

AFINITOR^{MC} – Adénocarcinome rénal métastatique

OCTOBRE 2012

Marque de commerce : Afinitor

Dénomination commune : Évérolimus

Fabricant : Novartis

Forme : Comprimé

Teneur : 5 mg

Avis de refus

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'évérolimus est un inhibiteur de la mTOR (cible mammalienne de la rapamycine) 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 ». Récemment, une indication lui a été accordée « pour le traitement des tumeurs neuroendocrines pancréatiques [...] localement avancées ou métastatiques ayant évolué au cours des 12 derniers mois ». L'évérolimus, à la teneur de 10 mg, est actuellement inscrit à la section des médicaments d'exception pour le traitement de deuxième intention de l'adénocarcinome rénal métastatique, selon certaines conditions. Il s'agit de la première évaluation d'Afinitor^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) pour la teneur de 5 mg destinée au traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique. L'évérolimus fait l'objet d'une recommandation pour le traitement des tumeurs neuroendocrines pancréatiques dans les présents travaux.

BREF HISTORIQUE

Octobre 2010 Avis de refus - Valeur thérapeutique

Février et
Juin 2011 Maintien sous étude

Octobre 2011 Avis de refus - Aspects économique et pharmacoéconomique

Décembre 2011 Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception dans le cadre d'un projet pilote en oncologie, pour le traitement de deuxième intention de l'adénocarcinome rénal métastatique

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, les études cliniques contrôlées et à répartition aléatoire de Motzer (2008, 2010) ainsi qu'une étude de cohorte (Grünwald 2012) sont celles retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

Dans l'étude pivot (Motzer 2008), la posologie d'évérolimus qui mène à la reconnaissance d'un gain en survie sans progression de 3 mois est principalement basée sur la dose de 10 mg une fois par jour. Toutefois, un ajustement des doses était permis à la dose quotidienne de 5 mg. La

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).

posologie en cas d'intolérance est ainsi décrite dans la méthodologie : la dose est retardée ou réduite à 5 mg une fois par jour si les patients ont des effets hématologiques significatifs ou d'autres effets indésirables qui sont attribués à l'évérolimus, selon un nomogramme.

Les résultats relatifs aux ajustements de doses sont présentés dans le tableau suivant.

Résultats relatifs aux ajustements de doses dans l'étude de Motzer (2008)

Paramètre d'évaluation de l'innocuité ^a	Évérolimus (n = 272)	Placebo (n = 138)
Arrêt de traitement lié à des effets indésirables	10 %	4 %
Interruption temporaire du traitement	34 %	15 %
Réduction de la dose	5 %	< 1 %

a Résultat présenté en pourcentage de patients

Dans l'analyse finale (Motzer 2010), le pourcentage de sujets ayant eu une réduction de la dose d'évérolimus est de 7 %. Il n'y a pas d'information qui permette de connaître le bénéfice observé auprès des sujets ayant reçu la dose réduite de 5 mg, ainsi que la durée de la période de traitement à dose réduite.

Par ailleurs, le fabricant soumet une nouvelle étude de suivi, celle de Grünwald. Celle-ci permet d'obtenir des renseignements sur les durées de traitement, les doses et la toxicité auprès de 1 367 patients, provenant de 34 pays. Les patients ont reçu l'évérolimus dans le cadre d'un programme de gratuité offert par le fabricant pour le traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique. Il est mentionné que les patients reçoivent l'évérolimus pour un temps médian de 14 semaines et que la dose médiane est de 10 mg. Cette étude permet cependant de constater que la réduction de la posologie est peu fréquente, de même que les interruptions temporaires de traitement. Elle revêt un caractère descriptif et ne peut fournir un niveau de preuve adéquat pour juger de l'efficacité de l'évérolimus à la dose de 5 mg. Outre le devis à répartition non aléatoire de ce registre, soulignons que l'évérolimus peut avoir été employé dans des conditions différentes de l'indication reconnue au Québec.

En résumé, la posologie reconnue par Santé Canada est de 10 mg une fois par jour, mais pour la prise en charge des effets indésirables graves une interruption du traitement ou une réduction de la dose est recommandée. Le cas échéant, il est suggéré de réduire la dose à 5 mg une fois par jour et éventuellement, de procéder à une réduction subséquente de la dose à 5 mg tous les 2 jours ou à 2,5 mg une fois par jour. Le régime posologique des études ayant mené à l'approbation de l'évérolimus dans le traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique inclut la dose de 5 mg par jour. Ainsi, l'INESSS reconnaît la pertinence d' Afinitor^{MC} à la teneur de 5 mg pour le traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique, lorsqu'une réduction de dose est nécessaire pour la prise en charge des effets indésirables graves.

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

À la dose de 5 mg par jour, le coût pour 28 jours de traitement avec l'évérolimus est de 5 208 \$. Ce coût est identique à celui obtenu avec la dose de 10 mg par jour.

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).

Le coût d'un comprimé de 5 mg d'évérolimus est le même que celui d'un comprimé de 10 mg. Or, le comprimé de 10 mg d'évérolimus n'a pas été reconnu comme une option de traitement efficace pour le traitement de deuxième intention de l'adénocarcinome rénal métastatique. Ainsi, à un coût identique et pour une efficacité clinique non décrite spécifiquement, le rapport entre le coût et l'efficacité des comprimés de 5 mg n'est pas favorable et comporte en plus un important niveau d'incertitude.

L'INESSS reconnaît qu'il est parfois d'usage d'inscrire des teneurs réduites des médicaments afin de permettre les ajustements posologiques, notamment pour les patients qui présentent des effets indésirables graves. En conséquence, l'INESSS a généralement recommandé l'inscription de teneurs réduites de médicaments anticancéreux coûteux dans la mesure de leur pertinence clinique et en présence d'un coût proportionnel à celui de la teneur la plus élevée. Par exemple, plusieurs médicaments anticancéreux sont disponibles selon diverses teneurs, chacune étant inscrite à un coût par milligramme identique. Sur cette base, l'évérolimus, à la teneur de 5 mg spécifiquement, ne satisfait pas au critère de la justesse du prix.

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)

Quant aux autres critères prévus à la loi, la disponibilité d'une teneur de 5 mg destinée à la gestion des effets indésirables est facilitante, puisque le comprimé de 10 mg n'est pas sécable. Cependant, le nombre de patients nécessitant un ajustement de la posologie est faible.

RECOMMANDATION

La recommandation de l'INESSS s'appuie principalement sur les éléments suivants :

- La valeur thérapeutique d'Afinitor^{MC} à la teneur de 5 mg est reconnue pour le traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique lorsqu'une réduction de dose est nécessaire pour la prise en charge des effets indésirables graves.
- La disponibilité d'une teneur de 5 mg, destinée à la gestion des effets indésirables, est facilitante, puisque le comprimé de 10 mg n'est pas sécable. Cependant, le nombre de patients nécessitant un ajustement de la posologie est faible.
- À la dose de 5 mg par jour, le coût pour 28 jours de traitement avec ce comprimé d'Afinitor^{MC} est de 5 208 \$. Ce coût est identique à celui obtenu avec la teneur de 10 mg par jour.
- Le comprimé d'Afinitor^{MC} 10 mg n'a pas été reconnu comme une option de traitement efficace pour le traitement de deuxième intention de l'adénocarcinome rénal métastatique. Ainsi, à un coût identique et pour une efficacité clinique non décrite spécifiquement, le rapport entre le coût et l'efficacité des comprimés de 5 mg n'est pas favorable et comporte en plus un important niveau d'incertitude.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire la teneur de 5 mg d'Afinitor^{MC} sur les listes de médicaments pour le traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Grünwald V, Karakiewitz PI, Bavbek SE, et coll.** An international expanded-access programme of everolimus: Addressing safety and efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma who

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).

progress after initial vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapy. Eur J Cancer 2012; 48:324-32.

- **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.

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).