapoler le bénéfice sur le taux de chirurgies, car la corrélation entre ces paramètres n'est pas établie dans la littérature.
- Les autres paramètres d'évaluation secondaires principaux, y compris la durée de la réponse, la SSP et le délai avant la chirurgie, sont jugés pertinents dans le contexte de tumeurs associées à la maladie de VHL.
- La durée du suivi est courte pour évaluer l'efficacité et l'innocuité du belzutifan. En pratique clinique, le médicament pourrait être administré pendant plusieurs années en raison de la chronicité de la maladie de VHL, de son évolution qui peut être lente et de l'espérance de vie relativement longue des patients atteints.
- L'absence d'hypothèse statistique formelle ajoute de l'incertitude sur les résultats. Ceux-ci sont considérés comme étant descriptifs et exploratoires, ce qui en limite la portée.
- Aucune évaluation de la qualité de vie n'a été réalisée.

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

- L'étude comprend un nombre restreint de patients, surtout pour les sous-groupes ayant un HB du SNC ou une TNEP, ce qui limite la portée des résultats. Toutefois, cela est acceptable dans le contexte d'une maladie rare.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci sont d'un âge médian de 41 ans, 52 % sont des hommes et 82 % ont un ECOG de 0. L'âge médian au moment du diagnostic de la maladie de VHL, le plus souvent de sous-type 1 (84 %), est de 32 ans. La majorité (97 %) a déjà subi ≥ 1 intervention chirurgicale tumorale avant le début de l'étude, la plupart du temps pour un AR (75 %) ou pour des lésions au SNC (77 %). Au début de l'étude, tous les patients présentaient ≥ 1 lésion pancréatique (y compris 1 TNEP pour 36 % des sujets) et 82 %, 1 HB du SNC, selon le comité indépendant.
- La population étudiée est somme toute représentative de celle traitée au Québec à ce stade de la maladie. L'âge médian semble légèrement inférieur à celui des patients québécois atteints d'un AR, selon les cliniciens consultés, mais ils jugent que cela ne compromet pas la validité externe des résultats d'efficacité et d'innocuité.
- L'étude n'a pas été conçue pour évaluer l'efficacité et l'innocuité du belzutifan en présence d'une atteinte exclusivement extrarénale, puisque tous les sujets inclus devaient présenter ≥ 1 lésion

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).

rénale. Selon les cliniciens consultés, la généralisation des résultats d'efficacité aux TNEP ou aux HB du SNC sans AR concomitant n'est pas compromise, puisque le traitement cible un variant pathogénique germinal responsable du développement de toutes les tumeurs visées par l'indication.

- Les données de l'étude LITESPARK-004 ont été jugées insuffisantes par la Food and Drug Administration (FDA) et par Santé Canada pour évaluer l'effet du médicament sur les tumeurs associées à la maladie de VHL autres que celles ciblées par l'indication évaluée, ce qui justifie qu'elles ne figurent pas dans leurs indications reconnues respectives (Fallah 2022). En cohérence avec l'avis de conformité octroyé par Santé Canada, l'INESSS n'a pas considéré les données relatives aux autres types de tumeurs dans son évaluation.
- Les critères d'inclusion précisent qu'aucune des tumeurs associées à la maladie ne devait nécessiter de chirurgie immédiate à l'entrée dans l'étude. Cependant, aucun critère ne définissait le besoin d'une chirurgie immédiate pour les HB du SNC et les TNEP. Par ailleurs, malgré la présence d'un critère défini pour les AR dans la littérature (≥ 3 cm), [redacted] sujets ([redacted] %) présentant un AR de taille supérieure ont été inclus, sujets pour lesquels aucune chirurgie imminente n'a été envisagée par l'investigateur, en raison notamment des préférences du patient, de la localisation de la tumeur et du risque de complications chirurgicales. Cela engendre une incertitude sur la population à laquelle les résultats de l'étude peuvent être généralisés et sur celle pouvant davantage bénéficier du traitement en pratique clinique.
- Aucun critère ne définissait le moment d'entrée dans l'étude par rapport à la survenue de la 1re tumeur associée à la maladie. Le moment optimal pour instaurer le belzutifan est donc incertain.
- Les critères d'arrêt définitif du belzutifan utilisés dans l'étude LITESPARK-004 étaient flexibles. Le médicament pouvait être poursuivi malgré une progression de l'AR ou en cas de progression d'une tumeur extrarénale. Cela engendre une incertitude sur le moment auquel le traitement devrait être cessé en pratique clinique.

Efficacité

Après un suivi médian de 37,7 mois, les résultats montrent que le belzutifan entraîne un TRO de 64 % pour les AR (n = 61, 7 % de réponses complètes), de 44 % pour les HB du SNC (n = 50, [redacted] % de réponses complètes) et de 91 % pour les TNEP (n = 22, [redacted] % de réponses complètes). Les TRO obtenus pour les AR et les HB du SNC sont supérieurs à ceux rapportés aux 2 analyses antérieures, réalisées après des suivis médians de 21,8 et 29,3 mois, ce qui semble indiquer que certains patients obtiennent une réponse plus tardivement après l'instauration du traitement. Les réponses sont survenues dans un délai médian variant de [redacted] à 11,1 mois, selon le type de tumeur, ce qui semble assez long et suggère que le recours à ce médicament ne devrait pas être privilégié lorsqu'une chirurgie est requise dans un court délai. Les résultats de durée de réponse et de SSP semblent converger vers un effet prolongé du traitement. À cet égard, 25 à 54 % des réponses obtenues se sont maintenues pendant 30 mois ou plus. Les résultats des analyses exploratoires comparant les taux de croissance linéaire (TCL) médians des tumeurs avant et après l'instauration du belzutifan indiquent une variation négative des TCL, ce qui suggère un ralentissement de la croissance tumorale sous l'effet du médicament. De plus, les TCL médians rapportés en cours de traitement sont négatifs, ce qui appuie la capacité du médicament à réduire la taille tumorale. Quant au paramètre secondaire relatif au délai avant la chirurgie, il n'est atteint pour aucun des types de tumeur visés par l'indication. Par ailleurs, peu de patients ont subi une chirurgie pendant la période de suivi de 37,7 mois, tandis que la majorité en avait subi au moins 1 dans les 4 années précédant l'entrée dans l'étude. Des facteurs confondants tels que l'inadmissibilité à une chirurgie, l'application possiblement

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).

variable des critères chirurgicaux selon les centres ou d'autres facteurs circonstanciels (p. ex : COVID-19) pourraient cependant avoir influencé ce résultat. Ainsi, il est difficile d'affirmer que la différence observée pour la comparaison intrapatient est la conséquence directe et exclusive du traitement au belzutifan. En somme, bien que les résultats semblent suggérer la présence d'une activité antitumorale ainsi que la diminution du nombre et de la fréquence des chirurgies à court terme, l'INESSS est d'avis qu'il est difficile d'apprécier l'ampleur de ces bénéfices ainsi que le maintien de l'effet à long terme, en raison des limites soulevées précédemment.

Innocuité

Après une exposition médiane au traitement de 21,7 mois, tous les patients ont rapporté au moins 1 effet indésirable, sans égard à leur lien de causalité avec le belzutifan. Les plus fréquents étaient l'anémie (90 %), la fatigue (66 %), les céphalées (41 %), les vertiges (39 %), les nausées (34 %) et la dyspnée (23 %). L'incidence d'effets indésirables de grade 3 ou plus était de 33 %, dont 15 % étaient considérés comme étant liés au médicament. Les effets de grade 3 ou plus les plus fréquents étaient l'anémie (8 %) et la fatigue (5 %). Des interruptions temporaires de traitement ou des réductions de doses en raison de toxicités ont été nécessaires chez respectivement 43 et 15 % des patients. Au cours des 13 premières semaines de traitement, tous les patients ont présenté une diminution de leur taux d'hémoglobine, lequel s'est stabilisé par la suite. Afin de pallier cet effet indésirable, 7 % des patients ont dû recevoir 1 transfusion sanguine et 20 %, 1 agent stimulant l'érythropoïèse (ASE), tandis que 5 % ont dû recevoir ces 2 traitements de soutien. À cet égard, la Food and Drug Administration a émis un avis dans lequel elle stipule que les ASE ne sont pas recommandés en concomitance avec le belzutifan. Une inquiétude est soulevée quant au risque d'événements thrombotiques associé à ces agents chez les patients atteints d'un cancer (Ishii 2022). En cours d'étude, une hypoxie transitoire de grade 3, effet indésirable associé au mécanisme d'action du belzutifan, est survenue chez 1 patient (2 %). Aucune oxygénothérapie n'a été nécessaire et l'hypoxie s'est résorbée grâce à une réduction de dose. Un effet indésirable du belzutifan a entraîné l'abandon définitif du traitement de 1 participant (2 %) en raison de vertiges de grade I. Le seul décès survenu n'était pas considéré comme étant lié au produit. Les résultats d'innocuité actualisés, obtenus après une durée médiane de traitement de 37,7 mois, sont cohérents avec ceux précédemment présentés. Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés sont les mêmes qu'à l'analyse antérieure. L'incidence de toxicités de grade 3 ou plus liées au médicament demeure similaire (18 %), tout comme celles ayant mené à l'abandon du traitement (3 %). À la suite de la publication initiale des résultats de l'étude, 1 patient supplémentaire a dû cesser le médicament en raison d'une hémorragie intracrânienne. Par ailleurs, 2 rapports de cas d'hémorragies intracrâniennes sous belzutifan ont récemment été publiés (Saeed 2023, Trinh 2023). Aucun nouveau cas d'hypoxie n'a été rapporté. Un décès supplémentaire est survenu, mais celui-ci n'est pas considéré comme étant lié au belzutifan. En raison de la courte durée de suivi et de la durée de traitement attendue en pratique clinique, les effets à plus long terme du belzutifan demeurent incertains. Par ailleurs, une incertitude pèse sur les toxicités réellement attribuables au belzutifan en l'absence de comparateur.

<u>Étude sur l'histoire naturelle des AR associés à la maladie de VHL</u>

Afin de contextualiser les résultats obtenus dans l'étude LITESPARK-004, le fabricant a soumis un essai rétrospectif non publié, qui a pour but de documenter l'histoire naturelle des AR associés à la maladie de VHL chez les patients sous surveillance active. Il a été réalisé sur 308 adultes pris en charge au National Cancer Institute – Urologic Oncology Branch (NCI-UOB). Parmi ceux-ci, 247 (80 %) correspondent à une sous-population similaire à celle de l'étude LITESPARK-004. Cette sous-population inclut des patients dont

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 diagnostic de maladie de VHL a été confirmé par la présence d'un variant pathogénique germinal du gène *VHL* et qui présentent ≥ 1 lésion d'AR mesurable. De plus, afin de refléter l'absence de besoin chirurgical immédiat, les patients dont l'AR était ≥ 3 cm ne devaient pas avoir subi de chirurgie dans les 60 jours suivant sa détection. La présence d'une maladie métastatique à l'imagerie initiale était un critère d'exclusion, mais celle de tumeurs concomitantes d'origine non rénale associées à la maladie de VHL était permise. Les patients antérieurement exposés à un inhibiteur du HIF-2α ou à une thérapie systémique antinéoplasique étaient exclus. Le paramètre d'évaluation principal est le TCL pour les AR ayant eu ≥ 3 évaluations consécutives. Les paramètres d'évaluation secondaires pertinents pour la présente évaluation incluent la fréquence des interventions chirurgicales ainsi que le temps écoulé entre le début du suivi et la 1re chirurgie pour un AR. Aucune analyse statistique n'a été réalisée.

Les éléments clés relevés par l'INESSS lors de l'appréciation de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est de faible qualité méthodologique, car elle comporte les limites inhérentes au devis rétrospectif, tels les risques de biais de sélection, de confusion et de détection.
- Elle n'apporte aucune information supplémentaire sur l'histoire naturelle des HB du SNC et des TNEP, qui sont inclus dans l'indication demandée. Cela constitue une limite.
- La sous-population d'intérêt est composée de 247 sujets, ce qui est relativement élevé pour une maladie rare. Parmi ceux-ci, 114 étaient évaluables pour le TCL.
- Bien que certaines caractéristiques de la sous-population d'intérêt soient similaires à celles de la population de l'étude LITESPARK-004 (âge médian, taille initiale des AR), d'autres diffèrent, notamment quant à l'âge médian au diagnostic ([redacted] ans contre 32 ans), la proportion avec maladie de VHL de type 1 ([redacted] % contre 84 %) et l'atteinte aux autres sites anatomiques. Les résultats obtenus ne peuvent donc pas être comparés directement à ceux de l'étude LITESPARK-004.
- Les patients inclus dans l'étude rétrospective ont tous été suivis au NCI-UOB, où la pratique clinique n'est pas représentative de celle de tous les centres. En effet, selon certains cliniciens consultés, les patients y sont généralement suivis plus étroitement et sont plus à l'affut de toute innovation concernant leur condition médicale que la population générale. Cela pourrait affecter la validité externe des résultats.
- Les résultats obtenus sont descriptifs et exploratoires.

Après un suivi médian d'environ [redacted] ans, le TCL médian rapporté pour les AR dans le sous-groupe d'intérêt est de 3,7 mm/année, ce qui est similaire au TCL des AR rapporté dans l'étude LITESPARK-004 avant l'instauration du belzutifan. Cela appuie la variation négative des TCL observée après l'amorce du médicament pour ce type de tumeur. Les résultats indiquent également que [redacted] et [redacted] % des sujets sous surveillance active auront subi une chirurgie pour un AR après respectivement 2 et 5 ans de suivi, ce qui est moindre que dans l'étude LITESPARK-004. Le délai médian avant la 1re chirurgie est de [redacted] mois. Bien que ces résultats suggèrent que le belzutifan diminue le nombre de chirurgies, une comparaison naïve des données de l'étude LITESPARK-004 avec celles de l'essai rétrospectif n'est pas appropriée. Les résultats suggèrent également que la maturité des données relatives aux chirurgies des AR n'est atteinte qu'après environ [redacted] à [redacted] ans de suivi, ce qui appuie le fait que la durée médiane du suivi à la dernière analyse de l'étude LITESPARK-004 (37,7 mois) est courte pour apprécier l'ampleur et le maintien de l'effet d'un traitement systémique sur la fréquence des chirurgies pour les AR associés à la maladie de VHL.

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).

Comparaison indirecte

Le comparateur jugé le plus approprié pour évaluer l'efficacité et l'innocuité du belzutifan est la surveillance active, sur laquelle repose la prise en charge des tumeurs localisées associées à la maladie de VHL au Québec. En l'absence de données les comparant directement, le fabricant a soumis une comparaison indirecte ajustée par appariement (MAIC) non publiée. Elle a pour objectif de comparer le taux de chirurgies réalisées pour les AR traités par le belzutifan à celui des chirurgies réalisées pour les AR sous surveillance active.

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

- Cette comparaison indirecte n'apporte aucune information quant aux TNEP ou aux HB du SNC, qui sont visés par l'indication demandée.
- Les données cliniques concernant le belzutifan ont été obtenues chez l'ensemble des patients inclus dans l'étude LITESPARK-004. L'extraction des données de cet essai provient de l'analyse la plus récente au 1er avril 2022.
- Quant aux données cliniques sur la surveillance active, elles ont été obtenues rétrospectivement et sont issues de la base de données bonifiée du NCI, laquelle renferme notamment les données longitudinales des dossiers de santé électroniques des patients atteints d'un AR associé à la maladie de VHL et suivis au NCI-UOB de 2004 à 2020. Bien que des critères d'inclusion et d'exclusion reflétant ceux de l'étude LITESPARK-004 aient été appliqués à la cohorte historique, il demeure que ces derniers sont larges et peu restrictifs, ce qui entraîne une incertitude sur la comparabilité des populations. Par ailleurs, la période de suivi des patients inclus dans l'étude sur l'histoire naturelle diffère par rapport à celle de l'étude LITESPARK-004, qui a débuté en 2018. L'évolution de la prise en charge des patients atteints de la maladie de VHL, notamment l'acceptabilité du seuil de 3 cm pour les AR, pourrait avoir influencé le taux de chirurgies réalisées. Toutefois, selon certains cliniciens consultés, le seuil de 3 cm était bien implanté au NCI à partir de 2004 et les différences quant aux périodes de suivi sont peu susceptibles d'avoir influencé le résultat.
- Les 61 patients du groupe belzutifan ont été appariés aux [redacted] sujets sous surveillance active et inclus dans la sous-population alignée sur les critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude LITESPARK-004 à l'aide d'un score de propension.
- Les covariables utilisées dans le processus d'appariement afin d'équilibrer les caractéristiques démographiques et cliniques initiales des patients étaient l'âge au début du suivi dans l'étude, le sexe, le nombre de chirurgies antérieures à visée thérapeutique pour les AR ainsi que la plus grande taille initiale des AR. Elles ont été jugées pertinentes, car certaines pourraient influencer le taux de chirurgies subies par le patient. Il aurait été toutefois intéressant d'avoir l'information sur le nombre de lésions concomitantes. De plus, le type de maladie de VHL et celui de variant pathogénique germinal auraient été des éléments pertinents, puisqu'ils pourraient être des facteurs influençant le pronostic de survie des patients, selon 1 étude asiatique (Wang).
- Après appariement, la taille d'échantillon du groupe sous surveillance active a diminué de [redacted] %, ce qui correspond à une attrition [redacted].
- Outre celles ayant été utilisées pour l'ajustement, les caractéristiques des patients ne sont pas rapportées une fois les populations appariées. Ainsi, il n'est pas possible de statuer adéquatement sur la similarité des groupes et sur la présence de facteurs de confusion résiduels.
- Le paramètre d'évaluation principal est le taux de chirurgies. Celles de l'étude sur l'histoire naturelle comptabilisées pour la MAIC sont issues d'une analyse *post hoc* et correspondent aux chirurgies rénales à visée thérapeutique. Bien que leur définition soit similaire à celle de l'étude LITESPARK-

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).

004 et que la majorité des événements étaient des néphrectomies partielles dans les 2 études ([redacted] % dans LITESPARK-004 et environ [redacted] % dans l'étude sur l'histoire naturelle), l'inclusion des rénographies et des résections de kystes dans l'étude sur l'histoire naturelle entraîne un risque de biais de détection en faveur du belzutifan, risque dont l'impact est difficile à évaluer, puisque ces interventions ne sont pas considérées comme des procédures de réduction tumorale de l'AR, selon les experts consultés par l'ACMTS (ACMTS 2023).

- Aucun critère standard n'a été utilisé dans les études pour déterminer le moment de la chirurgie. La décision d'effectuer une résection tumorale était subjective, ce qui peut entraîner un biais de détection.
- La durée médiane du suivi de l'étude sur l'histoire naturelle (environ [redacted] ans) est supérieure à celle de l'étude LITESPARK-004 (37,7 mois). Selon les données actuelles, le maintien de l'effet du belzutifan sur le nombre de chirurgies à long terme est inconnu. L'utilisation des données à 37,7 mois et leur modélisation sur plusieurs années pourraient avoir influencé les résultats en faveur du belzutifan.
- Il n'y a pas eu d'évaluation de l'innocuité ni de la qualité de vie.

Le résultat de la MAIC indique que les patients sous belzutifan subiraient moins de chirurgies à long terme que ceux sous surveillance active. Cependant, en raison des limites soulevées à l'égard des données issues de l'étude LITESPARK-004, notamment quant à l'ampleur et au maintien de l'effet du belzutifan sur le nombre de chirurgies, le résultat de la comparaison indirecte est empreint d'incertitude et ne peut être retenu.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation du belzutifan, l'INESSS a reçu 1 communication de patient et 1 communication de l'association de patients Canadian VHL Alliance. Celles-ci témoignent de l'impact important qu'a la maladie de VHL sur la qualité de vie. En effet, certains patients ont développé des complications irréversibles en raison de chirurgies antérieures, souvent multiples, tels un diabète, une insuffisance rénale sévère, la nécessité de recourir à la dialyse, des difficultés motrices, respiratoires, de langage ou d'alimentation, une paralysie et une cécité. Par ailleurs, la fréquence des suivis multidisciplinaires et la polymédication régulière requise pour la prise en charge des comorbidités entraînées par les chirurgies, comme l'hypertension, l'insuffisance surrénalienne et le diabète, affectent leurs activités quotidiennes. La détresse psychologique infligée par la maladie est importante, tant pour les patients que pour leurs proches. Ces patients ont la crainte constante de développer de nouvelles tumeurs. Les procédures et les suivis répétés entraînent chez eux des symptômes d'anxiété au quotidien. Les patients rapportent également une diminution de leurs activités sociales et sportives, des conséquences négatives sur leurs relations avec leurs proches ainsi qu'une capacité moindre, voire nulle, à poursuivre leurs activités professionnelles et familiales en raison de leur maladie et des complications associées aux chirurgies. Les patients font part d'un besoin de traitements autres que les procédures invasives pour prendre en charge leur maladie, d'autant plus que certaines tumeurs ne peuvent être réséquées. Du point de vue des patients, l'objectif d'une thérapie systémique pour la maladie de VHL serait de ralentir la progression des tumeurs, de retarder ou d'éviter les chirurgies, d'améliorer leur qualité de vie et, ultimement, de prolonger leur vie. D'après leur expérience personnelle, certains patients ayant reçu du belzutifan pour le traitement de leur maladie de VHL mentionnent l'avoir généralement bien toléré.

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 a reçu 1 communication d'un regroupement de cliniciens et 1 communication du Comité d'évolution de la pratique des soins pharmaceutiques (CEPSP). Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent aussi de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

La communication reçue d'un regroupement de spécialistes canadiens impliqués dans la prise en charge de la maladie de VHL mentionne que le mécanisme d'action du belzutifan permet de cibler la pathophysiologie sous-jacente à la maladie de VHL, laquelle est responsable du développement de tumeurs associées. En conséquence, son administration entraînerait des bénéfices multisystémiques pour les patients, soit sur tous les types de tumeur visés par l'indication. Les spécialistes mentionnent que même si le belzutifan n'éliminait pas complètement les besoins chirurgicaux des patients atteints de la maladie, le nombre total d'interventions requises serait réduit pour plusieurs d'entre eux. Ils jugent d'ailleurs que la distribution des chirurgies avant et après l'amorce du belzutifan rapportée dans l'étude LITESPARK-004 démontre de façon convaincante ce bénéfice.

Quant aux cliniciens que l'INESSS a consultés, ils réitèrent l'importance clinique de réduire la fréquence des chirurgies. Selon eux, le TRO est un paramètre pertinent dans le cadre d'une étude de phase II et reflète les bénéfices potentiels sur la fréquence des chirurgies, puisque leurs indications reposent principalement sur la taille tumorale ou les symptômes compressifs associés. Aux yeux des cliniciens, les TRO observés dans l'étude LITESPARK-004 sont cliniquement importants. Aucune régression spontanée répondant aux critères RECIST 1.1 n'est attendue pour les tumeurs visées par l'indication. Par ailleurs, le TRO de moindre ampleur obtenue au SNC ne représente pas un bénéfice clinique inférieur, car une faible réduction de la taille d'un HB, c'est-à-dire qui ne remplit pas nécessairement le critère de réponse complète ou partielle, pourrait permettre de repousser la chirurgie, ce qui est considéré comme cliniquement important. Les cliniciens jugent que la comparaison du nombre total de chirurgies subies par l'ensemble des patients dans les 4 années précédant l'amorce du belzutifan, comparativement à celui observé dans les 3 années suivant le début de l'étude, démontre la capacité du belzutifan à retarder ces interventions. Certains cliniciens sont d'avis qu'en l'absence de groupe comparateur, il existe une incertitude quant à l'ampleur de ce bénéfice, mais que les données sont suffisamment robustes pour démontrer l'effet du médicament sur ce paramètre. En effet, il est jugé improbable que la réduction des chirurgies après le début du belzutifan soit due à l'évolution naturelle de la maladie, puisque celle-ci est drastique, particulièrement pour des patients présentant de multiples tumeurs et antécédents chirurgicaux. Sans traitement, il est attendu que le nombre de chirurgies s'accroisse à mesure que la maladie progresse. Bien qu'aucun critère n'ait été prédéfini pour déterminer le moment des chirurgies dans l'étude, les cliniciens jugent que le risque de biais de détection associé à la subjectivité est faible, voire nul, notamment puisque la décision d'opérer est toujours dûment et systématiquement réfléchie. Certains cliniciens reconnaissent que l'absence de groupe témoin et d'insu pourrait avoir conforté certains investigateurs à retarder les chirurgies, sachant qu'un traitement actif était en cours, mais que l'ampleur de la diminution du nombre d'interventions est suffisamment convaincante pour appuyer la capacité du belzutifan à les repousser. Les cliniciens conviennent que les données de l'étude ne permettent pas d'affirmer que le belzutifan puisse réduire le nombre total de chirurgies requises au cours d'une vie. Par ailleurs, celui-ci pouvant varier d'un patient à l'autre et n'étant pas prévisible, il serait difficile de généraliser un tel impact à l'ensemble de la population atteinte de la maladie de VHL. Cependant, les cliniciens jugent que les résultats témoignent d'un bénéfice direct pour les patients et qu'une réduction des chirurgies est plausible. L'obtention de réponses objectives ainsi que le ralentissement de la

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).

croissance tumorale, démontré par la variation négative des TCL, révèlent l'impact du belzutifan sur l'activité biologique de la maladie et porte à croire que les indications chirurgicales seraient vraisemblablement repoussées et plus espacées, ce qui en réduirait le nombre total. Dans cette hypothèse, certains cliniciens jugent plausible que le belzutifan puisse également réduire la morbidité des chirurgies, car les complications surviennent plus souvent après des interventions multiples.

Le profil d'innocuité du belzutifan est globalement jugé acceptable par les cliniciens, bien que certains rappellent que celui-ci n'est pas exempt de biais en l'absence de groupe comparateur et d'insu. Le taux d'abandons définitifs en raison de toxicités liées au médicament est jugé faible pour une maladie à caractère chronique. Les effets indésirables les plus fréquents peuvent généralement être pris en charge en ambulatoire. En pratique, la prise en charge de l'anémie liée au belzutifan serait variable. En plus des ajustements de dose, les ASE et des transfusions sanguines pourraient être prescrits selon les pratiques locales ou les préférences du spécialiste traitant. Certains cliniciens mentionnent être préoccupés par le risque de surcharge en fer associé aux transfusions sanguines répétées et privilégieraient les ASE pour cette raison. Malgré un suivi qui demeure court, aucun effet indésirable rapporté dans l'étude ne soulève d'inquiétude quant à l'innocuité à long terme du belzutifan. Bien qu'une hémorragie intracrânienne soit survenue et que 2 rapports de cas aient été publiés à cet égard, certains cliniciens mentionnent ne pas en être inquiets, car la présence de tumeurs cérébrales et les interventions chirurgicales au SNC augmentent le risque de tels événements. Quant au risque d'hypoxie lié au mécanisme d'action du belzutifan, la communication reçue de la part du CEPSP soulève une préoccupation quant à la faisabilité de la surveillance du taux de saturation à domicile. À cet égard, les cliniciens consultés envisageraient plutôt d'effectuer une telle surveillance lors des visites médicales. Le CEPSP souligne également le potentiel d'interactions médicamenteuses important du belzutifan et fait appel à la vigilance afin que les pharmaciens communautaires, qui assureront notamment la distribution du traitement, soient informés de ce risque et du profil pharmacologique complet des patients.

Une préoccupation est soulevée quant à la place potentielle du belzutifan en pratique. Les cliniciens peuvent difficilement se prononcer sur le type de patient qui bénéficierait davantage de ce traitement et sur le moment où, au cours de leur maladie, le rapport entre les bénéfices et les risques du traitement serait optimal. En effet, la maladie de VHL, sa présentation, son évolution et sa prise en charge sont complexes et variables d'un individu à l'autre. Les cliniciens estiment que le choix d'instaurer le belzutifan dépendrait de plusieurs facteurs, dont les besoins spécifiques et les préférences des patients, et qu'il relèverait de discussions individualisées en collégialité avec les spécialistes de l'équipe traitante. Pour les cliniciens, l'objectif principal du traitement par le belzutifan serait de retarder et d'éviter les chirurgies afin de réduire le risque de complications associées et l'impact sur la qualité de vie. Dans cet objectif, il serait la plupart du temps offert aux patients présentant au moins 1 tumeur pour laquelle aucune chirurgie n'est indiquée. Plusieurs envisageraient d'instaurer le belzutifan dès les 1res manifestations de la maladie, car elles surviennent souvent chez des patients jeunes, chez qui il est particulièrement souhaitable de retarder les chirurgies, de minimiser le risque de complications associées aux chirurgies multiples ou d'éviter une longue convalescence. Le belzutifan pourrait dans certains cas être amorcé bien qu'une chirurgie soit indiquée, s'il est possible et souhaitable de la retarder en raison de sa morbidité, de la complexité de la procédure ou des complications attendues, comme une perte de fonction rénale ou pancréatique. Cela concernerait particulièrement les patients ayant des comorbidités, des antécédents chirurgicaux multiples au même organe ou chez qui l'emplacement de la tumeur à retirer n'est pas optimal. Selon les cliniciens, le belzutifan pourrait être administré pendant de nombreuses années,

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).

puisque hormis une toxicité inacceptable, ils ne voient pas de critères d'arrêt définitif clairs. Puisque l'objectif ultime est de réduire le fardeau chirurgical, ils jugent que la poursuite du belzutifan serait pertinente tant qu'il procure un bénéfice global sur la stabilité de la maladie. En cas de progression d'une tumeur unique pendant le traitement, une intervention locale ou chirurgicale pourrait être réalisée pour celle-ci, tout en poursuivant le belzutifan afin de conserver le bénéfice potentiel sur les autres lésions. Considérant qu'aucune donnée n'appuie l'utilisation du belzutifan pour prévenir la survenue de nouvelles tumeurs, le médicament serait cessé si l'ensemble des tumeurs était réséqué. À l'apparition d'une nouvelle lésion répondant à l'indication reconnue, le retraitement serait considéré. Aucune donnée n'appuie toutefois les bénéfices d'une réexposition au médicament. Certains cliniciens estiment que la survenue de nouvelles tumeurs dans un court délai suivant l'arrêt du belzutifan pourrait suggérer tant une résistance au traitement qu'une perte rapide d'efficacité. Ainsi, il ne leur est pas possible de se prononcer sur un délai à respecter avant une réexposition. Finalement, selon les cliniciens, l'administration intermittente du belzutifan pour un patient dont la maladie est stable leur semble une option intéressante, mais non envisageable à l'égard des données actuelles. En conclusion, les données actuelles issues de l'étude LITESPARK-004 sont insuffisantes pour établir des recommandations précises quant à l'utilisation la plus appropriée du médicament, bien que cela aurait souhaitable.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

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

- La maladie de VHL est une maladie rare dans laquelle un variant pathogène germinal du gène *VHL* entraîne le développement de tumeurs multisystémiques, dont des AR, des HB du SNC et des TNEP.
- Au stade précoce, il n'existe aucun traitement systémique pour ralentir la croissance des tumeurs. Selon leur évolution, des résections chirurgicales sont effectuées. Celles-ci sont souvent multiples, ce qui entraîne un risque de complications irréversibles et un fardeau psychologique important, conséquences déplorées par les patients atteints de la maladie de VHL.
- Il existe un besoin de traitements systémiques capables de freiner l'évolution de la maladie, de réduire la fréquence des chirurgies et des complications associées et d'améliorer la qualité de vie. Ceux-ci devraient être bien tolérés et, idéalement, être offerts sous forme orale.
- Les résultats proviennent de l'étude LITESPARK-004, qui est de faible qualité méthodologique.
- Au suivi médian de 37,7 mois, le belzutifan entraîne un TRO de 64 %, pour l'AR, 44 % pour les HB du SNC et 91 % pour les TNEP. Les durées de réponse médianes sont non atteintes. La SSP médiane est de 39,2 mois pour l'AR et n'est pas atteinte pour les HB du SNC et les TNEP. Les TCL mesurés en cours de traitement sont négatifs. Le délai médian avant la 1re chirurgie n'est pas atteint. Peu de sujets ont subi une chirurgie (11 % pour l'AR, 2 % pour les HB du SNC et 0 % pour les TNEP). Ces résultats sont exploratoires. L'ampleur et le maintien de l'effet du belzutifan sont incertains en raison de la courte durée de suivi, de l'absence de comparateur et du devis ouvert. Malgré ces limites, les cliniciens consultés jugent les résultats d'efficacité cliniquement importants. Selon eux, ils démontrent la capacité du belzutifan à retarder les chirurgies. Ils jugent plausible qu'il puisse en réduire le nombre total, car les indications chirurgicales reposent surtout sur la taille tumorale.
- Les toxicités liées au belzutifan les plus fréquentes sont l'anémie, la fatigue, les vertiges, les nausées, les céphalées et la dyspnée. Au suivi médian de 37,7 mois, les effets de grade ≥ 3 liés au médicament sont de 18 % et ceux ayant entraîné son arrêt définitif sont de 3 %. Selon les cliniciens consultés, les toxicités du belzutifan sont acceptables et généralement gérables en ambulatoire. Ils

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).

jugent qu'aucun effet indésirable ne soulève d'inquiétude quant à l'innocuité à long terme, bien qu'une incertitude persiste à cet égard. La qualité de vie n'a pas été évaluée dans cette étude.

- Les résultats de l'étude rétrospective sur l'histoire naturelle des AR indiquent un TCL similaire à celui mesuré dans l'étude LITESPARK-004 avant l'instauration du belzutifan et suggèrent que les données relatives à une 1re chirurgie pour un AR seraient matures après un suivi de 4 à 5 ans.
- Le résultat de la comparaison indirecte ne peut être retenu en raison des limites méthodologiques relevées, dont la modélisation à long terme des données de l'étude LITESPARK-004.
- Une incertitude pèse sur la place optimale du belzutifan en raison de la présentation, l'évolution et la prise en charge complexes et variables de la maladie. Selon les cliniciens consultés, il est difficile de circonscrire son utilisation à une population précise et à un moment spécifique au cours de la maladie. Le choix d'instaurer et de cesser le belzutifan serait adapté aux besoins des patients et vraisemblablement discuté entre pairs au sein de l'équipe traitante.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès ayant exercé leur droit de vote sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique du belzutifan est reconnue pour le traitement de l'adénocarcinome rénal (AR) non métastatique, des hémangioblastomes du système nerveux central (HB du SNC) ou des tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNEP) non métastatiques associés à la maladie de von Hippel-Lindau (VHL), chez les personnes qui n'ont pas besoin de subir d'intervention chirurgicale pour ces tumeurs dans l'immédiat.

Motifs de la position majoritaire

- Les membres sont conscients que les limites méthodologiques inhérentes aux essais de phase II, sans comparateur de surcroît, et le faible nombre de patients restreignent la portée des résultats de l'étude LITESPARK-004. Ils reconnaissent néanmoins le grand besoin de santé et sont sensibles au fait qu'il s'agit d'une maladie rare, touchant des patients relativement jeunes dont l'espérance de vie est de plusieurs années, sans autre option thérapeutique systémique et qu'il serait difficile d'obtenir un devis d'étude permettant de démontrer les bénéfices avec plus de confiance.
- Ils reconnaissent également que le belzutifan semble réduire la taille et ralentir la croissance des AR non métastatiques, des HB du SNC et des TNEP non métastatiques associés à la maladie de VHL et ils jugent rassurant que le nombre de patients répondant au traitement semble s'accroître avec le temps. Ils estiment que l'obtention de réponses tumorales aux différents sites anatomiques est un bénéfice clinique souhaitable dans le contexte d'un syndrome oncologique entraînant le développement de plusieurs types de tumeurs multisystémiques, souvent concomitantes.
- Ils conviennent que les résultats suggèrent également une diminution possible du nombre de chirurgies subies par les patients. Bien qu'ils soient conscients que l'ampleur et le maintien de cet effet à long terme sont incertains, ils sont rassurés par la diminution des chirurgies observée par rapport à celles documentées avant l'entrée dans l'étude et adhèrent à l'hypothèse de plausibilité des cliniciens selon laquelle la réduction de la taille des tumeurs pourrait retarder et espacer les interventions chirurgicales.

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).

- Bien que le belzutifan puisse entraîner des effets indésirables importants, les membres jugent que le profil d'innocuité est acceptable compte tenu des bénéfices potentiels du traitement et du fait que les cliniciens sont en mesure de les prendre en charge.
- Les membres reconnaissent que la place potentielle du belzutifan dans la prise en charge de la maladie n'est pas bien définie au vu des données actuelles. Ils estiment toutefois que l'expérience acquise par les spécialistes traitants permettra de mieux circonscrire son utilisation dans la pratique québécoise.
- En somme, les membres jugent que les résultats d'efficacité et d'innocuité du belzutifan chez les personnes atteintes d'une pathologie rare et grave comme la maladie de VHL sont encourageants, dans le contexte où aucun autre traitement systémique ne leur est offert. Ils sont d'avis que le caractère novateur du belzutifan s'inscrit en cohérence avec la Politique québécoise pour les maladies rares et qu'il pourrait contribuer à combler, du moins partiellement, le grand besoin de santé évoqué. Ils sont toutefois sensibles aux incertitudes qui persistent, notamment à celles portant sur :
  - L'ampleur de l'effet en absence de comparateur;
  - Le maintien de l'efficacité à long terme, particulièrement sur la fréquence des chirurgies;
  - La toxicité à long terme du belzutifan;
  - Son impact sur la qualité de vie des patients;
  - Son effet sur la survie globale.
- Afin de réduire les incertitudes soulevées concernant les risques et les bénéfices et de mieux caractériser la place du belzutifan dans la prise en charge des patients, les membres aimeraient prendre connaissance de données à plus long terme. Ils sont conscients que l'expérience des cliniciens et la collecte de nouvelles données permettront de mieux cibler le contexte dans lequel le médicament pourrait procurer les meilleurs bénéfices.

Motifs de la position minoritaire

- Bien qu'ils soient sensibles à l'importance du besoin de santé et à l'absence de thérapie systémique, les membres déplorent la faiblesse de la preuve. Ils sont d'avis que les données ne sont pas suffisamment robustes pour reconnaître les bénéfices cliniques du belzutifan, particulièrement sur la diminution de la fréquence des chirurgies à long terme, car des facteurs confondants pourraient avoir contribué à la réduction observée, d'autant plus qu'aucune corrélation n'est démontrée entre les taux de réponse objective et d'interventions chirurgicales.
- Bien qu'ils reconnaissent que la décision d'instaurer un traitement par belzutifan serait individualisée et relèverait de discussions entre les patients et les spécialistes traitants, les membres sont préoccupés par l'incertitude relative à la place potentielle du belzutifan et par l'absence de critères d'instauration et d'arrêt définitif clairement établis pour encadrer son utilisation en pratique clinique, notamment en raison de l'hétérogénéité de la population atteinte de la maladie de VHL.
- Considérant l'incertitude des bénéfices qu'il pourrait procurer, les membres sont inquiets de certaines toxicités potentielles du belzutifan, notamment le risque d'hémorragie intracrânienne chez les patients présentant un HB du SNC, ainsi que de leur prise en charge et de l'absence de données d'innocuité à long terme, particulièrement dans le contexte où ce traitement risque d'être administré pendant plusieurs années. Ces membres estiment que

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 rapport entre les risques et les bénéfices est trop incertain pour reconnaître qu'il puisse combler un besoin de santé.

JUSTESSE DU PRIX

Le coût d'acquisition du Welireg[MC] se trouve dans le tableau suivant.

Coût d'acquisition du Welireg[MC]

Médicament	Posologie considérée[a]	Prix unitaire[b]	Coût d'acquisition annuel du traitement[c]
Belzutifan, Co. Welireg[MC]	3 Co. de 40 mg 1 fois par jour	213,33 $/40 mg	233 596 $

Co. : Comprimé.

a La posologie considérée est celle recommandée dans la monographie.

b Il s'agit du prix de vente garanti soumis par le fabricant.

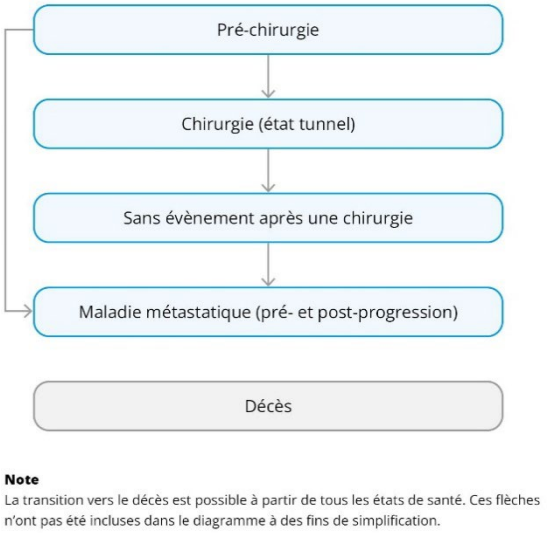
c Ce calcul tient compte d'une utilisation parfaite des médicaments. Il exclut toutefois le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

L'évaluation de l'efficience du belzutifan par l'INESSS repose sur l'examen d'une étude pharmacoéconomique soumise par le fabricant. Les principales caractéristiques de l'analyse de l'INESSS, les modifications effectuées, les limites relevées ainsi que les résultats obtenus se retrouvent 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 caractéristiques de l'analyse de l'INESSS

Type d'analyse	Coût-utilité selon une approche probabiliste
Population ciblée	Patients adultes atteints de la maladie de von Hippel-Lindau qui présentent au moins 1 AR non métastatique, avec ou sans tumeur concomitante de type HB du SNC ou TNEP, associé à cette maladie et qui n'ont pas besoin de subir d'intervention chirurgicale dans l'immédiat.
Traitement(s) comparé(s)	Belzutifan comparativement à la surveillance active
Perspective de l'analyse retenue	Sociétale
Horizon temporel	À vie (59 ans)
Modèle et modélisation	Représentation du modèle de Markov utilisé 
Principales sources des données cliniques	LITESPARK-004 (efficacité et innocuité)
Coûts considérés	D'acquisition du médicament, de suivi clinique, de gestion des effets indésirables, d'hospitalisation, de chirurgie et de fin de vie.

AR : Adénocarcinome rénal; HB : Hémangioblastome; SNC : Système nerveux central; TNEP : Tumeur neuroendocrine pancréatique.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de l'analyse soumise par le fabricant est adéquate. La structure et les hypothèses retenues dans le modèle sont, pour la plupart, acceptables. Toutefois, une grande incertitude demeure quant à l'ampleur et au maintien de l'effet du belzutifan sur l'horizon temporel, notamment en raison de la faible qualité méthodologique et des limites de la comparaison indirecte précitée, à partir de laquelle l'Institut ne peut tirer de conclusion. Suivant ces constats, il ne peut évaluer justement l'efficience du belzutifan. Cependant, il juge plausible qu'un bénéfice sur le retard ou la réduction du nombre de chirurgies puisse se dégager en faveur du traitement. Puisque l'ampleur exacte de ce gain et la façon dont il se traduit sur la progression vers une maladie métastatique et la survie globale ne peuvent être estimées avec justesse, l'INESSS s'est servi du modèle pharmacoéconomique du fabricant afin de générer des scénarios exploratoires qui traduisent l'incertitude entourant ces paramètres. Dans les scénarios réalisés, l'INESSS explore les bénéfices d'une réduction du taux de chirurgies, duquel découle un avantage du traitement dans sa capacité à retarder la progression vers la maladie métastatique et le décès, en raison de la structure du modèle soumis.

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 modifications effectuées par l'INESSS

- Population ciblée : Les données fournies permettent seulement de statuer sur la population incluse dans l'étude LITESPARK-004, c'est-à-dire les patients présentant au moins 1 lésion d'AR non métastatique, mais chez qui la présence de tumeur concomitante était également possible (notamment les HB du SNC et les TNEP). Ainsi, l'INESSS effectue son analyse dans cette population seulement, en raison de l'absence de données spécifiques aux patients qui présenteraient uniquement une tumeur non rénale, sans AR non métastatique concomitant.
- Taux de chirurgies associé à la surveillance active : En l'absence de données comparatives robustes, un taux (événement/personne-semaine) est dérivé à partir des données portant sur le nombre de chirurgies réalisées dans les 4 ans précédant le début de l'étude LITESPARK-004. Ces données incluent notamment chaque site tumoral ciblé par l'indication évaluée (AR, HB du SNC et TNEP). Toutefois, il est important de noter qu'elles tiennent compte également d'autres sites tumoraux ne figurant pas dans l'indication demandée, ce qui pourrait surestimer le nombre de chirurgies pour la surveillance active.
- Temps de traitement : Selon les cliniciens consultés, le belzutifan pourrait être administré pendant de nombreuses années. Hormis une toxicité inacceptable ou la résection complète de toutes les tumeurs, ils ne voient aucun critère évident pour le cesser définitivement. En effet, selon eux, puisque l'objectif est de réduire le fardeau chirurgical, il pourrait être poursuivi tant qu'il procure un bénéfice global sur la maladie et permet la stabilité de ≥ 1 lésion. Ainsi, l'INESSS explore différents scénarios de cessation du traitement et son impact sur les coûts associés à son utilisation.

Au regard de ces incertitudes importantes, notamment liées à l'absence de données robustes sur l'évolution naturelle de la maladie, à l'ampleur ainsi qu'au maintien de l'effet du belzutifan comparativement à la surveillance active, l'INESSS a effectué 3 scénarios exploratoires. Ceux-ci sont présentés ci-dessous et intègrent notamment les modifications précitées :

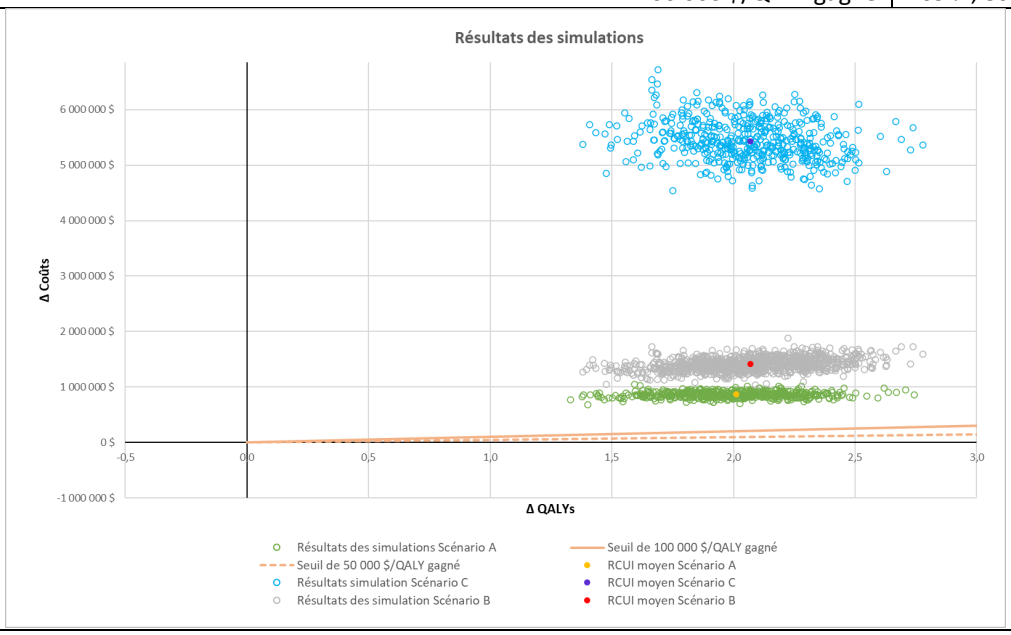
- Scénario A : En l'absence de données permettant d'informer sur la capacité du traitement à retarder la progression de la maladie vers un stade métastatique et à prolonger la survie globale des patients, seul un gain sur le risque associé à la nécessité d'une 1re chirurgie est exploré. Les données de temps du traitement tirées de l'étude LITESPARK-004 ont été utilisées pour modéliser la durée de traitement.
- Scénario B : Dans ce scénario, en plus du gain sur le risque de la nécessité d'une 1re chirurgie, l'efficacité du traitement pour réduire les chirurgies subséquentes, dans l'hypothèse d'une réduction du risque similaire à celle observée en ce qui concerne la 1re occurrence de chirurgie, est explorée. Il est considéré que les patients continuent le traitement jusqu'à l'occurrence d'une 1re chirurgie ou jusqu'à la progression de la maladie vers un stade métastatique. Un ajustement de l'intensité de la dose est également retenu afin de tenir compte des ajustements et interruptions possibles du traitement.
- Scénario C : Les hypothèses du scénario B concernant l'effet du belzutifan sont conservées. Il est considéré que les patients continuent le traitement jusqu'à la progression de la maladie vers un stade métastatique. Un ajustement de l'intensité de la dose est également retenu afin de tenir compte des ajustements et interruptions possibles du traitement.

Rappelons qu'en l'absence de données chez les patients qui présenteraient uniquement une TNEP ou un HB du SNC, l'INESSS ne peut estimer l'efficience dans ces populations individuellement.

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 différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant Welireg[MC] à la surveillance active pour le traitement de la maladie de von Hippel-Lindau chez les patients qui n'ont pas besoin de subir d'intervention chirurgicale dans l'immédiat

	ΔAVG	ΔQALY	ΔCoût ($)	RCUI ($/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DE RÉFÉRENCE (POPULATION AVEC AR)[a]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SCÉNARIO DE RÉFÉRENCE (POPULATION AVEC HB DU SNC)[a]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SCÉNARIO DE RÉFÉRENCE (POPULATION AVEC TNEP)[a]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
INESSS				
SCÉNARIO EXPLORATOIRE A[a,b]	0,92	2,01	859 873	427 504[c]
SCÉNARIO EXPLORATOIRE B[a,b]	0,94	2,07	1 412 553	682 303[c]
SCÉNARIO EXPLORATOIRE C[a,b]	0,94	2,07	5 431 556	2 623 594[c]
Pour atteindre les RCUI ci-dessous, le prix de vente garanti de Welireg[MC] dans le scénario A, B et C, respectivement, doit être réduit d'au moins :				
50 000 $/QALY gagné				79 %, s. o. et s. o.
100 000 $/QALY gagné				69 %, 80 % et s. o.



ΔAVG : Différence d'années de vie gagnées; ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; AR : Adénocarcinome rénal; HB : Hémangioblastome; MSSS : Ministère de la Santé et des Services sociaux; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental; s. o. : Sans objet (aucune réduction de prix ne permet d'atteindre ce RCUI); SNC : Système nerveux central; TNEP : Tumeur neuroendocrine pancréatique.

a Analyse probabiliste qui repose sur 1 000 tirages de valeurs aléatoires à partir de lois de probabilité spécifique pour chacun des paramètres de l'analyse.

b D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de base du fabricant, notamment quant aux coûts d'acquisition et à la répartition des traitements subséquents, à la réduction du prix du belzutifan dans l'hypothèse de la mise en marché de son générique, aux valeurs d'utilité ainsi qu'à la désutilité appliquée aux proches aidants.

c L'utilisation de la perspective sociétale a un impact marginal sur les résultats. Par ailleurs, le scénario de base, selon une approche déterministe, est de 428 887, 681 428 et 2 641 892 $/QALY gagné pour les scénarios A, B et C, respectivement.

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

Par rapport à la surveillance active seule, l'instauration d'un traitement systémique par belzutifan nécessiterait davantage de ressources du système de santé, puisqu'un suivi médical rapproché ainsi que des analyses de laboratoire supplémentaires seraient requis pour s'assurer de l'innocuité du médicament, particulièrement en début de traitement. Par ailleurs, on ne sait pas quels spécialistes seront chargés du suivi de l'efficacité et des toxicités associées au belzutifan. Cela pourrait varier selon les centres et selon leur aisance avec la molécule. Selon les cliniciens consultés, tout porte à croire que le suivi serait effectué par un oncologue médical ou un urologue. Certains cliniciens soulignent que la mécanique organisationnelle déjà en place dans les cliniques externes d'oncologie, notamment la présence d'infirmières-pivots, serait pertinente pour le suivi des patients recevant du belzutifan. Toutefois, considérant que les oncologues médicaux ne sont pas impliqués d'emblée au stade non métastatique de la maladie de VHL, des consultations et des suivis additionnels pourraient être requis pour certains patients. Certains cliniciens mentionnent toutefois que l'impact sur les ressources nécessaires à la clinique d'hémato-oncologie serait négligeable comparativement à celles requises pour la prise en charge globale du patient au long cours. D'autre part, la monographie du belzutifan fait mention d'une précaution relative à son impact possible sur la fertilité. Cela pourrait nécessiter des consultations additionnelles en fertilité pour certains patients en âge de procréer, si ceux-ci ne sont pas déjà suivis par cette spécialité.

En contrepartie, dans l'optique où le belzutifan réduirait le nombre total de chirurgies subies par les patients, cela permettrait la diminution des ressources du système de santé requises pour les opérations et les complications associées. Cependant, bien que plausible, un tel bénéfice ne peut être attribué au médicament à l'égard des données actuelles issues de l'étude LITESPARK-004.

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu 1 communication de cliniciens provenant de l'Association québécoise des pharmaciens propriétaires (AQPP). La lettre reçue de l'AQPP fait état de la nécessité d'organiser adéquatement le déploiement du belzutifan dans le réseau des pharmacies communautaires, notamment en s'assurant de la coordination des milieux communautaire et hospitalier et en mettant à la disposition des pharmaciens les ressources nécessaires pour la prise en charge des patients. En effet, advenant des lacunes à cet égard, la continuité et l'uniformité des soins ainsi que la prise en charge en milieu ambulatoire pourraient être réduites.

Test diagnostique compagnon

Dans le cadre des présents travaux d'évaluation, l'INESSS a procédé de manière simultanée à l'évaluation du test compagnon associé au médicament. Les recommandations relatives au test compagnon du belzutifan et issues de cette évaluation sont présentées dans un avis complémentaire (INESSS 2023).

Le diagnostic de maladie de VHL doit être confirmé par un test génétique attestant la présence d'un variant pathogène germinal du gène *VHL* avant l'instauration du belzutifan. Actuellement, le séquençage du gène *VHL* ne figure pas au Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), ci-après nommé Répertoire. Les analyses par séquençage sont réalisées hors Québec au moyen de panels de gènes associés aux cancers héréditaires, dont fait partie la maladie de *VHL*. Toutefois, il figure depuis peu au Répertoire une analyse (code 55374) qui consiste en un séquençage par panel de gènes associés aux cancers héréditaires pour les tumeurs solides qui serait indiqué pour mettre en évidence la présence d'un variant pathogène

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).

germinal du gène *VHL*. Présentement, le gène *VHL* n'est pas rapporté dans l'analyse des variants, mais il serait envisageable que les laboratoires désignés l'y ajoutent.

Lorsque la maladie de VHL est suspectée, le test doit être prescrit par un généticien. Or, selon les cliniciens consultés par l'INESSS, les délais de consultation en génétique peuvent être de 9 à 12 mois, voire davantage. Le délai généré par les ressources limitées en conseil génétique constitue la principale difficulté d'accès au test, puisqu'advenant l'inscription du belzutifan sur les listes, le délai optimal d'obtention du résultat du test serait de moins de 6 mois, selon les cliniciens. Ils estiment qu'il serait souhaitable que le test puisse être prescrit par un clinicien autre qu'un généticien afin de réduire les délais. Ils soutiennent que le conseil génétique est nécessaire, mais qu'il pourrait être réalisé dans un 2e temps, soit après l'amorce du belzutifan.

La prescription de panels de gènes associés aux syndromes de prédisposition héréditaire aux cancers adultes est jusqu'à présent réservée aux généticiens pour plusieurs raisons, notamment, les risques relatifs à l'identification et à la divulgation des découvertes fortuites et des variants de signification incertaine des gènes, qui ne sont pas indiqués dans le contexte clinique de la maladie de VHL. Comme mentionné précédemment, le panel de prédisposition aux cancers héréditaires est offert depuis peu au Québec, et il est attendu que des outils de formation soient développés à des fins d'enseignement avant de libéraliser la prescription de ces analyses. Or, à court terme, afin de réduire les délais, il sera recommandé de prioriser les demandes de consultation en génétique pour les patients qui pourraient bénéficier d'un traitement associé à la présence de variants pathogènes.

L'impact de l'inscription du belzutifan sur le nombre de tests est incertain. Alors que des cliniciens estiment que l'offre d'un traitement systémique faciliterait l'accès au test pour certains patients, d'autres sont d'avis que cela n'aurait pas d'influence sur les pratiques en matière de diagnostic de la maladie de VHL.

Analyse d'impact budgétaire

Un examen sommaire de l'analyse d'impact budgétaire fournie par le fabricant a été effectué. Au cours de celui-ci, des analyses de sensibilité ont été réalisées sur les valeurs et paramètres ayant une incidence sur la population admissible au traitement, le marché et les parts de marché, ainsi que le coût des traitements et les facteurs influençant ce coût. Le faible nombre de patients admissibles (environ 19 patients par année) est le facteur ayant eu le plus d'impact sur cette analyse. Après cet examen, l'INESSS ne s'attend pas à ce que l'inscription du belzutifan ait sur 3 ans une incidence supérieure à 10 M$ sur le budget de la RAMQ. Comme fixé par les modalités de sa mesure temporaire d'allègement des évaluations scientifiques économiques (Avis aux fabricants, 2023), il n'a pas réalisé d'analyse d'impact budgétaire.

Rappelons toutefois qu'advenant l'inscription du belzutifan, étant donné le caractère chronique de la maladie de VHL, les patients seront vraisemblablement traités par celui-ci pendant plusieurs années. Ainsi, le coût par patient sera potentiellement très élevé et le court horizon temporel de l'analyse d'impact budgétaire (3 ans) ne permet pas de capturer l'ensemble et l'ampleur de ces coûts.

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 ainsi que des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi :

Valeur thérapeutique

- La maladie de VHL est une maladie génétique rare qui entraîne le développement de tumeurs multisystémiques à répétition, dont des AR, des TNEP et des HB du SNC. Il n'existe aucun traitement systémique pour freiner leur croissance. Selon leur évolution, elles sont retirées par chirurgie. Plusieurs patients subissent des chirurgies répétées pouvant entraîner des complications parfois irréversibles et associées à un fardeau psychologique important.
- Il existe un besoin de traitements systémiques bien tolérés, d'autant plus s'ils s'administrent par voie orale, capables de freiner l'évolution de la maladie, de réduire la fréquence des chirurgies et des complications associées et d'améliorer la qualité de vie des patients.
- Les résultats proviennent de l'étude LITESPARK-004, qui est de faible qualité méthodologique.
- Après un suivi médian de 37,7 mois, le belzutifan entraîne un TRO de 64 % pour les AR, 44 % pour les HB du SNC et 91 % pour les TNEP. La durée médiane des réponses n'est pas atteinte. La SSP médiane est de 39,2 mois pour les AR et n'est pas atteinte pour les TNEP et les HB du SNC. Le TCL mesuré en cours de traitement est négatif pour chaque type de tumeur. Le délai médian avant la chirurgie n'est pas atteint. Le taux de chirurgies est de 11 % pour les AR, 2 % pour les HB du SNC et 0 % pour les TNEP. Le nombre de chirurgies observé dans les 3 ans suivant l'amorce du belzutifan est inférieur à celui documenté dans les 4 années précédant le début de l'étude.
- Les effets indésirables associés au belzutifan les plus fréquents sont l'anémie, la fatigue, les vertiges, les nausées, les céphalées et la dyspnée. Au suivi médian de 37,7 mois, les toxicités de grade ≥ 3 liées au belzutifan sont de 18 % et celles ayant entraîné son arrêt définitif sont de 3 %.
- Il n'est pas certain que le belzutifan réduise le nombre de chirurgies à long terme. Les cliniciens jugent cette hypothèse plausible, car les indications chirurgicales reposent surtout sur la taille tumorale.
- Selon les cliniciens consultés, les TRO obtenus sont cliniquement importants et directement attribuables au belzutifan. Ils jugent plausible qu'il puisse réduire la fréquence des chirurgies, car leurs indications reposent surtout sur la taille tumorale. Les cliniciens consultés estiment que les toxicités du belzutifan sont acceptables.
- Une incertitude pèse sur la place potentielle du belzutifan en pratique clinique. Selon les cliniciens consultés, le moment d'instaurer et de cesser le médicament serait adapté aux besoins spécifiques des patients.

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

- Le prix de vente garanti de 1 comprimé de 40 mg de belzutifan est de 213,33 $. Son coût d'acquisition pour le traitement de 1 patient est de 233 596 $ par année.
- Une analyse coût-utilité a été retenue pour évaluer l'efficience du belzutifan. Une approche par scénarios exploratoires est adoptée par l'INESSS en raison des incertitudes importantes liées à l'absence de données robustes sur l'évolution naturelle de la maladie, à l'ampleur ainsi qu'au maintien de l'effet du traitement dans le temps, comparativement à la surveillance active. Dans les scénarios réalisés, les RCUI obtenus sont de 427 504, 682 303 et 2 623 594 $/QALY gagné,

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).

respectivement. Le paramètre ayant le plus d'effet sur les résultats, étant donné l'incertitude qui y est associée, est le temps de traitement retenu dans chacun des scénarios présentés.

- Selon les scénarios exploratoires retenus, pour obtenir des RCUI de 50 000 et 100 000 $/QALY gagné, des réductions doivent être appliquées aux PVG soumis par le fabricant. Seule une réduction de prix de 79 % dans le scénario A permet d'atteindre un RCUI de 50 000 $/QALY gagné, puisqu'aucune réduction n'aboutit à ce ratio dans les 2 autres scénarios. Des réductions de prix de 69 et 80 % sont nécessaires dans le scénario A et B, respectivement, pour atteindre un RCUI de 100 000 $/QALY gagné. Aucune baisse de prix ne permet d'atteindre ce ratio dans le scénario C.

Conséquences de l'inscription sur la santé de la population et sur le système de santé et des services sociaux

- Les délais de consultation en génétique constituent la principale difficulté d'accès au test pour confirmer la présence d'un variant pathogène germinal associé à la maladie de VHL, puisque, selon la pratique actuelle, ce test peut uniquement être prescrit par un généticien.
- L'INESSS n'a pas réalisé d'analyse d'impact budgétaire, puisqu'il ne s'attend pas à ce que l'inscription du belzutifan ait sur 3 ans une incidence excédant 10 M$ sur le budget de la RAMQ. Bien que celle-ci n'ait pas été évaluée, le coût par patient demeure très élevé, particulièrement pour un médicament qui pourrait être administré pendant plusieurs années.

Délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont unanimement d'avis d'inscrire Welireg[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de l'adénocarcinome rénal (AR) non métastatique, des hémangioblastomes du système nerveux central (HB du SNC) ou des tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNEP) non métastatiques associés à la maladie de von Hippel-Lindau (VHL), chez les personnes qui n'ont pas besoin de subir d'intervention chirurgicale pour ces tumeurs dans l'immédiat.

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

Motifs de la position unanime

- Les membres conviennent que la maladie de VHL est une maladie rare et grave. Ils sont sensibles au fait qu'il n'y a aucun traitement systémique pour les personnes atteintes et présentant des tumeurs associées à celle-ci et soulignent leur grand besoin de santé.
- Les limites des données actuelles rendent incertaines les conclusions quant à l'efficacité et à l'innocuité à plus long terme du belzutifan. Malgré cela, les membres apprécient les bénéfices procurés sur le taux de réponse des tumeurs et reconnaissent la plausibilité biologique d'une diminution de la fréquence des chirurgies soulevée par les cliniciens. Ils estiment que, bien qu'associé à des effets indésirables potentiellement importants, le profil d'innocuité du belzutifan connu jusqu'à maintenant est somme toute acceptable.
- Considérant qu'il serait difficile d'obtenir un devis d'étude permettant de démontrer avec plus de confiance les bénéfices, les membres reconnaissent que le belzutifan contribuerait à combler au moins partiellement le besoin de santé des personnes atteintes de la maladie de VHL et présentant un AR non métastatique, des HB du SNC ou des TNEP non métastatiques.

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).

Des données à plus long terme sont souhaitables afin de confirmer la balance positive des bénéfices par rapport aux risques associée à ce traitement.

- Les membres estiment primordial que le test diagnostique portant sur la maladie de VHL soit accessible dans un délai opportun.
- Les membres reconnaissent que l'incertitude des résultats cliniques permet difficilement de quantifier les bénéfices procurés par le belzutifan. Toutefois, quelle que soit l'ampleur d'effet ou la durée de traitement retenue dans les analyses économiques exploratoires, ils estiment que le traitement est inefficient à ce prix de vente garanti.
- Bien qu'aucune analyse d'impact budgétaire n'ait été produite et qu'elle serait vraisemblablement inférieure à 10 M$ sur 3 ans, ils estiment que le coût de traitement par patient est très élevé et que l'atténuation du fardeau économique comme condition d'inscription est justifiée.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de Welireg[MC] pour le traitement de l'AR non métastatique, des HB du SNC ou des TNEP non métastatiques associés à la maladie de VHL, chez les personnes qui n'ont pas besoin de subir d'intervention chirurgicale pour ces tumeurs dans l'immédiat, constituerait une décision responsable, juste et équitable si son utilisation était encadrée par une indication de paiement, si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique et si le test compagnon nécessaire au diagnostic de la maladie de VHL était accessible en temps opportun.

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES À LA RECOMMANDATION

À la lumière des préoccupations exprimées par les membres du CDP – Remboursement et accès, l'INESSS soulève les considérations suivantes advenant une entente d'inscription du Welireg[MC] sur les listes des médicaments :

- L'INESSS encourage la création d'un registre québécois de patients atteints de maladies rares, comme proposé par le MSSS lors du déploiement de la Politique québécoise pour les maladies rares, et d'une cohorte de patients atteints de la maladie de VHL au sein de celui-ci. Un tel engagement permettrait notamment la collecte de données d'efficacité et d'innocuité du belzutifan en contexte réel de soins. Les données recueillies dans ce registre pourraient inclure l'évolution du nombre de tumeurs associées à la maladie de VHL après l'amorce du belzutifan, c'est-à-dire l'apparition de nouvelles lésions par rapport à celles initialement présentes ainsi que le nombre de résections chirurgicales effectuées, qui pourraient être documentées grâce à la mise en place de codes de facturation chirurgicaux propres à la maladie de VHL. Cela permettrait entre autres de contextualiser les abandons définitifs de traitement en pratique clinique et de mieux caractériser l'impact à long terme du belzutifan sur l'évolution de la maladie et la fréquence des chirurgies. À la demande du MSSS et en collaboration avec celui-ci, l'INESSS pourrait participer à l'identification d'indicateurs de suivi spécifiques dans le but d'assurer la pertinence des données collectées en lien avec les préoccupations soulevées dans le présent avis.
- L'Institut recommande que le fabricant lui soumette toutes nouvelles données, y compris celles du suivi à long terme de l'étude LITESPARK-004 et celles issues de nouvelles études, dès qu'il en disposera.
- Afin de mitiger les incertitudes soulevées dans la présente évaluation, l'INESSS souhaiterait, au cours des 5 prochaines années, avoir accès aux données colligées en contexte réel de soins concernant le belzutifan au Québec ou dans des juridictions dont le système de santé est

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).

comparable, lesquelles données pourront, le cas échéant, être triangulées avec celles de la documentation scientifique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Agence des médicaments et des technologies de la santé au Canada (ACMTS).** Belzutifan : Recommandation finale 2023. Disponible : https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0309%20Welireg%20-%20CADTH%20Final%20Recommendation%20Final.pdf
- **Arevalo A, Patel N, Muraki P, et coll.** Understanding the Impact of Belzutifan on Treatment Strategies for Patients with VHL. J Kidney Cancer VHL 2022;9(3):41-6.
- **Binderup ML, Jensen AM, Budtz-Jørgensen E, et coll.** Survival and causes of death in patients with von Hippel-Lindau disease. J Med Genet 2017;54(1):11-8.
- **Binderup ML, Smerdel M, Borgwadt L, et coll.** von Hippel-Lindau disease: Updated guideline for diagnosis and surveillance. Eur J Med Genet 2022;65(8):104538.
- **Canadian VHL Alliance.** von Hippel-Lindau Disease: common questions and answers 2023. Disponible: https://www.cvhla.ca/common-q-a
- **Chittiboina P, Lonser RR.** Von Hippel-Lindau disease.Handb Clin Neurol 2015;132:139-56.
- **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;45:228-47.
- **Fallah J, Brave MH, Weinstock C, et coll.** FDA Approval Summary: Belzutifan for von Hippel-Lindau Disease-Associated Tumors. Clin Cancer Res 2022;28(22):4843-8.
- **Feletti A, Anglani M, Scarpa B, et coll.** Von Hippel-Lindau disease: an evaluation of natural history and functional disability. Neuro Oncol 2016;18(7):1011-20.
- **Halperin R, Tirosh A.** Non-Interventional Management of Advanced Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms in Patients with von Hippel-Lindau Disease. Cancers (Basel) 2023;15(6):1739.
- **Institut de la statistique du Québec.** L'espérance de vie au Québec revient à son niveau prépandémique et atteint 83 ans en 2021. Gouvernement du Québec 2022. Disponible à : https://statistique.quebec.ca/fr/communique/esperance-de-vie-quebec-revient-niveau-prepandemique-atteint-83-ans-2021
- **Ishii T, Tanaka T, Nangaku M**. Is HIF activation Janus faced? The therapeutic effects of the HIF-2α inhibitor. Kidney Int 2022;101(5):866-9.
- **Jilg CA, Neumann HP, Gläsker S, et coll.** Growth kinetics in von Hippel-Lindau-associated renal cell carcinoma. Urol Int 2012;88(1):71-8.
- **Jonasch E, Donskov F, Iliopoulos O et coll.** Belzutifan for Renal Cell Carcinoma in von Hippel-Lindau Disease. N Engl J Med 2021;385(22):2036-46.
- **Jonasch E, Iliopoulos O, Rathmell WK et coll.** LITESPARK-004 (MK-6482-004) phase 2 study of elzutifan, an oral hypoxia-inducible factor 2α inhibitor, for von Hippel-Lindau disease: update with more than 2 years of follow-up data. ASCO 2022 [affiche].
- **Keutgen XM, Hammel P, Choyke PL, et coll.** Evaluation and management of pancreatic lesions in patients with von Hippel-Lindau disease. Nat Rev Clin Oncol 2016;13(9):537-49.
- **Lammens CR, Bleiker EM, Verhoef S, et coll.** Psychosocial impact of Von Hippel-Lindau disease: levels and sources of distress. Clin Genet 2010;77(5):483-91.
- **Larcher A, Rowe I, Belladelli F, et coll.** Von Hippel-Lindau disease-associated renal cell carcinoma: a call to action. Curr Opin Urol 2022;32(1):31-9.
- **Lonser RR, Glenn GM, Walther M, et coll.** von Hippel-Lindau disease. Lancet 2003;361(9374):2059-67.
- **Maher ER, Adlard J, Barwell J, et coll.** Evaluation of tumour surveillance protocols and outcomes in von Hippel-Lindau disease in a national health service. Br J Cancer 2022;126(9):1339-45.
- **Narayan V, Jonasch E.** Systemic Therapy Development in Von Hippel-Lindau Disease: An Outsized Contribution from an Orphan Disease. Cancers (Basel) 2022;14(21):5313.

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).

- **PDQ Cancer Genetics Editorial Board**. Von Hippel-Lindau Disease (PDQ®): Health Professional Version. In: PDQ Cancer Information Summaries. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US) 2023.
- **Saeed Z, Tasleem A, Asthagiri A, et coll.** Fatal Intracranial Hemorrhage With Belzutifan in von Hippel-Lindau Disease-Associated Hemangioblastoma: A Case Report. JCO Precis Oncol 2023;7:e2300066.
- **Salama Y, Albanyan S, Szybowska M, et coll.** Comprehensive characterization of a Canadian cohort of von Hippel-Lindau disease patients. Clin Genet 2019;96(5):461-7.
- **Shepherd STC, Drake WM, Turajlic S.** The road to systemic therapy in von Hippel-Lindau (VHL) disease: Are we there yet? Eur J Cancer 2023;182:15-22.
- **Srinivasan R, Donskov F, Iliopoulos O et coll**. Phase 2 study of belzutian (MK-6482), an oral hypoxia-inducible factor 2α inhibitor, for von Hippel-Lindau disease-associated clear cell renal cell carcinoma. ASCO 2021 [affiche].
- **Srinivasan R, Iliopoulos O, Rathmell WK et coll.** Belzutifan, a HIF-2α inhibitor, for von Hippel-Lindau disease-associated neoplasms: 36 months of follow-up of the phase 2 LITESPARK-004 study. ESMO 2022 [affiche].
- **Takami H, Graffeo CS, Perry A, et coll.** Presentation, imaging, patterns of care, growth, and outcome in sporadic and von Hippel-Lindau-associated central nervous system hemangioblastomas. J Neurooncol 2022;159(2):221-31.
- **Trinh JQ, Ellithi M, Shonka N, Bergan RC.** FDA Approval Summary: Belzutifan for VHL Disease Tumors-Letter. Clin Cancer Res 2023;29(3):684.
- **Varshney N, Kebede AA, Owusu-Dapaah H, et coll.** A Review of Von Hippel-Lindau Syndrome. J Kidney Cancer VHL 2017;4(3):20-9
- **VHL Alliance.** Support. VHL Alliance 2023. Disponible : https://www.vhl.org/care-treatment/support/
- **Wang JY, Peng SH, Li T, et coll.** Risk factors for survival in patients with von Hippel-Lindau disease. J Med Genet 2018;55(5):322-8.
- **Zhang Y, Nguyen CC, Zhang NT, et coll.** Neurological applications of belzutifan in von Hippel-Lindau disease. Neuro Oncol 2023;25(5):827-38
- **Zhang K, Qiu J, Yang W, et coll.** Clinical characteristics and risk factors for survival in affected offspring of von Hippel-Lindau disease patients. J Med Genet 2022;59(10):951-6.

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).