



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

ÉVÉROLIMUS

(Afinitor — Novartis Pharmaceuticals Canada)

Indication : angiomyolipome du rein associé à la sclérose tubéreuse de Bourneville

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande de ne pas inscrire l'évérolimus sur la liste des médicaments assurés.

Motif de la recommandation :

Un essai clinique comparatif, randomisé (ECR) et à double insu démontre que l'évérolimus réduit la taille des angiomyolipomes (AML) chez 42 % des patients traités. Toutefois, rien de probant n'établit de corrélation certaine entre la diminution de la taille de l'AML et la diminution des complications hémorragiques, l'évitement de la chirurgie ou le maintien de la fonction rénale à long terme.

À souligner :

Le CCEM a examiné la question de savoir si l'évérolimus pourrait être une option à recommander pour certains patients, notamment ceux dont l'AML croit et pour qui la chirurgie est impensable; toutefois, rien de probant ne vient appuyer une telle recommandation.

Contexte :

La présentation de médicament examinée ici porte sur l'évérolimus dans le traitement de l'AML du rein associé à la sclérose tubéreuse de Bourneville chez l'adulte de 18 ans ou plus qui ne nécessite pas d'intervention chirurgicale immédiate. Santé Canada a émis un avis de conformité avec conditions pour le médicament dans cette indication. L'évérolimus est offert en comprimés de 2,5 mg, de 5 mg et de 10 mg. La posologie recommandée dans cette indication selon la monographie est de 10 mg une fois par jour. La monographie précise que la durée de traitement optimale est indéterminée.

Synthèse des constatations du CCEM :

Le Comité a examiné l'information suivante préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) — un examen méthodique d'ECR portant l'évérolimus, l'examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats cliniques et des questions d'importance à leurs yeux.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM — le 17 juillet 2013; réexamen du CCEM — le 18 septembre 2013

Avis de recommandation finale du CCEM — le 25 septembre 2013

© ACMTS, 2013

Page 1 sur 5

SR0315

Observations des patients

Voici le résumé des observations transmises par le groupe de patients en réponse à la demande de rétroaction du PCEM :

- Les symptômes de la sclérose tubéreuse de Bourneville sont multiples; notons des crises épileptiques, des anomalies rénales, des symptômes cutanés, des problèmes de communication et de nature sociale, des troubles de l'humeur, des problèmes comportementaux, des problèmes d'apprentissage, la déficience intellectuelle, le retard de croissance et des tumeurs au cerveau, au cœur, aux poumons, de l'œil, au rein, au foie, au visage ou de la peau.
- La maladie a des répercussions sur toute la famille du malade et, dans bien des cas, plus d'un membre de la famille en est atteint. Certains malades choisissent de ne pas avoir d'enfants pour ne pas risquer de transmettre la maladie.
- Les options thérapeutiques offertes sont utiles dans la prise en charge symptomatique, mais aucune ne s'attaque à la cause de la maladie. Les patients et leur famille sont néanmoins conscients des bienfaits des interventions chirurgicales et des médicaments offerts, même s'ils entraînent des effets indésirables et qu'ils ne stoppent pas l'évolution de la maladie. Or, ils souhaiteraient avoir à leur disposition un traitement qui mettrait un terme à l'AML récurrent ou qui empêcherait les lésions organiques, dont l'effet bénéfique serait de grande ampleur et durable et qui ne provoquerait pas d'effets indésirables graves. Certains patients du groupe ont été traités par l'évérolimus et, pour beaucoup en raison d'une expérience positive, le groupe estime que ce médicament représente le traitement tant attendu.

Essais cliniques

L'examen méthodique du PCEM couvre un ECR à double insu, EXIST-2, dont les 118 participants sont randomisés selon un rapport de deux pour un dans les groupes de l'évérolimus à la dose de 10 mg par jour et du placebo. Le traitement se poursuit jusqu'à que l'AML progresse. Le traitement par l'évérolimus dure en moyenne 45 semaines et celui par le placebo 40 semaines.

Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé les critères d'évaluation au préalable dans le protocole de son étude méthodique. Du lot, le Comité a examiné les critères que voici :

- Réponse objective — déterminée en fonction des critères ci-dessous :
 - réduction du volume de l'AML d'au moins 50 % par rapport à la taille initiale;
 - pas de nouvel AML $\geq 1,0$ cm de diamètre le plus long;
 - pas de hausse de volume du rein > 20 % du plus petit volume mesuré chez le patient;
 - pas de saignement lié à l'AML \geq au niveau 2.
- Évolution de l'AML — déterminée selon l'un des critères ci-dessous :
 - augmentation d'au moins 25 % du volume de l'AML par rapport au plus petit volume mesuré chez le patient pendant l'essai, qui porte le volume à une valeur supérieure à celle du volume initial;
 - apparition d'un nouvel AML $\geq 1,0$ cm sur le diamètre le plus long;
 - augmentation d'au moins 20 % du volume d'un rein, qui porte ce volume à une valeur supérieure à la valeur initiale du volume du plus petit rein;
 - saignement lié à l'AML \geq niveau 2.
- Fonction rénale — évaluée selon le débit de filtration glomérulaire le plus bas depuis le début de l'essai.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM — le 17 juillet 2013; réexamen du CCEM — le 18 septembre 2013

Avis de recommandation finale du CCEM — le 25 septembre 2013

© ACMTS, 2013

Page 2 sur 5

- Les effets indésirables graves, les effets indésirables dans l'ensemble et les abandons pour cause d'effets indésirables.

La réponse objective constitue le principal critère de jugement de l'efficacité de l'essai EXIST-2.

Résultats

Efficacité

- Les patients traités par l'évérolimus étaient plus nombreux, dans une proportion statistiquement significative, à manifester une réponse objective que les patients du groupe du placebo (42 % contre 0 %; $P < 0,0001$).
- Sous l'angle du délai de progression de l'AML, l'évérolimus se révèle supérieur au placebo (rapport de risques immédiats de 0,08; intervalle de confiance à 95 % de 0,02 à 0,37; $P < 0,0001$). Le délai médian de progression était de 11,4 mois dans le groupe du placebo; on n'a pu le mesurer dans l'autre groupe.
- L'évérolimus a mené à une diminution du volume moyen de l'AML (\pm écart type) plus grande ($-82 \pm 110,6 \text{ cm}^3$) que ne l'a fait le placebo ($9,2 \pm 38,1 \text{ cm}^3$).
- La proportion de patients dont le débit de filtration glomérulaire a baissé en deçà de 30 ml/min était de 3 % dans le groupe de l'évérolimus et de 8 % dans le groupe du placebo, mais l'écart n'était pas statistiquement significatif.

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- La proportion de patients qui ont subi un effet indésirable grave était de 19 % dans le groupe de l'évérolimus et de 18 % dans le groupe du placebo.
- Les abandons pour cause d'effets indésirables furent proportionnellement moins nombreux dans le groupe de l'évérolimus (3 %) que dans le groupe du placebo (10 %).
- Tous les patients du groupe de l'évérolimus et 97 % des patients du groupe du placebo ont éprouvé un effet indésirable à tout le moins. Les effets indésirables plus fréquents dans le groupe de l'évérolimus que dans le groupe du placebo furent la stomatite, l'acné et l'hypercholestérolémie.

Cout et rentabilité

L'analyse coûts-conséquences du fabricant a comparé l'évérolimus à la dose de 10 mg par jour et les options de prise en charge actuelles (attente sous surveillance, embolisation, néphrectomie partielle ou totale), sous l'angle des coûts et des conséquences, dans le traitement de l'adulte atteint d'AML du rein associé à la sclérose tubéreuse de Bourneville qui ne nécessite pas d'intervention chirurgicale dans l'immédiat. Le choix de l'analyse coûts-conséquences s'explique par l'absence de données sur la qualité de vie dans l'essai clinique pivot EXIST-2 et par l'absence de données cliniques sur les comparateurs pertinents. L'analyse adopte le point de vue du système de santé public et s'inscrit dans un horizon temporel d'un an.

Selon l'analyse du fabricant, le coût supplémentaire du traitement par l'évérolimus, par rapport aux soins usuels, va de 40 254 \$ à 59 901 \$ par an. Toutefois, plusieurs lacunes de l'analyse du fabricant teintent d'une grande incertitude son évaluation économique :

- Les comparateurs les plus appropriés en vue de l'analyse pharmacoéconomique restent à déterminer. L'attente vigilante (surveillance active) peut être un comparateur approprié de

l'évérolimus, mais il faudrait alors procéder à une analyse cout-efficacité. En l'absence d'une telle analyse, la rentabilité de l'évérolimus demeure une inconnue.

- L'horizon d'un an se révèle mal choisi, car la sclérose tubéreuse de Bourneville est une maladie chronique. Il est fort probable que le traitement par l'évérolimus le cas échéant se poursuive longtemps, et que les couts du traitement soient considérables; à l'opposé, le cout des traitements usuels (embolisation et chirurgie) ne constitue pas un cumul de couts, c'est un cout fixe ponctuel selon un nombre fixe d'interventions. Sans compter que le patient qui ne répond pas à l'évérolimus devra subir une embolisation ou une intervention chirurgicale. Par conséquent, la modélisation en vertu d'un bref horizon temporel a le désavantage de sous-estimer grandement le cout du traitement par l'évérolimus.
- Il est impossible d'effectuer une analyse cout-efficacité en raison de l'absence de données probantes à l'appui d'une corrélation entre la diminution de la taille des tumeurs chez le patient traité par l'évérolimus et des paramètres d'importance clinique comme le saignement, la fonction rénale et la qualité de vie.

Il s'ensuit qu'une grande incertitude règne quant au cout supplémentaire du traitement par l'évérolimus comparativement au traitement usuel. En revanche, ce qui est certain, c'est que le traitement est onéreux, car il revient à 186 \$ par jour ou à 67 890 \$ par an.

Autres sujets de discussion

Le CCEM note ce qui suit :

- L'évérolimus n'est pas indiqué dans le traitement de l'AML du rein associé à la sclérose tubéreuse de Bourneville chez le patient de moins de 18 ans.
- L'essai clinique EXIST-2 n'a pas évalué l'effet de l'évérolimus sur la fréquence ou l'intensité de la douleur.
- Le nombre de patients traités par un antiépileptique dans l'essai EXIST-2 est inférieur au nombre de patients traités par un antiépileptique dans la pratique clinique courante.
- La réponse objective, telle qu'elle est établie dans l'essai clinique EXIST-2, ne représente pas un critère de substitution validé des paramètres cliniques les plus importants chez le patient atteint de l'AML du rein associé à la sclérose tubéreuse de Bourneville, soit l'hémorragie, la fonction rénale et la douleur. Bien que les cliniciens estiment que l'augmentation de la taille de l'AML s'accompagne d'une augmentation du risque de complications, rien dans la littérature publiée ne vient corroborer qu'une réduction subséquente de la taille de l'AML se traduit par une réduction des complications hémorragiques, l'évitement de la chirurgie ou le maintien de la fonction rénale à long terme.
- Le moment optimal d'instauration du traitement par l'évérolimus reste à déterminer. Le CCEM fait remarquer qu'il est courant qu'aucune intervention médicale ne soit prescrite pour un AML de moins de 4 cm pour autant qu'il soit asymptomatique. Il en va de même dans bien des cas où l'AML est de plus de 4 cm, quoique les cliniciens surveillent de plus près l'AML de cette taille au moyen de l'imagerie diagnostique. L'intervention (une opération, par exemple) est plus probable lorsque l'AML de plus de 4 cm occasionne un saignement actif ou en cas de suspicion de malignité.
- Les données actuelles ne permettent pas de déterminer s'il y a lieu d'interrompre ou de poursuivre le traitement par l'évérolimus lorsque la taille de l'AML diminue en deçà d'un seuil particulier.
- Dans l'essai clinique EXIST-2, des patients du groupe de l'évérolimus ont présenté des saignements à d'autres sites que l'AML.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM — le 17 juillet 2013; réexamen du CCEM — le 18 septembre 2013

Avis de recommandation finale du CCEM — le 25 septembre 2013

© ACMTS, 2013

Page 4 sur 5

Lacunes de la recherche :

Le CCEM note l'absence de données probantes sur :

- L'effet de l'évérolimus sur des paramètres d'importance clinique comme la réduction des complications hémorragiques, l'évitement de la chirurgie ou le maintien de la fonction rénale à long terme.
- La durée de traitement optimale et l'effet du traitement intermittent chez le patient qui répond à l'évérolimus.
- La réponse au traitement par l'évérolimus des cas d'AML réfractaires.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} Robert Peterson (président), Lindsay Nicolle (vice-présidente), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, John Hawboldt, Peter Jamieson, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, James Silvius et Adil Virani, M^{me} Cate Dobhran et M. Frank Gavin.

Membres absents :

Tous les membres sont présents à la réunion du 17 juillet 2013.

Un membre est absent à la réunion du 18 septembre 2013.

Conflits d'intérêts :

Aucun

À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation ou ses conseils. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation ou les conseils du CCEM ne viennent pas se substituer au médecin qui soigne le patient, ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.