

VOTRIENT^{MC} – ADÉNOCARCINOME RÉNAL

OCTOBRE 2011

Marque de commerce : Votrient
Dénomination commune : Pazopanib
Fabricant : GSK
Forme : Comprimé
Teneur : 200 mg

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

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

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le pazopanib est un inhibiteur de l'activité tyrosine kinase des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (*vascular endothelial growth factor*, VEGF), du facteur de croissance dérivé des plaquettes (*platelet-derived growth factor*, PDGF), et de la protéine c-KIT, agissant ainsi sur l'angiogénèse et la prolifération des cellules tumorales. Il est indiqué « dans le traitement de patients présentant un carcinome des cellules rénales (cellules claires) métastatique qui n'ont reçu aucun traitement systémique antérieur ou qui ont reçu un traitement antérieur par des cytokines contre une atteinte métastatique ». Le pazopanib s'administre par voie orale. Il est à noter que le sunitinib (Sutent^{tMC}), administré par voie orale également, est inscrit à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments pour le traitement de première intention de l'adénocarcinome rénal métastatique. Il s'agit de la première évaluation du pazopanib par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, une étude de phase III (Sternberg 2010), une mise à jour sous la forme d'un abrégé de communication (Sternberg 2011) et une étude de phase II (Hutson 2010) sont celles retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, une étude rétrospective portant sur la relation entre la survie sans progression et la survie globale dans le contexte du cancer du rein métastatique est considérée (Heng 2011).

L'étude de Sternberg (2010) est un essai de phase III, à répartition aléatoire, multicentrique et réalisé à double insu comparant le pazopanib à un placebo pour le traitement de l'adénocarcinome rénal avancé chez 435 patients n'ayant reçu aucun traitement systémique

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

précédent ou dont la maladie a progressé pendant ou après un traitement avec une cytokine. La répartition aléatoire a été effectuée selon un ratio 2:1 et par stratification selon le statut de performance de l'ECOG, une néphrectomie précédente et les traitements systémiques précédents. L'objectif primaire de l'étude est d'évaluer la survie sans progression. En cas de progression de la maladie, les patients recevant le placebo avaient l'option de recevoir le pazopanib grâce à une étude d'extension parallèle. Parmi les 145 patients assignés au groupe placebo, 70 (48 %) ont participé à l'étude d'extension et ont reçu le pazopanib. Les analyses d'efficacité et de toxicité ont été effectuées par un comité indépendant selon le principe en intention de traiter et chez les patients ayant reçu au moins une dose de traitement. Les auteurs ont mentionné que l'analyse intérimaire de survie globale n'a pas atteint le seuil statistique préétabli et que les résultats finaux seront rapportés lorsque les données seront matures. Les principaux résultats sont présentés au tableau suivant.

Principaux résultats de l'étude de Sternberg (2010)

Paramètre d'évaluation	Pazopanib (n = 290)	Placebo (n = 145)	RRI ^a (IC95 % ^b) ou valeur p
Survie médiane sans progression (population totale)	9,2 mois	4,2 mois	0,46 (0,34 à 0,62) p < 0,0001
Survie médiane sans progression (sous-groupe 1 ^{re} intention ^c)	11,1 mois	2,8 mois	0,40 (0,27 à 0,60) p < 0,0001
Survie médiane sans progression (sous-groupe 2 ^e intention après une cytokine)	7,4 mois	4,2 mois	0,54 (0,35 à 0,84) p < 0,001
Réponse objective ^d (population totale)	30 %	3 %	p < 0,001
Réponse objective ^d (sous-groupe 1 ^{re} intention ^c)	32 %	4 %	nd
Réponse objective ^d (sous-groupe 2 ^e intention après une cytokine)	29 %	3 %	nd
Effets indésirables de grade 3 ou 4	40 %	20 %	nd
Arrêt causé par les effets indésirables (sous-groupe 1 ^{re} intention ^c)	12 %	nd	---
Arrêt causé par les effets indésirables (sous-groupe 2 ^e intention après une cytokine)	19 %	nd	---
Qualité de vie ^e	nd	nd	p = ns

a Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*)

b Intervalle de confiance à 95 %

c Patients n'ayant jamais reçu de traitement systémique contre le carcinome rénal métastatique

d Proportion de patients chez qui on observe une réponse complète ou partielle

e Mesurée avec les questionnaires EORTC QLQ-C30 et EQ-5D

nd Non disponible

ns Non significative

Une mise à jour des données de l'étude principale a été présentée au *Genitourinary Cancers Symposium de l'American Society of Clinical Oncology* (Sternberg 2011). Elle inclut notamment les résultats finaux sur la survie médiane globale. Elle est de 22,9 mois chez les patients assignés au pazopanib et de 20,5 mois chez ceux assignés au placebo, pour un rapport des risques instantanés (RRI, *hazard ratio*) de 0,91 (p = 0,224).

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

Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Elle inclut un nombre suffisant de sujets, la répartition aléatoire est adéquate et le double-insu est respecté jusqu'à la progression de la maladie. De plus, la réponse au traitement déterminée par les investigateurs de l'étude est confirmée par des évaluateurs indépendants. Cependant, selon les membres du CEPO et du CSI, une comparaison avec un traitement actif, tel le sunitinib, aurait été plus appropriée que la comparaison avec le placebo.

Les résultats de l'étude démontrent que le pazopanib augmente la survie sans progression de 5 mois et le pourcentage de réponse objective comparativement au placebo chez la population totale, ainsi que chez les sous-groupes de sujets n'ayant jamais reçu de traitement et chez ceux ayant reçu un traitement antérieur avec une cytokine. Quant à la survie globale, aucune différence statistiquement significative n'est démontrée entre les groupes. Toutefois, ces résultats sont difficiles à interpréter, car ils sont influencés par les traitements reçus à la progression (48 % des patients assignés au placebo ont reçu le pazopanib lors de la progression). La plupart des effets indésirables liés au traitement sont de grade 1 ou 2. Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents sont l'hépatotoxicité, l'hypertension et la diarrhée. Hormis l'hépatotoxicité, qui peut entraîner l'arrêt de la thérapie, la plupart des effets indésirables liés au pazopanib sont facilement pris en charge. De plus, la qualité de vie des sujets recevant le pazopanib n'est pas différente de celle des sujets recevant le placebo.

L'étude de Hutson est un essai de phase II, multicentrique, évaluant l'efficacité et la toxicité du pazopanib pour le traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique. Les patients recevaient d'abord le pazopanib durant 12 semaines. Le devis initial prévoyait ensuite une phase de répartition aléatoire à double insu entre le pazopanib et un placebo chez les patients présentant une maladie stable après 12 semaines de traitement. À la suite de l'analyse intérimaire planifiée, l'étude a été poursuivie selon un devis ouvert et tous les patients ont été traités avec le pazopanib. L'objectif primaire est d'évaluer le pourcentage de réponse. Les principaux résultats sont :

- un pourcentage de réponse globale de 35 % (IC95 % : 28 % à 41 %);
- un pourcentage de réponse similaire chez les patients n'ayant reçu aucun traitement précédent (34 %) et chez les patients ayant reçu un traitement de première intention (37 %);
- une survie médiane sans progression estimée à 52 semaines (IC95 % : 44 à 60).

Cette étude comporte certains lacunes méthodologiques. Les résultats observés sont difficilement interprétables étant donné que la répartition aléatoire planifiée a été modifiée, après une analyse intérimaire, en une étude ouverte. À cet égard, la survie sans progression a été estimée selon la méthode Kalbfleisch-Prentice (version modifiée de la méthode Kaplan-Meier) avec un ajustement statistique excluant les 28 sujets initialement assignés au placebo. Néanmoins, le pourcentage de réponse lié au pazopanib est semblable à celui observé dans l'étude principale (Sternberg 2010).

Une étude rétrospective multicentrique (Heng) évaluant la relation entre la survie sans progression et la survie globale dans le contexte du cancer du rein métastatique a été analysée. Un total de 1 158 patients ayant reçu du sunitinib, du sorafenib, du bevacizumab ou du temsirolimus entre 2005 et 2009 pour le traitement d'un cancer rénal métastatique ont été inclus. Les analyses statistiques reposent sur le modèle de Fleischer. Elles montrent une corrélation statistiquement significative entre la survie sans progression et la survie globale ($R^2 = 0,66$ [IC95 % : 0,61 à 0,71]). La corrélation estimée porte sur des populations

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

possiblement hétérogènes quant aux traitements précédents et à la gravité de la maladie. Les membres du CSI et du CEPO sont d'avis qu'il est approprié de considérer qu'un gain d'un mois de survie sans progression est associé à un gain d'un mois de survie globale dans le contexte de l'adénocarcinome rénal à cellules claires métastatique.

En conclusion, comme les données ne permettent pas de conclure au sujet de la survie globale, les membres du CSI et du CEPO sont d'avis que la survie sans progression devient le critère d'évaluation le plus pertinent. Les résultats d'une étude de phase III de bonne qualité méthodologique démontrent que le pazopanib prolonge la survie médiane sans progression de cinq mois, un gain d'une ampleur cliniquement significative, et entraîne un pourcentage de réponse objective important, soit de l'ordre de 30 %, comparativement au placebo. Ces résultats sont corroborés par ceux d'une étude de phase II. De plus, quoique le pazopanib entraîne de fréquents effets indésirables, cela ne se traduit pas par une détérioration de la qualité de vie. Les membres du CSI et du CEPO déplorent qu'à ce jour le pazopanib n'a pas été comparé à un traitement actif comme le sunitinib; une telle étude est actuellement en cours (étude COMPARZ). Néanmoins, ils sont unanimement d'avis que le pazopanib satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique, tant en première intention de traitement que chez les patients qui ont déjà été traités par une cytokine.

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

À la dose de 800 mg par jour, le coût pour six semaines de traitement avec le pazopanib est de 6 216 \$. Ce coût est inférieur à celui du sunitinib, qui est de 6 948 \$ à la dose de 50 mg par jour, 28 jours sur 42.

Du point de vue pharmacoéconomique, une étude non publiée soumise par le fabricant évaluée, par comparaison indirecte, le ratio coût-utilité différentiel entre le pazopanib et le sunitinib. Les deux médicaments sont administrés en première intention de traitement. Cette analyse :

- se base sur un modèle [REDACTED];
- porte sur un horizon temporel de dix ans représentant un horizon à vie pour la majorité des patients;
- s'appuie principalement sur les données d'efficacité des essais de Sternberg (2010) pour les données du pazopanib et de Motzer (2009) en ce qui concerne celles du sunitinib;
- inclut les valeurs d'utilité provenant principalement des études de Sternberg;
- est réalisée selon la perspective d'un ministère de la santé dans laquelle sont considérés les coûts en médicaments et ceux pour leur administration, les coûts associés au traitement des effets indésirables de grade 3 ou 4, les coûts associés aux différentes phases d'évolution de la maladie ainsi que les coûts associés à un décès.

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

Rapport coût-utilité différentiel comparant le pazopanib au sunitinib, administrés en première intention de traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique

	Fabricant	INESSS
Coût différentiel total moyen par patient	■	< 0
QALY différentiel moyen par patient	■	0
Ratio coût-utilité différentiel	■	Coût inférieur du pazopanib à efficacité jugée similaire
Analyse de sensibilité probabiliste	■	nd

a

nd Non disponible

Le modèle pharmacoéconomique est présenté dans le respect des lignes directrices de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé. Toutefois, la comparaison de l'efficacité entre le pazopanib et le sunitinib repose sur une comparaison indirecte, non publiée, réalisée avec les études cliniques principales dans lesquelles chacun des produits est évalué avec un comparateur différent. En effet, le placebo associé aux meilleurs soins de soutien était le comparateur pour le pazopanib alors que le sunitinib était comparé à l'interféron alfa. On constate aussi certaines différences entre les populations étudiées. En considérant ces limites, les membres du CSI et du CEPO sont d'avis que :

- les données cliniques permettent au mieux de reconnaître au pazopanib une efficacité semblable à celle du sunitinib avec l'incertitude que comporte une telle comparaison indirecte. Les résultats futurs de l'étude COMPARZ permettront de diminuer cette incertitude;
- les données de survie globale modélisées dans l'étude pharmacoéconomique pourraient être surestimées dans les deux groupes. Ainsi, le gain en survie globale estimé ne devrait pas dépasser celui obtenu en survie sans progression. De plus, les données sur le pazopanib permettent au mieux de lui attribuer un gain de survie globale semblable à celui estimé pour le sunitinib;
- malgré des proportions de patients souffrant d'effets indésirables de grade 3 ou 4 semblant favorables au pazopanib par rapport au sunitinib dans la comparaison indirecte des résultats des deux principales études (Sternberg et Motzer), les données ne permettent pas de lui conférer un avantage sur cet aspect.

En conclusion, sur la base d'une efficacité jugée similaire, le pazopanib permet de réduire les coûts de traitement par rapport au sunitinib. L'incertitude clinique entourant les bénéfices différentiels des deux médicaments est importante. Il en découle que la simple comparaison des coûts de traitement doit être interprétée avec prudence et ne devrait pas justifier le choix de traitement entre l'un ou l'autre des médicaments. Néanmoins, l'INESSS est d'avis que le pazopanib satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique pour le traitement de première intention de l'adénocarcinome rénal métastatique.

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

Quant au traitement de deuxième intention de l'adénocarcinome rénal métastatique chez les sujets ayant subi un échec après une cytokine, aucune étude pharmacoéconomique n'a été soumise par le fabricant. En l'absence de données, l'INESSS n'est pas en mesure d'évaluer si le pazopanib satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique pour cette population.

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

Le fabricant présente l'impact budgétaire du pazopanib pour le traitement de première intention de l'adénocarcinome rénal métastatique. Il est basé sur les données épidémiologiques de la maladie ainsi que [REDACTED].

[REDACTED]. Il a été considéré que [REDACTED].

[REDACTED] sont des adénocarcinomes rénaux métastatiques. De ceux-ci, [REDACTED] présenteraient un pronostic bon ou intermédiaire. Le nombre de patients qui pourraient être traités avec le pazopanib a été estimé selon le nombre de patients au stade avancé de la maladie auquel ont été ajoutés [REDACTED] des patients dont la maladie est à un stade précoce, mais qui présentent des récurrences métastatiques. Les parts de marché anticipées sont de [REDACTED] pour les trois premières années respectivement. Il a été supposé que la durée médiane de traitement serait [REDACTED]. Dans l'hypothèse où [REDACTED] patients seraient traités avec le pazopanib au cours des trois premières années respectivement, des économies de [REDACTED] seraient prévisibles pour la RAMQ.

Impact budgétaire net de l'ajout du pazopanib dans la section des médicaments d'exception de la Liste de médicaments pour le traitement de première intention de l'adénocarcinome rénal métastatique

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^a	RAMQ	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Analyse de sensibilité	Scénario pessimiste			[REDACTED]
		Scénario optimiste			[REDACTED]
INESSS ^a	RAMQ	>-40 000 \$	>-65 000 \$	>-90 000 \$	>-195 000 \$ ^b

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

b Signifie que les économies estimées seraient inférieures à 195 000 \$ sur 3 ans

Selon les hypothèses retenues par l'INESSS, pour la première intention de traitement, des économies d'environ 195 000 \$ pourraient être réalisées sur le budget de la RAMQ pour les trois premières années suivant l'inscription du pazopanib à la section des médicaments d'exception. Toutefois, si le pazopanib devait être utilisé chez des patients jugés intolérants au sunitinib, une augmentation globale des coûts de traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique en première intention pourrait être observée et ainsi les économies potentielles pourraient diminuer. Cette possibilité est toutefois difficilement quantifiable.

Outre les considérations et éléments d'information présentés précédemment, aucun autre point ne caractérise ce dossier.

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, l'INESSS recommande l'inscription de Votrient^{MC} à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments pour le

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

traitement de première intention de l'adénocarcinome rénal métastatique selon l'indication suivante :

- ◆ pour le traitement de première intention d'un adénocarcinome rénal métastatique caractérisé par la présence de cellules claires, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1;

L'autorisation initiale est pour une durée maximale de 18 semaines.

Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'une réponse complète ou partielle ou d'une stabilisation de la maladie, confirmée par imagerie dans les 6 semaines avant la fin de l'autorisation en cours. De plus, le statut de performance selon l'ECOG devra demeurer à 0 ou 1. Les autorisations subséquentes seront également pour des durées maximales de 18 semaines.

Les autorisations sont données à raison d'une dose quotidienne de 800 mg.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Heng DY, Xie W, Bjarnason GA, et coll.** Progression-free survival as a predictor of overall survival in metastatic renal cell carcinoma treated with contemporary targeted therapy. *Cancer* 2011; 117(12):2637-42.
- **Hutson TE, Davis ID, Machiels JP, et coll.** Efficacy and safety of pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2010; 28(3):475-80.
- **Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et coll.** Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27:3584-90.
- **Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et coll.** Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28(6):1061-8.
- **Sternberg CN, Hawkins RE, Szczylik C, et coll.** A randomized, double-blind phase III study (VEG105192) of pazopanib (paz) versus placebo (pbo) in patients with advanced/metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Updated safety results. *J Clin Oncol* 2011; 29:7S.

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

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