



Programme commun d'évaluation des médicaments — Sommaire

Septembre 2017

Médicament	évérolimus (Afinitor) (comprimés)
Indication	Le traitement de l'astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (ASCG) associé à la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB), avec croissance de la tumeur sur la foi de mesures sérielles, chez le patient qui n'est pas admissible à la résection chirurgicale et chez qui l'intervention chirurgicale n'est pas requise dans l'immédiat.
Demande d'inscription	Conformément à l'indication
Fabricant(s)	Novartis Pharma Canada

L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) a préparé le présent rapport d'examen. Outre des membres du personnel de l'ACMTS, l'équipe d'examen comprend un clinicien expert en pédiatrie qui a offert conseils et observations sur l'exécution de l'examen et l'interprétation des constatations.

Par l'entremise de son Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), l'ACMTS procède à l'examen de premières ou nouvelles présentations de médicaments et de demandes de conseils, et formule des recommandations relatives à la liste des médicaments assurés à l'intention de tous les régimes d'assurance médicaments publics fédéraux, provinciaux et territoriaux, hormis celui du Québec.

Les rapports à l'origine de ce sommaire renferment des examens cliniques et pharmacoéconomiques d'un médicament, fondés sur des données probantes retrouvées dans de la documentation publiée ou non publiée, dont des présentations de fabricants, des recherches documentaires systématiques et des présentations de groupes de patients. En vertu du [Point sur le PCEM – numéro 87](#), les fabricants peuvent demander que l'information confidentielle soit caviardée dans les rapports d'examen clinique et pharmacoéconomique du PCEM.

L'information présentée dans le présent sommaire et les rapports connexes a pour but d'éclairer la prise de décisions des patients, des professionnels de la santé, des dirigeants de systèmes de santé, des décideurs et des responsables de politiques du secteur de la santé au Canada afin d'améliorer la qualité des services de santé. Cette information ne saurait tenir lieu du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, du jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions, ni de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin. Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu à la date de parution, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'ACMTS ne saurait être tenue responsable de la qualité, l'actualité, le bienfondé, l'exactitude ou le caractère raisonnable de tout énoncé, renseignement ou conclusion figurant dans la documentation de référence. Elle ne saurait être tenue responsable des erreurs ou omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information contenue ou sous-entendue dans le présent sommaire, les rapports desquels il est tiré, ou la documentation de source.

Ce document est destiné à un usage dans le contexte du système de santé canadien. Les autres systèmes de soins de santé sont différents; les problèmes ou les renseignements relatifs au sujet faisant l'objet de ce document peuvent varier dans d'autres instances administratives; tout usage (ou mésusage) de ce document en dehors du Canada se fait au propre risque de l'utilisateur. Les modalités d'utilisation et toute question ou cas de toute nature résultant du contenu ou de l'utilisation (malveillante ou non) de ce document seront régies par et interprétées selon les lois de la province de l'Ontario et les lois canadiennes applicables. Tout litige découlant des présentes modalités sera tranché exclusivement par une cour relevant de la compétence de la province de l'Ontario.

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu final de ce document. Les énoncés et conclusions qui y apparaissent reflètent l'opinion de l'ACMTS, et non celle de ses comités consultatifs et examinateurs. Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés dans le présent sommaire ou les rapports connexes ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du Canada. La production de ce document a été rendue possible grâce à l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon.

Vous pouvez utiliser, télécharger ou imprimer ce document à des fins personnelles non commerciales ou à des fins de recherche et d'étude privées uniquement, pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS soit dûment mentionnée. Il vous est autrement interdit de copier, de reproduire, de modifier, de traduire, de télécharger, d'enregistrer électroniquement, de publier à nouveau ou de redistribuer tout contenu de ce document de quelque façon ou par quelque moyen que ce soit, sans avoir obtenu le consentement écrit exprès de l'ACMTS.

Pour toute demande concernant cet avis ou toute autre question de nature légale relative aux services de l'ACMTS, veuillez communiquer avec la vice-présidence des services généraux de l'ACMTS à corporateservices@cadth.ca.

SOMMAIRE

Au moment de la demande d'examen de l'évérolimus adressée au Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), l'indication du médicament selon l'avis de conformité avec conditions délivré par Santé Canada était le traitement du patient de trois ans ou plus présentant un astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (ASCG) associé à la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB), avec croissance de la tumeur sur la foi de mesures sérielles, qui n'est pas admissible à la résection chirurgicale et pour qui l'intervention chirurgicale n'est pas requise dans l'immédiat. L'avis de conformité se fonde sur les données provenant de la seule étude 2485.

Toutefois, le fabricant lorsqu'il a pris connaissance de la version préliminaire des examens clinique et pharmacoéconomique, a informé le PCEM que la monographie de l'évérolimus a été modifiée en date du 3 novembre 2014 et qu'à la suite de cette modification, l'indication de l'âge du patient (trois ans ou plus) a été supprimée. Le fabricant précise que la révision de la monographie se fonde sur la prise en compte des données de l'étude EXIST-1 conformément à la condition qui accompagne l'avis de conformité initial. Étant donné que le PCEM dans son examen a tenu compte de ces données, la révision de l'indication ne change en rien les résultats ou la conclusion de cet examen.

À noter :

- L'indication révisée est également applicable à Afinitor Disperz (comprimés d'évérolimus pour suspension orale), médicament qui ne fait pas l'objet de la demande d'examen adressée au PCEM; l'examen méthodique du PCEM ne couvre donc pas ce médicament.
- Même si la limite d'âge ne paraît plus dans l'indication, la monographie révisée souligne « qu'Afinitor et Afinitor Disperz n'ont pas été étudiés chez des enfants de moins d'un an atteints d'un ASCG et que leur usage n'est pas recommandé dans ce groupe d'âge. Les données sur l'efficacité et l'innocuité d'Afinitor chez les patients âgés d'un à trois ans sont limitées¹. »

Introduction

La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB), maladie génétique de transmission autosomique dominante, doit son origine en général à une mutation du gène TSC1 codant la protéine hamartine ou du gène TSC2 codant la protéine tubérine², et peut toucher n'importe quel groupe racial ou ethnique³. La mutation en cause, héréditaire ou spontanée⁴, provoque un déficit en TSC1 ou en TSC2. Le cas échéant, l'inhibition du complexe *mammalian Target Of Rapamycin 1* (mTOR1) est désactivée, le complexe devenant en activation permanente ce qui provoque une prolifération cellulaire incontrôlée menant aux tumeurs caractéristiques, principalement des hamartomes, disséminées un peu partout dans l'organisme. La maladie frappe une naissance vivante sur 6 000, et l'on compte près d'un million de personnes atteintes de la maladie. Les manifestations de la STB varient considérablement d'un malade à un autre², quoique la triade de Vogt soit révélatrice de la présence de la maladie : angiofibromes faciaux, déficience intellectuelle et épilepsie incurable. Notons toutefois que moins de 40 % des cas présentent les trois signes de la triade³.

Les ASCG sont des tumeurs bénignes à croissance lente associées à la STB. Comme l'ASCG est formé de lignées différentes, il est plus approprié de parler de tumeur sous-épendymaire à cellules géantes (TSCG) que d'astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes. De 6 % à 9 % des patients atteints de STB sont

affligés de TSCG symptomatiques, et les symptômes se manifestent habituellement de l'âge de 10 à 30 ans⁵. En règle générale, les tumeurs apparaissent dans la région périventriculaire; l'une des complications majeures est l'hydrocéphalie lorsqu'un ou plusieurs ventricules s'obstruent. Elles peuvent également entraîner des crises épileptiques, une perte de vision, de la fatigue, la dépression et la perte d'appétit.

Les traitements médicaux modificateurs de la maladie sont limités dans la prise en charge de la STB et des ASCG en particulier. Depuis toujours, la chirurgie est l'intervention qui a l'impact le plus spectaculaire sur la maladie. L'on y a recours pour réduire la gravité des crises épileptiques, par exemple. L'intervention chirurgicale ne s'arrête pas forcément à la résection de la tumeur, elle peut inclure la mise en place de dérivations qui faciliteront l'écoulement du liquide céphalorachidien. Le traitement médical englobe également des médicaments utilisés dans la prise en charge de complications des ASCG, tels des antiépileptiques pour maîtriser les crises épileptiques⁵.

L'évérolimus est un inhibiteur du sous-type 1 du complexe *mammalian Target Of Rapamycin* (mTOR). Ce complexe joue un rôle important dans la régulation de la croissance, de la prolifération et de la survie cellulaires. TSC1 et TSC2 sont des gènes suppresseurs de tumeurs qui régulent la voie de signalisation mTOR1. La désactivation de TSC1 ou de TSC2 provoque l'élévation du taux de la protéine Rheb-GTP qui stimule l'activité du complexe mTOR1, ce qui conduit à la formation des hamartomes caractéristiques de la STB.

L'évérolimus est indiqué dans le traitement de l'ASCG associé à la STB, avec croissance de la tumeur sur la foi de mesures sérielles, chez le patient qui n'est pas admissible à la résection chirurgicale et chez qui l'intervention chirurgicale immédiate n'est pas requise. Dans cette indication, la détermination de la dose et l'adaptation posologique sont individualisées en fonction de la surface corporelle en mètres carrés (m²) et modulées dans le cadre du suivi thérapeutique de la pharmacothérapie. La dose journalière initiale recommandée dans tous les cas est de 4,5 mg/m².

Indication à l'étude
Le traitement de l'astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (ASCG) associé à la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB), avec croissance de la tumeur sur la foi de mesures sérielles, chez le patient qui n'est pas admissible à la résection chirurgicale et pour qui l'intervention chirurgicale immédiate n'est pas requise.
Critères d'inscription demandés par le promoteur
Conformément à l'indication

Le présent sommaire reprend l'essentiel de l'examen méthodique effectué pour évaluer les effets bénéfiques et les effets néfastes de l'évérolimus dans le traitement de l'ASCG associé à la STB, avec croissance de la tumeur sur la foi de mesures sérielles, chez le patient de trois ans ou plus inadmissible à la résection chirurgicale pour qui l'intervention chirurgicale immédiate n'est pas requise.

Résultats et interprétation

Études retenues

Deux études, EXIST-1 et l'étude 2485, satisfont les critères d'inclusion déterminés pour les besoins de l'examen méthodique. Essai clinique comparatif et randomisé (ECR) de phase 3, EXIST-1 est une étude pivot à double insu, dont les 117 participants sont répartis au hasard selon un rapport de 2:1 dans deux

groupes d'intervention : l'évérolimus et le placebo. La période de traitement à double insu s'étire sur six mois, puis l'essai, toujours en cours, se prolonge en mode ouvert durant quatre ans. L'essai clinique multinational se déroule au Canada entre autres et il est parrainé par le fabricant de l'évérolimus. La proportion de patients manifestant une réponse tumorale avérée (réduction de 50 % du volume des ASCG à l'étude) sans qu'il y ait aggravation d'autres ASCG, apparition de nouvelles lésions d'un centimètre de diamètre à tout le moins ou d'hydrocéphalie, ou d'aggravation de l'hydrocéphalie déjà présente. Les principaux paramètres d'intérêt secondaire sont la variation de la fréquence des crises épileptiques en 24 heures, le délai d'évolution des ASCG et le taux de réponse sous l'angle des lésions cutanées. L'étude 2485 est un essai clinique pivot de phase 2 comptant un seul groupe d'intervention (N = 28) qui se déroule en deux temps : une phase initiale de traitement de six mois et une phase de prolongation où les patients sont suivis pendant cinq ans. L'étude unicentrique est menée dans un hôpital aux États-Unis et parrainée par le fabricant de l'évérolimus. Le principal paramètre d'intérêt dans l'étude est la variation du volume des ASCG primaires en six mois de traitement par rapport au volume de référence. Les paramètres d'intérêt secondaire sont la variation de la qualité de vie selon l'échelle Quality of Life in Childhood Epilepsy (QOLCE), l'état neuropsychologique, la fonction cognitive et l'innocuité.

Les principaux risques de biais relèvent notamment de l'absence de groupe témoin dans l'étude 2485, ce qui limite la possibilité de tirer des conclusions de cet essai clinique, et du fait que l'essai EXIST-1 n'a pas la puissance suffisante pour évaluer des paramètres cliniques comme la nécessité de la neurochirurgie ou les épisodes d'hydrocéphalie. En outre, les caractéristiques des participants au début de cette étude ne sont pas homogènes – particulièrement en ce qui a trait au volume tumoral et à la fréquence des crises épileptiques –, ce qui peut avoir fait pencher les résultats pour ou contre l'évérolimus.

Effacité

Aucun décès ne survient durant la phase de six mois à double insu de l'étude EXIST-1. [REDACTED]. Selon toute apparence, il n'y a pas d'épisodes d'hydrocéphalie aiguë dans le groupe de l'évérolimus ni dans le groupe du placebo de l'étude EXIST-1, non plus que dans le seul groupe de l'évérolimus de l'étude 2485. Aucun patient de l'étude EXIST-1 n'a nécessité d'intervention neurochirurgicale, tandis que l'étude 2485 ne dit rien à ce sujet. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre l'évérolimus et le placebo quant à la variation de la fréquence quotidienne des crises épileptiques (différence médiane de 0,00; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,00 à 0,00; $P = 0,2004$). L'étude 2485 mentionne que l'évérolimus amène une réduction statistiquement significative de la fréquence quotidienne des crises épileptiques par rapport à la valeur initiale (réduction médiane des crises quotidiennes de 0,99; $P = 0,022$). L'essai clinique EXIST-1 n'examine pas la qualité de vie, mais l'étude 2485 constate une amélioration statistiquement significative en six mois sous l'angle de l'échelle QOLCE (variation moyenne par les moindres carrés de 3,47 [IC à 95 % de 0,19 à 6,74] par rapport à la valeur initiale). Cependant, l'interprétation de cette constatation est difficile en raison de l'absence de groupe témoin et d'écart minimal d'importance clinique établi.

La meilleure réponse tumorale constitue le principal critère d'efficacité dans l'étude EXIST-1. À la semaine 24, 35 % des participants du groupe de l'évérolimus présentent une réponse tumorale, alors qu'aucun des participants du groupe du placebo ne répond à l'intervention; la différence de taux de réponse est de 35 % (IC à 95 % de 15 à 52; $P < 0,0001$). L'étude 2485 n'évalue pas la meilleure réponse tumorale. Dans l'étude EXIST-1, la différence de variation moyenne par les moindres carrés du volume total des ASCG, par rapport au volume initial, entre l'évérolimus et le placebo est de $-0,88 \text{ cm}^3$ (IC à 95 % de $-1,24$ à $-0,52$; $P < 0,0001$). Donc, l'évérolimus produit une diminution du volume total des ASCG

comparativement au placebo. La variation du volume total des ASCG est le principal paramètre d'intérêt de l'étude 2485, mais il n'y a pas de comparaison entre des interventions dans cette étude. La réduction médiane du volume des ASCG par rapport à la valeur initiale est de 0,83 cm³ (IC à 95 % de 0,5 à 1,2).

L'étude EXIST-1 examine le délai d'évolution des ASCG, et elle constate qu'en 24 semaines, les tumeurs n'évoluent pas chez les patients traités par l'évérolimus, alors qu'elles évoluent chez 15 % des patients prenant le placebo. La signification statistique de ce résultat n'a pu être établie, car la procédure d'analyse hiérarchique a pris fin avant de s'appliquer à ce paramètre. L'étude ne mentionne pas la proportion de patients avec de nouvelles lésions ni les constats neuropsychologiques en raison de problèmes dans l'évaluation et d'irrégularités dans la notation.

Effets néfastes

Dans l'étude EXIST-1, 96 % des patients traités par l'évérolimus et 90 % des patients prenant le placebo subissent un incident indésirable. Les incidents indésirables les plus fréquents (évérolimus contre placebo) sont l'aphte buccal (32 % contre 5 %) et la stomatite (31 % contre 21 %). Dans l'étude 2485, tous les participants (100 %) éprouvent un incident indésirable.

Dans l'étude EXIST-1, 19 % des patients traités par l'évérolimus et 8 % des patients prenant le placebo subissent un incident indésirable grave. Les convulsions (4 % du groupe évérolimus contre 5 % du groupe placebo) et la pyrexie (4 % du groupe évérolimus et 0 % du groupe placebo) sont les incidents indésirables graves les plus fréquents. [REDACTED]

Il n'y a pas d'abandons pour cause d'effets indésirables dans ni l'une ni l'autre des études. L'infection (72 % des patients traités par l'évérolimus contre 67 % des patients prenant le placebo) et la hausse du cholestérol total (87 % des participants traités par l'évérolimus contre 49 % des participants prenant le placebo) comptent parmi les effets néfastes notables. [REDACTED]

Conclusion

L'examen méthodique couvre un ECR à double insu et une étude à bras unique. L'essai clinique EXIST-1 répartit ses 117 participants affligés d'ASCG au hasard selon un rapport de 2:1 dans les groupes de l'évérolimus et du placebo en vue d'un traitement de six mois à double insu. L'étude 2485 compte 28 participants et se déroule dans un centre aux États-Unis. Aucun décès ne survient pendant l'étude EXIST-1 et [REDACTED], et aucun participant des deux études n'a nécessité d'intervention neurochirurgicale ni n'a connu d'épisodes d'hydrocéphalie aiguë. Par comparaison avec le placebo, l'évérolimus ne diminue pas l'incidence et la gravité des crises épileptiques, complications majeures des ASCG. Notons toutefois que l'interprétation des principales constatations cliniques est difficile en raison du petit échantillon et de la brièveté de l'étude qui, par ailleurs, n'examine pas la qualité de vie. L'évérolimus se révèle statistiquement supérieur au placebo sous l'angle de la proportion de patients présentant une réponse tumorale, principal paramètre d'intérêt de l'étude EXIST-1. Cette étude n'a pas la puissance suffisante pour détecter des différences entre l'évérolimus et le placebo du point de vue des effets néfastes, [REDACTED]

SOMMAIRE DU PCEM SUR AFINITOR

TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS

Paramètres	EXIST-1		Étude 2485
	Évérolimus N = 78	Placébo N = 39	Évérolimus N = 28
Mortalité			
Décès, n, N (%)	0	0	
Épisodes d'hydrocéphalie aiguë			
Patients à la semaine 24, n (%)	0 ^a	0 ^a	0
Patients nécessitant neurochirurgie			
n (%)	0	0	PI
Fréquence des crises épileptiques en 24 h			
Moyenne initiale (ÉT)	3,41 (8,36)	5,58 (14,98)	6,30 (7,880)
Variation à la semaine 24/DORP	-1,24 (6,12)	-0,24 (5,70)	-2,65 (6,089) N = 16
Médiane	0,00	0,00	-0,99
IC à 95 % de la médiane	[0,00 à 0,00]	[0,00 à 0,00]	
Écart			[-17,0 à 10,8]
Valeur P	P = 0,2004 ^b		P = 0,022 ^c
Symptômes : SSQ			
Variation moyenne du score global à la semaine 24 (ÉT)	3,1 (1,1) N = 22	3,0 (1,1) N = 10	PÉ
Médiane	3,2	3,1	
Réponse tumorale			
Réponse à la semaine 24, n (%)	27 (35)	0	PÉ
Différence de taux de réponse [IC à 95 %]	34,6 (15,1 à 52,4), P < 0,0001 ^d		PÉ
Abandons			
Total, N (%)	2 (3)	8 (21)	28 (100)
Incidents indésirables graves			
n, N (%)	15 (19)	3 (8)	9 (32)
ACEI			
n, N (%)	0	0	0
Effets néfastes notables			
Infection	56 (72)	26 (67)	28 (100)
Hausse du cholestérol total			
Cytopénie			
• Baisse du nombre de neutrophiles			
• Neutropénie			
Protéinurie	PI	PI	4 (14)

ACEI = abandons pour cause d'effets indésirables; AEIE = antiépileptique inducteur enzymatique; ANCOVA = analyse de la covariance; ASCG = astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes; DORP = dernière observation reportée prospectivement; ÉT = écart type; IC = intervalle de confiance; PCEM = Programme commun d'évaluation des médicaments; PÉ = pas évalué; PI = pas indiqué; SSQ = seizure severity questionnaire.

^aSelon l'examen des données individuelles par le PCEM.

^bValeur P obtenue par ANCOVA avec classement (test unilatéral) où la fréquence des crises initiale est la covariable, stratifiée selon l'utilisation d'un AEIE au moment de la randomisation (AEIE comparativement à pas d'AEIE).

^cValeur P obtenue par un test de signe.

^dValeur P obtenue par les tests unilatéraux d'association de Cochran–Mantel–Haenszel, stratifiés selon le facteur de stratification prévu au protocole (AEIE comparativement à pas d'AEIE).

Sources : rapport d'étude clinique EXIST-1⁶ et étude 2485⁷