

AFINITOR^{MC} – Néphrocarcinome métastatique (ou carcinome rénal)

OCTOBRE 2011

Marque de commerce : Afinitor

Dénomination commune : Évérolimus

Fabricant : Novartis

Forme : Comprimé

Teneur : 10 mg

Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

Dans le cadre de l'évaluation de ce dossier, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a consulté 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, sur certaines hypothèses cliniques nécessaires à l'analyse des aspects pharmacoéconomiques.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'évérolimus est un inhibiteur de la mTOR (cible mammalienne de la rapamycine). Il cible spécifiquement un complexe de transduction du signal dans une voie connue pour être dérégulée dans bon nombre de cancers chez l'humain, dont le cancer rénal. L'évérolimus est indiqué « pour le traitement du carcinome métastatique rénal à cellules claires après échec du traitement initial par les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) du récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), soit le sunitinib ou le sorafenib ».

La présente évaluation découle de l'opportunité que l'INESSS a offerte au fabricant de soumettre une demande de révision à la suite du refus d'ajouter Afinitor^{MC} aux listes. Ce dossier satisfaisait aux critères d'une évaluation prioritaire.

BREF HISTORIQUE

Octobre 2010 Avis de refus – Valeur thérapeutique

Février 2011, Maintien à l'étude

Juin 2011

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors de l'évaluation précédente, le bénéfice de l'évérolimus sur la survie sans progression a été reconnu à la suite de l'analyse de l'étude de Motzer (2008 et 2010). Les principaux résultats de cette étude comptant 416 sujets atteints de néphrocarcinome métastatique sont les suivants :

- la survie sans progression, selon l'évaluation par un comité indépendant, s'avère de 4,9 mois dans le groupe traité avec l'évérolimus contre 1,9 mois dans le groupe recevant le placebo, pour un rapport des risques instantanés (RRI, *hazard ratio*) de 0,33 (IC95 % : 0,25 à 0,43);
- une stabilisation de la maladie est rapportée chez 66,8 % des patients du groupe évérolimus contre 32 % des patients du groupe placebo;
- une diminution de 10 % du statut de performance de Karnofsky est obtenue après une durée médiane de 5,78 mois dans le groupe recevant l'évérolimus contre 3,84 mois dans le groupe recevant le placebo, pour un RRI de 0,66 (IC95 % : 0,49 à 0,90);

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).

- la durée médiane de traitement est de 141 jours avec l'évérolimus et de 60 jours avec le placebo.

Par ailleurs, l'effet sur la survie globale n'est pas significatif. En outre, il est entaché par le nombre important de sujets du groupe placebo qui ont reçu l'évérolimus lors de la progression de leur maladie (*crossover*). Enfin, le gain de survie sans progression ne semble pas être accompagné d'une réponse partielle ou complète, d'une réduction des symptômes cliniques ou d'une amélioration de la qualité de vie. Ainsi, la valeur thérapeutique de l'évérolimus pour le traitement de deuxième intention du néphrocarcinome métastatique à cellules claires après l'échec du traitement avec le sunitinib ou le sorafenib n'a pas été reconnue.

Dans le cadre des travaux actuels, l'ensemble des données a été revu ainsi qu'une sous-analyse de l'étude de Motzer qui est présentée sous forme d'affiche (Calvo 2010). Également, une étude rétrospective portant sur la relation entre la survie sans progression et la survie globale dans le contexte du cancer du rein métastatique (Heng 2011) a été considérée.

Évérolimus après un échec à un ITK-VEGF

Une sous-analyse présente des données de l'étude de Motzer en fonction d'une stratification planifiée selon le nombre de traitements préalables que les 416 sujets ont reçus avant d'être répartis aléatoirement à l'évérolimus ou au placebo (Calvo). Il appert que la majorité des sujets, soit 74 % (n = 317), ont reçu un seul traitement préalable avec un ITK-VEGF (sorafenib ou sunitinib). Les 99 autres sujets ont reçu deux traitements ou plus avant la répartition aléatoire dans l'étude. Les résultats de la sous-analyse, selon le nombre de traitements reçus au préalable, sont les suivants :

- la survie sans progression médiane, pour les sujets n'ayant reçu qu'un traitement préalable, est de 5,4 mois (IC95 % : 4,30 à 5,82) pour les sujets recevant l'évérolimus en comparaison à 1,9 mois (IC95 % : 1,84 à 2,14) pour ceux recevant le placebo, pour un RRI de 0,31 (IC95 % : 0,23 à 0,42);
- la survie sans progression médiane, pour les sujets ayant reçu deux traitements ou plus au préalable, est de 3,8 mois (IC95 % : 3,25 à 5,13) pour les sujets recevant l'évérolimus, en comparaison à 1,9 mois (IC95 % : 1,77 à 3,06) pour ceux du groupe placebo, pour un RRI de 0,37 (IC95 % : 0,22 à 0,63).

Ainsi, l'analyse de Calvo permet de préciser le bénéfice attribuable à l'évérolimus chez les personnes ayant reçu un seul traitement antérieur pour le cancer du rein, sur la survie sans progression. Cette clientèle correspond davantage à la population québécoise, pour laquelle un seul traitement VEGFr-TKI (sunitinib) est inscrit sur les listes de médicaments. Or, pour cette catégorie de personnes, l'ampleur du gain en survie sans progression est de 3,5 mois alors qu'il est de 1,9 mois chez celles ayant reçu deux traitements ou plus.

Corrélation entre la survie sans progression et la survie globale

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 évaluée. 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 possiblement hétérogènes quant aux traitements

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).

précédents et à la gravité de la maladie. De l'avis des experts consultés, 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.

Registre post-commercialisation AfiniTRAC^{MC}

Un registre post-commercialisation mis en place par Novartis [REDACTED]

[REDACTED]. De l'avis de l'INESSS, ce registre revêt un caractère purement descriptif et ne fournit pas un niveau de preuve adéquat.

Conclusion

Le bénéfice de survie sans progression observé provient d'une seule étude clinique, jugée de bonne qualité, dont l'évaluation des résultats est confirmée par un comité indépendant. L'ampleur du gain de 3 mois dans l'étude de Motzer est accompagnée d'éléments cliniques intéressants. Il s'agit de la stabilisation de la maladie, qui est rapportée chez 66,8 % des sujets ayant reçu l'évérolimus. De plus, le temps pour atteindre une diminution de 10 % du statut de performance de Karnofsky est plus long pour l'évérolimus par rapport au placebo. L'indice de Karnofsky n'est pas une échelle de qualité de vie, mais la diminution de 10 % du statut de performance de Karnofsky pour les sujets recevant l'évérolimus dans l'étude de Motzer tend à confirmer que l'évérolimus est associé à un maintien de l'état fonctionnel tant que la progression de la maladie n'est pas observée. Ainsi, en présence de carcinome métastatique rénal, dans le contexte d'une étude contre placebo, où les résultats de survie globale sont entachés par un crossover important, la survie sans progression est un paramètre d'évaluation jugé acceptable.

Bien que l'effet du traitement sur la survie globale ne puisse être démontré, le gain de survie sans progression est accompagné d'éléments cliniques permettant de juger d'un bénéfice attribuable à l'évérolimus. En conséquence, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de l'évérolimus pour le traitement du cancer du rein métastatique, après au moins un traitement préalable avec un agent VEGFr-TKI.

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

Le coût d'un traitement de 30 jours avec Afinitor^{MC} à la dose de 10 mg est de [REDACTED].

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée évalue le ratio coût-utilité différentiel entre l'évérolimus et le placebo, tous deux en ajout aux meilleurs soins de soutien, chez les patients atteints de néphrocarcinome métastatique à cellules claires après l'échec du traitement initial par les inhibiteurs de la tyrosine kinase du récepteur du VEGF, soit le sunitinib ou le sorafenib. Cette étude se base sur :

- un modèle [REDACTED];
- un horizon temporel de 6 ans;

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).

- des données d'efficacité provenant de l'étude de Motzer et extrapolées de 30 mois afin de permettre la simulation;
- les mêmes valeurs d'utilité que celles utilisées dans une étude similaire portant sur le sorafenib en seconde intention et publiées par le National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE);
- une perspective sociétale incluant les coûts directs (le coût des médicaments, le coût des meilleurs soins de soutien, le coût de traitement après l'interruption de l'évérolimus ou du placebo, le coût des tests de laboratoire et de l'imagerie médicale, le coût des services médicaux ainsi que le coût de traitement des effets indésirables) ainsi que les coûts indirects associés à la perte de productivité occasionnée par la morbidité et par la mortalité prématurée.

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).

Ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels de l'évérolimus par rapport au placebo, tous deux en ajout aux meilleurs soins de soutien, pour le traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique après un échec avec le sorafenib ou le sunitinib

	Année de vie différentielle moyenne par patient	QALY différentiel moyen par patient	Coût différentiel total moyen par patient (perspective d'un ministère de la santé)	Coût différentiel total moyen par patient (perspective sociétale)
Fabricant (population totale)				
Évérolimus c. placebo				
Ratio coût-efficacité – perspective MSSS	[REDACTED]			
Ratio coût-utilité – perspective MSSS	[REDACTED]			
Ratio coût-efficacité – perspective sociétale	[REDACTED]			
Ratio coût-utilité – perspective sociétale	[REDACTED]			
Analyses de sensibilité				
Univariées	[REDACTED]			
Probabilistes	[REDACTED]			
INESSS (sous-population n'ayant eu qu'un seul traitement antérieur)				
Ratio coût-efficacité – perspective MSSS	[REDACTED]			
Ratio coût-utilité – perspective MSSS	[REDACTED]			
Analyses de sensibilité				
Probabilistes	La probabilité est de 0 % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY et de 45 % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY			
Ratio coût-efficacité – perspective sociétale ^a	[REDACTED]			
Ratio coût-utilité – perspective sociétale ^a	[REDACTED]			

a Perspective sociétale excluant [REDACTED] ainsi que selon l'hypothèse qu'une minorité de patients pourraient encourir des coûts en perte de productivité compte tenu du contexte de la maladie et de la population cible

L'INESSS s'est interrogé sur des éléments clés du modèle pharmacoéconomique qui peuvent affecter la validité ou l'interprétation des résultats :

- la durée de traitement moyenne avec l'évérolimus;
- les données de survie générées par le modèle;
- les coûts imputés au fardeau de la mortalité prématurée dans la perspective sociétale.

Premièrement, la durée moyenne de traitement avec l'évérolimus, [REDACTED].

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).

Ce facteur est une source d'incertitude importante compte tenu du coût élevé du traitement avec l'évérolimus.

Deuxièmement, les données de survie de l'étude de Motzer ont dû être extrapolées de 30 mois aux fins de la simulation. Il en découle un gain de survie globale de ■■■ mois attribuable à l'évérolimus. Rappelons que dans l'étude clinique aucune différence significative n'a été observée sur ce paramètre. Cela est toutefois biaisé par le fait que 80 % des sujets du groupe placebo ont reçu l'évérolimus à la suite de la progression. Donc, le gain de survie globale généré par la modélisation ne semble pas conservateur en comparaison avec le gain de 3 mois de survie sans progression observé dans l'étude de Motzer (2010), qui lui n'est pas affecté par le biais énoncé précédemment. Selon les experts, une hypothèse raisonnable et conservatrice, appuyée par les résultats sur la corrélation entre la survie globale et la survie sans progression de l'étude de Heng, serait de considérer un gain de survie globale de 3 mois.

Enfin, les coûts considérés dans la perspective d'un ministère de la santé sont jugés pertinents. Cependant, l'incertitude est élevée en lien avec l'estimation des coûts associés à la perspective sociétale. Particulièrement, selon les experts consultés, la majorité des personnes à ce stade de la maladie n'encourront pas de coûts en perte de productivité. Aussi, les coûts associés au fardeau de la mortalité prématurée sont remis en question et représentent une surestimation des coûts indirects dans le groupe placebo.

Donc, dans la perspective d'un ministère de la santé, selon l'analyse en intention de traitement, le ratio coût-utilité est estimé à plus de ■■■ \$/QALY gagné. Cette analyse est toutefois défavorable à l'évérolimus, puisqu'elle ne tient pas compte de l'importante proportion de personnes qui ont reçu le traitement à la suite de la progression. Dans ce contexte, des analyses statistiques basées sur les méthodes *inverse probability of censoring weights* (IPCW) (Wiederkerher 2009) et *rank-preserving structural failure time* (RPSFT) (Korhonen 2010) permettent d'estimer la survie globale. Ces analyses, quoique de nature exploratoire et d'une portée limitée, ont été considérées afin de mieux quantifier l'incertitude. Ainsi, des analyses de sensibilité basées sur les intervalles de confiance des résultats de ces études ont été demandées au fabricant. Il en résulte, selon les valeurs de survie considérées ainsi que les autres hypothèses du fabricant, que le ratio coût-utilité différentiel de l'évérolimus varie de ■■■ \$/QALY gagné (pour un gain de ■■■ mois de survie globale) à ■■■ \$/QALY (pour un gain de ■■■ mois de survie globale). Dans un des scénarios pessimistes, ■■■. Cette situation improbable dénote tout de même une source d'incertitude statistique importante. Tous ces ratios sont estimés sur la base d'une durée moyenne de traitement simulée avec l'évérolimus variant entre ■■■ mois.

Sur cette base et compte tenu de l'incertitude, l'INESSS est d'avis que l'évérolimus ne représente pas une option de traitement coût-efficace. Toutefois, afin de cibler une population pour laquelle le médicament pourrait s'avérer plus efficace, une analyse de sensibilité basée sur les résultats de l'étude de Calvo a aussi été demandée au fabricant. En effet, la sous-population n'ayant reçu qu'un seul traitement antérieur semble bénéficier davantage d'un traitement par l'évérolimus puisque dans ce cas le gain en survie sans progression est plus élevé (3,6 mois en comparaison avec 1,9 mois pour ceux ayant reçu deux traitements antérieurs ou plus). D'ailleurs, cette situation est plus représentative de la situation au Québec où un seul inhibiteur des récepteurs du VEGF est inscrit, soit le sunitinib en première intention de traitement. Donc,

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).

dans la perspective d'un ministère de la santé, le ratio coût-utilité estimé pour cette sous-population est de ■■■ \$/QALY gagné ou de ■■■ \$/QALY gagné selon la durée de traitement considérée avec l'évérolimus, de ■■■ mois ou de ■■■ mois respectivement. Dans ce cas, l'analyse souffre des limites de l'analyse *a posteriori* de Calvo et repose toujours sur un gain incertain de survie globale modélisé de ■■■ mois, jugé surestimé. Il est d'ailleurs surprenant de constater un gain en survie globale semblable à celui observé dans le scénario de base ■■■■ alors que le bénéfice en survie sans progression semblait favorable chez la sous-population n'ayant reçu qu'un seul traitement antérieur. Un modèle plus conservateur qui présenterait un différentiel de survie globale qui se rapprocherait de celui en survie sans progression mènerait à un ratio coût-utilité de l'évérolimus qui serait encore plus élevé. Cette analyse ne permet donc pas de reconnaître l'évérolimus comme une option de traitement efficiente chez cette sous-population.

En résumé, selon les scénarios considérés, et lorsqu'on tient compte de l'incertitude pharmacoéconomique, le ratio coût-utilité différentiel de l'évérolimus est jugé trop élevé. Ainsi, l'INESSS est d'avis que l'évérolimus ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

Comme il s'agit d'un traitement administré par voie orale, il n'y aurait pas d'augmentation de la charge de travail des cliniques d'oncologie.

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, l'INESSS recommande de ne pas inscrire Afinitor^{MC} sur les listes de médicaments, car il ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Calvo E, Hutson TE, Oudard S, et coll.** Phase 3 RECORD-1 study of everolimus in metastatic renal cell carcinoma : subgroup analysis of patients with 1 versus 2 prior vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapies. Presented at the 35th Congress of the European Society for medical Oncology (ESMO); 8-12 october 2010; Milan, Italy.
- **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.
- **Korhonen P, Malangone E, Sherman S, et coll.** Overall survival of metastatic renal cell carcinoma patients corrected for crossover using inverse probability of censoring weights and rank-preserving structural failure time models: two analyses from the RECORD-1 trial. Affiche ASCO 2010.
- **Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et coll.** Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 449-56.
- **Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et coll.** Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010; 116(18):4256-65.
- **Wiederkehr D, Howe CJ, Casciano R, et coll.** Overall survival among metastatic renal cell carcinoma patients corrected for crossover using inverse probability of censoring weights: Analyses from the RECORD-1 phase 3 trial. Affiche ECCO et ESMO 2009.

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).

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).