

LENVIMA^{MC} – Carcinome hépatocellulaire

Avis transmis à la ministre en août 2019

Marque de commerce : Lenvima

Dénomination commune : Lenvatinib

Fabricant : Eisai

Forme : Trousse

Teneur : Dose quotidienne de 4 mg : 4 mg (5 caps.)
Dose quotidienne de 8 mg : 4 mg (10 caps.)
Dose quotidienne de 12 mg : 4 mg (15 caps.)

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 à la ministre d'ajouter une indication reconnue à Lenvima^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de première intention des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) non résécable, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique.

Indication reconnue pour le paiement

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

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie confirmée par imagerie.

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

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

À l'intention du public

Lenvatinib (Lenvima^{MC}) est utilisé pour traiter les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire inopérable. À ce stade de la maladie, le traitement vise à ralentir la progression du cancer et à préserver la qualité de vie, mais il ne permet pas de guérir. Les patients reçoivent du sorafenib (Nexavar^{MC}) si leur foie fonctionne bien et si leur état de santé le permet. Le lenvatinib serait une option de remplacement du sorafenib. Les patients qui ont un mauvais état général ou un mauvais fonctionnement de leur foie reçoivent les « meilleurs soins de soutien ». Ces derniers visent seulement à soulager les symptômes.

L'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité du lenvatinib repose sur une étude de bonne qualité. Les résultats montrent que le lenvatinib prolonge la vie de façon similaire au sorafenib et permet de retarder la progression de la maladie de 3,7 mois. Les principaux effets indésirables du médicament sont l'hypertension et la diarrhée. Ceux-ci peuvent être réduits par des diminutions de doses ou des traitements de soutien. Le lenvatinib représente une nouvelle option de traitement pour ces patients et il répondrait à un besoin de santé.

Le coût du traitement au lenvatinib est moindre que celui au sorafenib. De plus, le rapport entre son coût et son efficacité (les effets sur la durée de vie et la qualité de vie) est favorable. Par ailleurs, il est estimé que le remboursement du lenvatinib entraînerait des économies d'environ 1,9 million de dollars sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années pour le traitement de 183 patients.

L'INESSS est conscient de l'importance, pour les patients et leurs proches, de retarder la progression de la maladie et de conserver une bonne qualité de vie. Dans un contexte de ressources limitées, il doit formuler des recommandations pour que ces ressources soient investies de façon responsable dans l'ensemble du système de santé. C'est pourquoi l'INESSS recommande à la ministre d'inscrire Lenvima^{MC}, à la condition que son utilisation soit encadrée par une indication reconnue et que le fabricant contribue à réduire le fardeau économique.

Évaluation

L'appréciation de la valeur thérapeutique a été effectuée par les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI), en collaboration avec les membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) composé d'hématologues et oncologues médicaux, de radio-oncologues, de chirurgiens et de pharmaciens spécialisés en oncologie. En ce qui a trait aux autres critères prévus par la loi, les membres du CEPO ont été consultés à propos des hypothèses cliniques intégrées à l'analyse pharmacoéconomique, ainsi qu'au sujet des aspects éthiques et sociétaux, en vue d'une recommandation par le CSEMI.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

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

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

adultes; il n'existe pas de données sur l'efficacité et l'innocuité en cas d'insuffisance hépatique pour les classes B et C de Child-Pugh ». Il s'agit de la première évaluation de Lenvima^{MC} par l'INESSS pour cette indication.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le CHC est une tumeur maligne des cellules du parenchyme hépatique et il représente plus de 90 % des cancers du foie (Llovet 2016). Plus de 80 % des CHC sont associés à une cirrhose hépatique dont l'étiologie est la plus souvent liée à une hépatite B, une hépatite C, une stéatose hépatique ou à l'abus d'alcool (Llovet). En Amérique du Nord, l'hépatite C et la stéatose hépatique métabolique sont les étiologies les plus fréquentes. La Société canadienne du cancer estime que, en 2017, 660 nouveaux cas de cancer du foie ont été diagnostiqués au Québec et que 285 personnes sont décédées des suites de cette maladie. Le CHC est un cancer agressif qui ne provoque généralement des symptômes qu'à un stade avancé de la maladie. Par conséquent, la plupart des cas sont diagnostiqués tardivement et présentent un mauvais pronostic (Block 2010). Le taux de survie à cinq ans est de 19 %. Le pronostic du CHC dépend non seulement du stade de la maladie, mais aussi du statut fonctionnel hépatique et de l'état général du patient. Ainsi, plusieurs systèmes de classification pour le CHC ont été développés. De ceux-ci, le *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) est l'un des plus utilisés.

Le CHC de stade avancé non résécable est incurable. Son traitement vise à prolonger la vie tout en préservant une bonne qualité de vie. À ce stade de la maladie, lorsque les patients ne peuvent bénéficier d'une thérapie locorégionale palliative (embolisation, chimioembolisation ou radioembolisation), une thérapie ciblée avec le sorafenib est actuellement le traitement de référence. Le lenvatinib représente alors une option de traitement supplémentaire. Pour les patients dont la maladie a progressé en prenant le sorafenib, le régorafenib est disponible, à certaines conditions.

Analyse des données

Parmi les données analysées, l'étude REFLECT (Kudo 2018) a été retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude REFLECT est un essai de non-infériorité de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à devis ouvert. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du lenvatinib à celles du sorafenib chez les patients atteints d'un CHC non résécable. Les 954 sujets inclus dans l'étude devaient notamment avoir une maladie de stade B ou C selon le BCLC, présenter une fonction hépatique non altérée (stade *Child-Pugh A*) ainsi qu'un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1. Les sujets qui avaient un envahissement du conduit biliaire, de la veine porte (Vp4) ou de 50 % ou plus du foie étaient exclus.

La répartition aléatoire a été effectuée selon un ratio 1:1 et par stratification pour la région géographique, le statut de performance selon l'ECOG, le poids et la présence ou non d'un envahissement macroscopique de la veine porte ou de dissémination extrahépatique. Le lenvatinib, à raison d'une dose quotidienne de 8 mg pour les patients de moins de 60 kg ou de 12 mg pour les patients de 60 kg ou plus, était administré par voie orale. Le sorafenib était administré par voie orale à une dose biquotidienne de 400 mg. Les traitements étaient poursuivis jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

traitements, leur administration pouvait être interrompue temporairement ou la dose réduite. Le *crossover* était permis lors de la progression.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie globale. Il est convenu que la non-infériorité est démontrée sur ce paramètre si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) du rapport des risques instantanés est inférieure à 1,08, ce qui correspond à 60 % de rétention de l'effet du sorafenib contre le placebo observé dans les études SHARP (Llovet 2008) et *Asia-Pacific* (Cheng 2009). Si le critère de non-infériorité est satisfait, l'analyse de supériorité est effectuée pour la survie globale et les paramètres d'évaluation secondaires : dans ce cas, la limite supérieure de l'IC95 % est de 1,00. Pour tenir compte de la multiplicité des analyses et contrôler l'erreur de type I (alpha), une analyse hiérarchisée est prévue pour les paramètres d'évaluation secondaires, soit la survie sans progression, le temps avant la progression puis la réponse tumorale objective. Les autres paramètres sont jugés exploratoires. Les principaux résultats de l'analyse finale obtenus sur la population en intention de traiter sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude REFLECT (Kudo 2018)

Paramètres d'efficacité ^a	lenvatinib (n = 478)	sorafenib (n = 476)	RRI ^b ou RC ^c (IC95 %) valeur p
Survie médiane globale	13,6 mois	12,3 mois	0,92 ^b (0,79 à 1,06) ^d
Survie médiane sans progression ^e	7,4 mois	3,7 mois	0,66 ^b (0,57 à 0,77) p < 0,0001
Temps médian avant la progression ^e	8,9 mois	3,7 mois	0,63 ^b (0,53 à 0,73) p < 0,0001
Réponse tumorale objective ^f	24,1 %	9,2 %	3,13 ^c (2,15 à 4,56) p < 0,0001

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

a Évalués par les investigateurs

b Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*)

c Rapport de cotes (*odds ratio*)

d La non-infériorité et la supériorité sont démontrées si la borne supérieure de l'IC95 % est respectivement inférieure à 1,08 et 1,00.

e Selon les critères d'évaluation modifiés *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (mRECIST) (Lencio 2010).

f Pourcentage de patients qui ont une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation mRECIST (Lencio).

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

- Cette étude est jugée de qualité méthodologique adéquate et d'un bon niveau de preuve. Elle inclut un nombre important de sujets. Il y a peu de déviations majeures au protocole et de pertes au suivi.
- Le devis ouvert constitue une faiblesse puisqu'en l'absence d'une évaluation à l'aveugle un risque de biais de détection ne peut être exclu pour les paramètres subjectifs, soit la réponse, l'innocuité et la qualité de vie. Toutefois, un comité indépendant a évalué la réponse, ce qui permet d'uniformiser l'évaluation.
- La répartition aléatoire a été stratifiée selon des éléments jugés pertinents. Toutefois, une stratification selon le niveau d'alpha-fœtoprotéines (AFP), facteur de mauvais pronostic, aurait été souhaitable selon les experts.
- Les caractéristiques de base sont bien détaillées. Les patients ont un âge médian de 62 ans, 84 % sont des hommes, 69 % sont asiatiques, 63 % ont un ECOG de 0 et 79 % ont une maladie de

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

stade C selon le BCLC. Les caractéristiques de base des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes, à l'exception du niveau d'AFP et de l'hépatite C. La répartition de ces deux facteurs défavorise le groupe lenvatinib.

- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont jugés adéquats. Toutefois, l'exclusion des patients qui ont un envahissement de la veine porte, du conduit biliaire ou de 50 % ou plus du foie en fait une population sélectionnée dont le pronostic est meilleur.
- Selon les experts, la population étudiée est somme toute représentative de celle traitée au Québec à ce stade de la maladie, à l'exception de la forte proportion d'Asiatiques.
- Le sorafenib est un comparateur pertinent puisqu'il est actuellement le standard de soins à ce stade de la maladie.
- Le paramètre d'évaluation principal, la survie globale, constitue le paramètre d'importance clinique reconnu.
- Dans les études de non-infériorité, l'analyse en intention de traiter favorise l'hypothèse testée en réduisant la différence entre les groupes et elle introduit un biais. L'analyse *per protocole* est conservatrice et devrait être utilisée pour les études de non-infériorité.
- L'évaluation de la réponse a été réalisée selon les critères mRECIST, ce qui est adéquat et correspond à la pratique clinique. Une analyse de sensibilité comparant l'évaluation des effets cliniques selon les critères mRECIST et RECIST v1.1 a été réalisée par un comité indépendant, ce qui est rassurant. Cette analyse définie *post-hoc* est considérée comme exploratoire.
- La borne de non-infériorité, établie avec la collaboration de la Food and Drug Administration, est similaire à celle utilisée dans d'autres études de non-infériorité pour le CHC (Cainap 2015, Johnson 2013) et elle correspond au minimum requis selon les experts.

Après un suivi médian de 27,7 mois dans le groupe lenvatinib et de 27,2 mois dans le groupe sorafenib, les résultats démontrent que le lenvatinib est non inférieur au sorafenib pour la survie globale, mais qu'il n'est toutefois pas supérieur (RRI 0,92; IC95 % 0,79 à 1,06). Les résultats de l'analyse *per protocole* sont similaires à ceux de l'analyse en intention de traiter, ce qui est rassurant pour un devis de non-infériorité. Le lenvatinib prolonge la survie sans progression et le temps avant la progression de la maladie comparativement au sorafenib. Cependant, on note que le temps médian avant la progression dans le groupe lenvatinib (8,9 mois) est plus long que la durée du traitement (5,7 mois) alors qu'ils sont identiques dans le groupe sorafenib (3,7 mois). Une toxicité plus importante et une tolérance moindre pourraient expliquer l'arrêt du lenvatinib avant la progression de la maladie. Le taux de réponse tumorale objective est également en faveur du lenvatinib. Des traitements subséquents ont été administrés à 33 % et 39 % des patients qui avaient reçu, respectivement, le lenvatinib et le sorafenib. Chez les personnes qui ont eu un traitement subséquent, 25 % des patients du groupe lenvatinib et 12 % des patients du groupe sorafenib ont reçu du sorafenib. Moins de patients dans le groupe lenvatinib ont pris part à un protocole de recherche clinique à la progression. Les Asiatiques semblent mieux répondre au lenvatinib que les Occidentaux. Selon les experts, cette différence peut s'expliquer par un déséquilibre des niveaux d'AFP, l'étiologie de la maladie et les traitements subséquents.

En ce qui a trait à l'innocuité, le taux d'effets indésirables de tous grades, ajusté par patient-année pour tenir compte du temps d'exposition au traitement, est de 18,9 épisodes dans le groupe lenvatinib comparativement à 19,7 épisodes dans le groupe sorafenib. Pour les effets indésirables de grade 3 ou plus, il est de 3,2 épisodes et 3,3 épisodes par patient-année, respectivement. Rappelons que le devis ouvert peut avoir influé sur le signalement des effets indésirables et ainsi amené à surestimer la

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

tolérance au lenvatinib. Les principaux effets indésirables liés au traitement par le lenvatinib comparativement au sorafenib sont l'hypertension (42 % contre 30 %), la diarrhée (39 % contre 46 %), la diminution de l'appétit (34 % contre 27 %), la perte de poids (31 % contre 22 %), l'érythrodysesthésie palmoplantaire (27 % contre 52 %) et la fatigue (30 % contre 25 %). Le pourcentage de patients qui ont diminué leur dose (37 % contre 38 %) ou cessé le traitement (9 % contre 7 %) en raison d'effets indésirables est comparable dans les deux groupes. Dans le groupe lenvatinib, 11 décès sont liés au traitement alors que 4 le sont dans le groupe sorafenib. Bien que la nature des effets indésirables diffère, la tolérance est jugée similaire entre les traitements.

Les données sur la qualité de vie sont issues des questionnaires *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 items* (EORTC QLQ-30) et *Supplementary hepatocellular carcinoma Module 18 items* (HCC-18) qui sont des outils reconnus et validés. Les questionnaires étaient remplis toutes les quatre semaines. Le taux de réponse aux questionnaires est supérieur à 98 % pour la première année. Les résultats ne montrent pas de différence concernant la qualité de vie globale. Quoique la qualité de vie soit un paramètre d'évaluation subjectif dont les résultats peuvent être influencés par le devis ouvert de l'étude, les deux traitements sont considérés comme comparables sur ce paramètre.

Perspective du clinicien

Au cours de l'évaluation, l'INESSS a reçu une lettre d'un clinicien. Les éléments mentionnés proviennent de cette lettre et des cliniciens consultés par l'INESSS.

Actuellement, les patients atteints d'un CHC non résécable ou métastatique reçoivent du sorafenib en première intention si leur fonction hépatique est préservée et si leur statut de performance le leur permet. Les patients dont la maladie progresse sous sorafenib et dont le niveau de fonctionnement se maintient peuvent recevoir du régorafenib : cela s'applique à 10 à 20 % d'entre eux. Ceux qui présentent un mauvais statut de performance ou une fonction hépatique compromise se voient offrir les meilleurs soins de soutien.

Le lenvatinib constitue une option de traitement intéressante en première intention puisque les données démontrent qu'il est non inférieur au sorafenib pour la survie globale et qu'il procure un meilleur taux de réponse. De plus, ses effets indésirables peuvent être gérés. Il s'agit donc d'une autre option de traitement, en particulier pour les patients intolérants au sorafenib.

Pour les patients dont la maladie progresserait sous lenvatinib, il existe toutefois peu d'options de traitement. Certains cliniciens, y compris l'auteur de la lettre, sont d'avis qu'il serait raisonnable d'envisager le sorafenib si le statut de performance et la fonction hépatique du patient le permettent; le régorafenib pourrait alors être administré en troisième intention. D'autres cliniciens sont d'avis qu'en raison du mécanisme d'action similaire du lenvatinib et du sorafenib et de l'absence de données, il ne serait pas recommandé d'administrer le sorafenib à la suite du lenvatinib; ils privilégieraient plutôt l'usage du régorafenib en deuxième intention. Le choix des traitements subséquents à la suite d'une progression de la maladie sous lenvatinib constitue toutefois un enjeu pour les cliniciens en raison du peu de données disponibles. L'avis de conformité et l'indication de remboursement du régorafenib ne permettent toutefois pas son usage à la suite d'un échec avec le lenvatinib (INESSS 2018). Les protocoles de recherche clinique restent une option de remplacement pour les patients dont la maladie progresse à

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

la suite d'un traitement de première ou de deuxième intention. Par conséquent, la séquence de traitement à privilégier reste à définir chez les patients atteints d'un CHC localement avancé ou métastatique.

Perspective du patient

Pendant l'évaluation du lenvatinib, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patient ou de groupes de patients.

Besoin de santé

Le besoin de santé des patients atteints d'un CHC est élevé. Des traitements mieux tolérés et qui prolongent la survie sont requis. Actuellement, deux traitements sont disponibles, le sorafenib et le régorafenib. Le lenvatinib serait une option de traitement supplémentaire, en première intention du traitement chez les patients qui présentent un bon état de santé ainsi qu'une fonction hépatique non altérée. Cette nouvelle option est particulièrement intéressante pour les patients intolérants au sorafenib, chez qui elle comblerait un besoin de santé.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du lenvatinib est démontrée pour le traitement de première intention du CHC non résécable.

Motifs de la position unanime

- Le lenvatinib est non inférieur au sorafenib quant à la survie globale. La borne de non-infériorité, bien que large, est similaire à celle utilisée dans d'autres études de non-infériorité pour ce type de cancer.
- Un gain de survie sans progression de 3,7 mois en faveur du lenvatinib comparativement au sorafenib est jugé cliniquement significatif.
- Malgré la forte proportion de patients asiatiques dans l'étude et le fait que ceux-ci semblent mieux répondre au traitement avec le lenvatinib que les patients caucasiens, les résultats sur l'ensemble de la population sont retenus. Les différences observées entre les populations occidentales et asiatiques pourraient s'expliquer par un déséquilibre des niveaux d'AFP, l'étiologie de la maladie et les traitements subséquents.
- Bien que les effets indésirables soient de nature différente, le profil d'innocuité du lenvatinib est jugé comparable à celui du sorafenib. Les effets indésirables peuvent être gérés par des diminutions de dose et par des traitements de soutien.
- La qualité de vie des patients qui reçoivent du lenvatinib ne semble pas différente de celle des patients traités au sorafenib.
- Le lenvatinib représente une nouvelle option de traitement de première intention qui pourrait combler un besoin de santé à ce stade de la maladie, particulièrement pour les patients intolérants au sorafenib.

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

Le prix de vente garanti d'une trousse de lenvatinib pour cinq jours de traitement, à une dose quotidienne de 4 mg, 8 mg ou de 12 mg, est respectivement de 162,86 \$, 325,72 \$ et 488,57 \$. Le coût d'un traitement pour 30 jours avec ce médicament varie de 1 955 \$ à 2 932 \$, selon que la dose

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

quotidienne usuelle administrée est de 8 mg ou de 12 mg, respectivement. Il est inférieur à celui du sorafenib (5 522 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental du lenvatinib comparativement au sorafenib pour le traitement en première intention des patients souffrant d'un CHC non résécable. Cette analyse :

- se base sur un modèle de survie cloisonnée à trois états de santé, soit la survie sans progression, la progression de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 10 ans, qui représente un horizon à vie pour la totalité des patients;
- s'appuie sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude REFLECT. Les données de survie sans progression et de survie globale sont extrapolées au moyen d'une distribution paramétrique;
- retient des valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie obtenues au questionnaire *EuroQol Group 5-dimensional (EQ-5D)* tirées de l'étude REFLECT;
- est réalisée selon une perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts d'acquisition des médicaments, de la prise en charge des effets indésirables et de la maladie ainsi que des soins de fin de vie. À ceux-ci s'ajoutent les coûts associés à la perte de productivité.

Sur la base de cette analyse, le lenvatinib est une stratégie [REDACTED] comparativement au sorafenib, c'est-à-dire qu'il est [REDACTED] efficace et [REDACTED] coûteux que son comparateur. Par ailleurs, la probabilité que le ratio soit inférieur ou égal à 50 000 \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné) est de [REDACTED] %. Les analyses de sensibilité déterministes effectuées montrent également que le lenvatinib est une stratégie [REDACTED] par rapport au sorafenib.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Il a toutefois relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du ratio coût-utilité incrémental et il a apporté notamment les modifications suivantes :

- Survie globale : Le modèle pharmacoéconomique du fabricant génère un gain actualisé de survie globale d'environ [REDACTED] mois. L'INESSS ne peut retenir ce gain, car l'étude clinique REFLECT montre que le lenvatinib est non inférieur au sorafenib pour la survie globale. Ainsi, l'INESSS a effectué des modifications qui se traduisent par une absence de gain sur ce paramètre.
- Survie sans progression : L'extrapolation du fabricant repose entièrement sur une distribution paramétrique. L'INESSS est d'avis qu'il est préférable d'accorder plus de poids aux données observées dans l'étude REFLECT. Il utilise ainsi celles provenant des courbes de Kaplan-Meier, lesquelles sont complétées par une extrapolation reposant sur une approche semi-paramétrique pour les données à plus long terme.
- Traitements subséquents : Le fabricant estime qu'une proportion des patients ([REDACTED] %) qui reçoivent le sorafenib en première intention le prendraient à nouveau en deuxième intention. De même, une proportion des patients ([REDACTED] %) qui reçoivent le lenvatinib en première intention recevraient le sorafenib en deuxième intention. Dans ses analyses, l'INESSS suppose plutôt que seul le régorafenib serait administré suivant l'observation d'une progression de la maladie avec le sorafenib, car il est actuellement le seul médicament inscrit aux listes pour cette intention de traitement. De plus, notamment en raison du mécanisme d'action similaire, il a supposé que le sorafenib ne serait pas administré après l'usage du lenvatinib.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant le lenvatinib au sorafenib pour le traitement de première intention des adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire non résécable (INESSS)

Perspective sociétale	Δ AVG	Δ QALY	Δ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DU FABRICANT				
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES ^b				
1. Survie globale	0,00	0,02	- 6 338	Dominant ^a
2. Survie sans progression	0,04	0,04	- 8 315	
3. Traitements subséquents	0,22	0,17	- 16 299	
4. Valeurs d'utilité ^c	0,22	0,18	- 4 339	
5. Horizon temporel ^d	0,18	0,15	- 5 127	
SCÉNARIO DE BASE				
1+2+3	0,00	0,02	- 20 647	Dominant ^{a,e}
BORNE INFÉRIEURE				
1+3	0,00	0,02	- 20 647	Dominant ^a
BORNE SUPÉRIEURE				
1+3+4+5	0,00	0,03	- 13 146	Dominant ^a
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	La probabilité est de : 100 % que le ratio soit \leq à 50 000 \$/QALY gagné.			

Δ AVG : Différence d'années de vie gagnées; Δ Coût : Différence de coût; Δ QALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; MSSS : Système public de soins de santé et de services sociaux; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

a Stratégie qui est plus efficace et moins coûteuse que son comparateur.

b D'autres modifications, de moindre importance, ont été effectuées par rapport au scénario de base du fabricant.

c Les bornes supérieures des intervalles de confiance à 95 % des valeurs d'utilité sont considérées.

d Un horizon temporel de 5 ans est retenu, sur la base que le carcinome hépatocellulaire est un cancer agressif.

e La perspective de l'analyse a un impact faible sur les résultats : le lenvatinib, selon une perspective du MSSS, est dominant par rapport au sorafenib.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, il apparaît que le lenvatinib est une stratégie dominante par rapport au sorafenib, c'est-à-dire qu'il est plus efficace et moins coûteux. Selon les analyses de sensibilité effectuées, ce résultat est robuste.

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

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire visant le remboursement du lenvatinib pour le traitement de première intention des patients souffrant d'un CHC non résécable a été soumise par le fabricant. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Incidence du cancer du foie	0,008 %	s. o.
Pourcentage de CHC	█ %	s. o.
Proportion de CHC non résécables	█ %	s. o.
Proportion de patients avec un stade avancé	█ %	s. o.
Taux de croissance de la population	█ %	s. o.
Nombre de patients admissibles au traitement (3 ans)	█, █ et █	113, 114 et 115 ^a
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Distribution des parts de marché actuelles		
Sorafenib	█ %	100 %
Études cliniques	█ %	s. o.
Parts de marché du lenvatinib (3 ans)	█ %, █ % et █ %	█ %, █ % et █ %
Provenance de ses parts de marché	Sorafenib	Sorafenib
FACTEURS QUI INFLUENT SUR LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Traitements subséquents	Non considérés	Considérés
Coût moyen de traitement par patient		
Lenvatinib	█ \$	21 284 \$
Sorafenib	█ \$	33 040 \$

CHC : Carcinome hépatocellulaire; s. o. Sans objet.

a Ce nombre de patients est estimé par projection à partir des statistiques de facturation de la RAMQ pour le sorafenib, ce dernier remboursé par le biais de la mesure du patient d'exception. Il est supposé que le remboursement du lenvatinib n'augmenterait pas le nombre de patients à traiter.

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de █ patients au cours des trois prochaines années, des économies de █ \$ sont estimées sur le budget de la RAMQ.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Il a toutefois modifié un ensemble de valeurs. Celles présentées ont le plus d'effet sur les résultats :

- Nombre de patients admissibles au traitement : Pour l'estimer, le fabricant utilise une approche épidémiologique. L'INESSS quant à lui l'estime à partir des statistiques de facturation du sorafenib à la RAMQ; ces données proviennent en majorité de la mesure du patient d'exception, car il a été récemment inscrit à la section des médicaments d'exception des listes pour cette indication. De plus, il est supposé que le remboursement du sorafenib n'augmenterait pas le nombre de patients à traiter. L'ensemble de ces modifications diminue les économies estimées.
- Parts de marché : Selon les experts, les parts de marché retenues par le fabricant seraient surestimées. En effet, puisque les cliniciens ont une certaine expérience avec le sorafenib, ce dernier constituant un standard de soins depuis de nombreuses années, le recours au lenvatinib se fera plus graduellement au fil du temps. Cela a pour effet de diminuer les économies estimées.
- Traitements subséquents : L'INESSS estime dans son analyse que le régorafenib serait administré comme traitement subséquent dans le cas d'une progression de la maladie avec le sorafenib. Cette modification augmente les économies estimées.
- Coût moyen de traitement : Le fabricant l'estime à partir de la durée médiane de traitement observée dans l'étude REFLECT. L'INESSS l'évalue plutôt à l'aide des données du temps de traitement provenant de l'analyse pharmacoéconomique. Ce changement augmente les économies engendrées par l'ajout d'une indication de paiement au lenvatinib.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Une limite importante à l'analyse a toutefois été identifiée. Le sorafenib est actuellement remboursé pour les patients avec un statut de performance de 0 à 2 selon l'ECOG. Cette information n'est pas systématiquement colligée par la RAMQ; il est donc impossible, à partir des statistiques de facturation, de stratifier ces patients en fonction de leur ECOG. Considérant que ces données sont utilisées comme proxy pour déterminer le nombre de patients avec un ECOG 0 ou 1 admissibles au lenvatinib, ce nombre serait vraisemblablement surestimé.

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue pour le paiement à Lenvima^{MC} à la Liste des médicaments pour le traitement de première intention des adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire non résécable (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	736 588 \$	1 101 227 \$	1 582 721 \$	3 420 536 \$
Nombre de personnes	45	69	99	183 ^b
IMPACT NET^c				
RAMQ	- 428 845 \$	- 585 223 \$	- 878 092 \$	- 1 892 160 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, économies les plus faibles ^d			- 1 419 048 \$
	Sur 3 ans, économies les plus élevées ^e			- 2 365 273 \$

- a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Le total est fondé sur l'hypothèse selon laquelle certains patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.
c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction des prises de parts de marché de 25 % du lenvatinib (30 %, 38 % et 53 %).
e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation des prises de parts de marché de 25 % du lenvatinib (50 %, 63 % et 88 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des économies d'environ 1,9 M\$ seraient générées sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue pour le paiement au lenvatinib. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 183 patients seraient traités au cours de ces années.

Délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'ajouter une indication reconnue à Lenvima^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de première intention du CHC non résécable, si certaines conditions sont respectées.

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

Motifs de la position unanime

- Le lenvatinib est non inférieur au sorafenib quant à la survie globale. De plus, la survie sans progression, le temps avant la progression et la réponse tumorale objective sont en faveur du lenvatinib.
- Bien que de nature différente, le profil d'innocuité du lenvatinib est jugé comparable à celui

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

du sorafenib.

- La qualité de vie des patients qui reçoivent du lenvatinib ne semble pas différente de celle des patients à qui on administre du sorafenib.
- Le lenvatinib représente une nouvelle option thérapeutique qui pourrait combler un besoin de santé à ce stade de la maladie.
- Le lenvatinib est une stratégie efficiente comparativement au sorafenib.
- Des économies d'environ 1,9 M\$ pourraient être engendrées sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'ajout de cette indication de paiement.
- Bien que l'ajout de l'indication engendrerait des économies, et même si le lenvatinib a été jugé efficient par rapport au sorafenib, une recommandation conditionnelle à une atténuation du fardeau économique est de mise puisque le sorafenib n'avait pas été jugé efficient comparativement aux meilleurs soins de soutien ([INESSS 2008](#)).

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de Lenvima^{MC} pour le traitement de première intention du CHC non résecable constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation est encadrée par une indication reconnue qui favorise un usage approprié et si le fabricant participe à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Nexavar^{MC}

Advenant une entente d'inscription pour Lenvima^{MC}, l'indication reconnue pour le paiement du sorafenib devrait être harmonisée pour prévenir l'usage du lenvatinib à la suite d'un échec du traitement au sorafenib en raison de l'absence de données probantes et de la similitude de leur mécanisme d'action. L'indication reconnue pour le paiement du sorafenib deviendrait la suivante :

- ◆ pour le traitement du carcinome hépatocellulaire de stade avancé chez les personnes :
 - dont la maladie a progressé suivant une chirurgie ou une thérapie locorégionale, à moins de ne pas y être admissible;
et
 - dont la fonction hépatique est préservée, correspondant au stade Child-Pugh A;
et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie confirmée par imagerie.

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

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Block T, Mehta AS, London WT, et coll.** Hepatocellular carcinoma of the liver. *Cancer Biomark* 2010;9(1-6):375-83.
- **Cainap C, Qin S, Huang WT, et coll.** Linifanib versus Sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2015;33(2):172-9.
- **Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et coll.** Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10(1):25-34.
- **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer:** Statistiques canadiennes sur le cancer, 2017. In.: Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer; 2017.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Nexavar^{MC} – Carcinome hépatocellulaire avancé. Québec, Qc : INESSS; 2008. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/index.php?id=72&DemandePluginController%5Buid%5D=732&DemandePluginContro>
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Stivarga^{MC} – Carcinome hépatocellulaire avancé. Québec, Qc : INESSS; 2018. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Septembre_2018/Stivarga_2018_08.pdf
- **Johnson PJ, Qin S, Park JW, et coll.** Brivanib versus sorafenib as first-line therapy in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma: results from the randomized phase III BRISK-FL study. *J Clin Oncol*;31(28):3517-24.
- **Kudo M, Finn RS, Qin S, et coll.** Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391(10126):1163-73.
- **Lencioni R, Llovet JM.** Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010;30(1):52-60.
- **Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et coll.** Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359(4):378-90.
- **Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, et coll.** Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16018.

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

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).