

## COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)

### Recommandation finale au sujet du lenvatinib (Lenvima) dans le traitement du carcinome hépatocellulaire

<b>Médicament</b>	Lenvatinib (Lenvima)
<b>Critère de remboursement demandé</b>	Traitement de première intention du carcinome hépatocellulaire inopérable chez l'adulte
<b>Demandeur</b>	Eisai
<b>Fabricant</b>	Eisai
<b>Date de l'avis de conformité</b>	Le 19 décembre 2018
<b>Date de présentation de la demande</b>	Le 8 février 2019
<b>Parution de la recommandation initiale</b>	Le 5 juillet 2019
<b>Parution de la recommandation finale</b>	Le 24 juillet 2019

Les ministères de la Santé provinciaux et territoriaux (à l'exception de celui du Québec) ont présidé à la création du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS, chargé d'évaluer les médicaments anticancéreux et de formuler des recommandations afin d'éclairer la prise de décisions sur le remboursement de ces médicaments. Le PPEA uniformise et clarifie l'évaluation des anticancéreux en examinant les preuves cliniques, la rentabilité et le point de vue des patients.

## Recommandation finale du CEEP

À l'issue de l'évaluation des commentaires formulés par les intervenants admissibles, les membres du CEEP jugent que la recommandation initiale respecte les critères de conversion rapide en recommandation finale et qu'un nouvel examen ne s'impose pas.

Cout du médicament	
<b>Cout approximatif du médicament par patient, par mois (28 jours) :</b>	<p>Le lenvatinib coute 8,1429 \$ le mg. Voici les couts selon la posologie recommandée :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>à 8 mg par jour (poids corporel &lt; 60 kg), le lenvatinib coute 65,1430 \$ par jour ou 1 824,01 \$ par cycle de 28 jours;</li> <li>à 12 mg par jour (poids corporel ≥ 60 kg), le lenvatinib coute 97,7145 \$ par jour ou 2 736,01 \$ par cycle de 28 jours.</li> </ul>

<p><b>Recommandation du CEEP</b></p> <p><input type="checkbox"/> Rembourser</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Rembourser sous réserve de critères cliniques ou de conditions*</p> <p><input type="checkbox"/> Ne pas rembourser</p> <p>* Si les conditions ne sont pas respectées, le CEEP recommande alors de ne pas rembourser le médicament.</p>	<p>Le CEEP recommande le remboursement du lenvatinib (Lenvima) dans le traitement de première intention du carcinome hépatocellulaire inopérable chez l'adulte si, et seulement si, la condition ci-dessous est remplie :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>le cout pour le régime d'assurance médicaments public ne dépasse pas celui du sorafénib.</li> </ul> <p>Le remboursement devrait être accordé au patient ayant un score de Child-Pugh de A et un indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 ou 1, et qui par ailleurs répond aux critères d'inclusion de l'essai REFLECT. Le traitement devrait se poursuivre jusqu'à ce qu'il y ait progression de la maladie ou apparition d'effets toxiques inacceptables.</p> <p>Le CEEP juge que le lenvatinib peut procurer un bénéfice clinique net dans ce contexte. Cette conclusion s'appuie sur la non-infériorité du lenvatinib par rapport au sorafénib quant à la survie globale, sur le profil de toxicité différent de celui du sorafénib et sur le fait que le lenvatinib n'altère pas la qualité de vie. Le Comité conclut également que le traitement répond à des attentes des patients, car il s'agit d'une option thérapeutique dont le profil de toxicité est différent de celui du sorafénib, et possiblement plus maîtrisable, qui est facile à administrer.</p> <p>Étant donné que les deux médicaments semblent être d'efficacité semblable, le CEEP conclut que le cout du lenvatinib pour le régime d'assurance médicaments public ne devrait pas dépasser celui du sorafénib.</p>
<p><b>Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes</b></p>	<p><b>Entente sur le prix visant à assurer la dominance (efficacité supérieure, cout moindre)</b></p> <p>Le lenvatinib est l'option dominante par rapport au sorafénib au prix courant. Dans toutes les comparaisons, le rapport cout/efficacité différentiel est fortement influencé par les prix des deux médicaments. Notons aussi que le prix confidentiel du sorafénib fixé après négociations est vraisemblablement plus bas que le prix courant utilisé dans l'évaluation économique. Le Comité conclut ainsi que le cout du lenvatinib pour le régime d'assurance médicaments public ne devrait pas dépasser celui du sorafénib.</p>

**Le choix de passer d'un médicament à l'autre devrait reposer sur la tolérabilité en l'absence de progression**

Il n'y a actuellement pas de données probantes permettant de déterminer quels patients devraient recevoir du lenvatinib ou du sorafénib. Le choix du médicament peut être fondé sur la tolérabilité (p. ex. le sorafénib serait probablement préférable pour un patient souffrant d'hypertension non maîtrisée). Dans le cas d'un patient traité par le sorafénib dont la tumeur n'a pas progressé aux radiographies, mais qui tolère mal son traitement, il serait raisonnable d'envisager de passer au lenvatinib. La transition inverse serait envisageable pour un patient traité par le lenvatinib dans une situation semblable. Le Comité souligne d'ailleurs que les commentaires des cliniciens inscrits vont en ce sens.

Veillez noter que les questions du Groupe consultatif provincial (GCP) sont abordées en détail dans le résumé des délibérations du CEEP et dans un tableau récapitulatif à l'annexe 1.

## Résumé des délibérations du CEEP

En vertu du <a href="#">cadre de délibération du CEEP</a> , la recommandation au sujet du remboursement d'un médicament se fonde sur quatre critères :	
<b>Le bénéfice clinique</b>	<b>Les valeurs et les attentes des patients</b>
<b>L'évaluation économique</b>	<b>La faisabilité de l'adoption</b>

En 2017, environ 2 500 nouveaux cas de carcinome hépatocellulaire (CHC) ont été diagnostiqués au Canada. Le choix du traitement ainsi que le pronostic sont fonction de l'étendue de la maladie, de l'indice fonctionnel et de la réserve hépatique, qui est généralement évaluée à l'aide du score de Child-Pugh (A, B ou C). Sans traitement, les patients atteints d'un CHC inopérable de stade avancé ont un sombre pronostic : la survie globale (SG) médiane est de moins d'un an. À l'heure actuelle, le sorafénib est d'usage autorisé et remboursé au Canada comme traitement de première intention du CHC avancé chez les patients ayant un score de Child-Pugh de A. Ce médicament est toutefois couramment associé au syndrome main-pied (SMP), un effet indésirable difficile à prendre en charge. D'ailleurs, les patients, les cliniciens inscrits et le groupe d'orientation clinique (GOC) y font allusion dans leurs commentaires. Le Comité conclut donc qu'il faudrait pouvoir offrir dans ce type de contexte des options thérapeutiques efficaces qui seraient mieux tolérées.

Le CEEP examine les résultats de l'essai REFLECT, essai international multicentrique ouvert de phase III, qui évalue la non-infériorité du lenvatinib comparativement au sorafénib dans le traitement de première intention du CHC inopérable de stade avancé chez les patients n'ayant jamais subi de traitement systémique. L'analyse de l'ensemble intégral démontre la non-infériorité du lenvatinib en ce qui concerne la SG, principal critère d'évaluation de l'efficacité (rapport des risques instantanés [RRI] : 0,92; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,79 à 1,06), d'après une marge de non-infériorité de 1,08 établie a priori. L'analyse par protocole donne des résultats semblables. L'essai démontre en outre une amélioration statistiquement significative de la survie sans progression (SSP) et du taux de réponse objective (TRO) avec le lenvatinib. À l'instar du GOC, le Comité convient que le lenvatinib n'a pas d'effet négatif sur la qualité de vie (QV) des patients et que ce médicament a un profil de toxicité différent de celui du sorafénib. On compte davantage de patients subissant des effets indésirables avec le lenvatinib qu'avec le sorafénib, mais les effets néfastes associés au lenvatinib (hypertension) se maîtrisent plus facilement que ceux associés au sorafénib (SMP). Le Comité conclut donc que le lenvatinib pourrait procurer un bénéfice clinique global net dans la population à l'étude au vu des constatations suivantes : non-infériorité quant à la SG; amélioration statistiquement significative de la SSP et du TRO; profil de toxicité différent de celui du traitement usuel et plus maîtrisable; absence apparente de détérioration de la QV.

Le Comité se penche sur la généralisabilité des résultats de l'essai REFLECT. Comme le GOC, il estime que pour être admissibles au traitement par le lenvatinib, les patients doivent remplir les critères d'inclusion de l'essai, c'est-à-dire un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1 et un score de Child-Pugh de A, une tumeur qui occupe moins de 50 % du foie, pas d'envahissement manifeste du canal cholédoque ou d'une branche principale de la veine porte, et pas d'antécédents ou de présence de métastases cérébrales ou sous-durales. Le Comité souligne l'absence de données probantes appuyant le recours au lenvatinib dans le maintien de la réponse ou dans l'attente d'une greffe et de données sur l'utilisation successive du lenvatinib et du sorafénib. Il semble toutefois raisonnable de passer du sorafénib au lenvatinib ou inversement en l'absence de progression de la maladie, si le clinicien le juge approprié, plus particulièrement si le patient tolère mal les effets indésirables. En terminant, le Comité et le GOC s'entendent pour dire que rien n'indique que l'efficacité des traitements de deuxième intention serait influencée par le traitement de première intention, les deux médicaments à l'étude ayant des mécanismes d'action assez semblables.

Les patients aimeraient avoir accès à de nouvelles options thérapeutiques qui amélioreraient la survie et la QV, dont les effets secondaires seraient plus faciles à maîtriser et qui permettraient de maîtriser la maladie. Les patients et leurs aidants souhaitent aussi voir un allègement des répercussions sur les aidants. À la lumière des résultats de l'essai REFLECT, le Comité conclut que le lenvatinib répond à des attentes des patients en ce qu'il constitue une option supplémentaire associée à des effets secondaires autres que le SMP, potentiellement plus faciles à prendre en charge, et qu'il n'a pas d'effet négatif sur la qualité de vie.

Le Comité compare le rapport cout/efficacité du lenvatinib à celui du sorafénib. Il prend acte des discussions du groupe d'orientation économique (GOE), qui estime que le modèle présenté est solide et bien conçu. D'après les estimations du rapport cout/efficacité du demandeur et celles du GOE, le lenvatinib pourrait être associé à un bénéfice différentiel. Si l'on tient également compte du prix inférieur du lenvatinib, ce médicament s'avère l'option dominante dans tous les scénarios (plus efficace et moins coûteux). S'appuyant sur les résultats de l'essai REFLECT, le Comité convient que le lenvatinib et le sorafénib ont vraisemblablement une efficacité semblable, mais des profils de toxicité différents. Le GOE a apporté des modifications visant à refléter une intensité de dose de 100 % et le traitement administré après progression. Le Comité note en outre que les estimations du GOE reposent sur les prix courants actuels du lenvatinib et du sorafénib. Or, bien que le Comité ignore le prix confidentiel du sorafénib fixé après

négociations, il s'attend à ce que ce prix soit réduit, ce qui aurait une incidence sur le rapport cout/efficacité; il conclut donc que le cout du lenvatinib pour les régimes d'assurance médicaments publics ne devrait pas dépasser celui du sorafénib.

Au chapitre de la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement, le Comité rappelle que l'admissibilité devrait reposer sur les critères d'inclusion de l'essai REFLECT. Dans le cas d'un patient dont la tumeur n'aurait pas progressé en traitement par le sorafénib, mais qui tolérerait mal ce médicament, il serait raisonnable de passer au lenvatinib. De même, il pourrait être cliniquement pertinent de passer du lenvatinib au sorafénib, toujours sous réserve d'une absence de progression. Par ailleurs, le Comité juge raisonnable de recourir au régorafénib en deuxième intention après un traitement par le lenvatinib, étant donné que le lenvatinib et le sorafénib ont des mécanismes d'action semblables. L'analyse d'impact budgétaire est sensible au nombre de patients admissibles au traitement par le lenvatinib, à l'étendue de la part de marché, à la fréquence de la surveillance de la progression en milieu clinique et à l'intensité de dose. Bien que l'analyse fournie par le demandeur laisse entrevoir des économies, le Comité est conscient que le prix confidentiel du sorafénib fixé après négociations est probablement inférieur à celui utilisé dans cette analyse. Il se pourrait donc que l'impact budgétaire du lenvatinib soit plus important que prévu, et que ce médicament ne soit pas plus économique que le sorafénib.

## LES PREUVES EN BREF

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS a délibéré sur ce qui suit :

- une revue systématique du PPEA;
- des volets du rapport d'orientation clinique précisant le contexte clinique;
- une évaluation du modèle économique et de l'analyse d'impact budgétaire du fabricant;
- les conseils des groupes d'orientation clinique et économique du PPEA;
- les observations de deux groupes de défense des intérêts des patients (le Réseau canadien des survivants du cancer [RCSC] et la Fondation canadienne du foie [FCF]);
- les commentaires de cliniciens inscrits;
- les commentaires du Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA.

Des commentaires sur la recommandation initiale du CEEP ont été transmis par :

- un groupe de défense des intérêts des patients (la FCF);
- un groupe de cliniciens (un exposé collectif de six cliniciens inscrits);
- le GCP;
- le demandeur (Eisai).

Dans sa recommandation initiale, le CEEP préconise le remboursement du lenvatinib (Lenvima) dans le traitement de première intention du carcinome hépatocellulaire (CHC) inopérable chez l'adulte. Le fabricant, le groupe de défense des intérêts des patients et le groupe de cliniciens inscrits se sont tous dits favorables à la recommandation.

Après examen de la rétroaction, le Comité juge que la recommandation initiale est admissible à la conversion rapide en recommandation finale sans qu'un réexamen soit nécessaire vu que les parties prenantes s'entendent sur la population de patients pour qui le médicament est recommandé.

### Bénéfice clinique global

#### Portée de la revue systématique du PPEA

La revue a pour but d'évaluer l'innocuité et l'efficacité du lenvatinib dans le traitement de première intention du carcinome hépatocellulaire (CHC) inopérable chez l'adulte.

#### Étude retenue : une étude de non-infériorité

La revue systématique du PPEA porte sur un essai comparatif randomisé (ECR) ouvert de phase III : une étude de non-infériorité comparant le lenvatinib au sorafénib dans le traitement de première ligne du CHC inopérable de stade avancé chez les patients n'ayant jamais subi de traitement systémique. En tout, 954 patients ont participé à l'essai; ils ont été répartis aléatoirement dans deux groupes : un groupe traité par le lenvatinib (n = 478), l'autre traité par le sorafénib (n = 476).

#### Population étudiée : population particulière

Les principaux critères d'admissibilité sont les suivants : diagnostic de CHC inopérable confirmé par un examen histologique ou cytologique; diagnostic de CHC confirmé par un examen pathologique ou clinique selon les lignes directrices de l'American

Association for the Study of Liver Diseases; cirrhose, quelle qu'en soit l'étiologie, ou avec hépatite B ou C chronique, cancer de stade B (non admissible à la chimioembolisation transartérielle [TACE]) ou C selon la classification BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer), score de Child-Pugh de A, indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1, fonctions médullaire, hépatique, rénale et pancréatique adéquates; coagulation sanguine adéquate, pression artérielle bien maîtrisée (< 150 mg Hg/90 mm Hg), prise d'au plus un antihypertenseur, au moins une lésion cible, hépatique ou non, mesurable par tomographie par ordinateur ou par imagerie par résonance magnétique (IRM) d'après les critères mRECIST (modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), et espérance de survie d'au moins 12 semaines. Les patients sont exclus s'ils ont déjà subi un traitement anticancéreux systémique, qu'il s'agisse de chimiothérapie, du sorafénib, de médicaments expérimentaux ou d'autres traitements anticancéreux (intervention chirurgicale, TACE, etc.), ou s'ils ont subi un traitement modifiant les caractéristiques sanguines dans les 28 jours précédant la répartition aléatoire. La répartition entre les deux groupes est stratifiée : par région; selon qu'il y a envahissement macroscopique de la veine porte, du milieu extrahépatique ou des deux (oui ou non); selon l'indice ECOG (0 ou 1); et selon le poids corporel (< 60 kg ou ≥ 60 kg).

Les groupes sont équilibrés pour ce qui est des caractéristiques initiales des patients et de leur maladie. L'âge médian est de 63 ans dans le groupe du lenvatinib et de 62 ans dans celui du sorafénib. Les patients sont en grande partie des hommes (84 %), et proviennent principalement de la région Asie-Pacifique (67 %). La majorité des patients ont un indice fonctionnel ECOG de 0 (63 %), le reste ayant un indice de 1 (37 %). Voici d'autres caractéristiques communes à la plupart des patients : score de Child-Pugh de A (99 %); maladie de stade C selon la classification BCLC (79 %); poids corporel ≥ 60 kg (69 %); envahissement extrahépatique (61 %). Dans les deux groupes, 43 % des patients ont un site touché, tandis que 57 % en ont deux ou plus. Environ le tiers des participants reçoivent simultanément un traitement antiviral contre l'hépatite B ou C, et 70 % ont déjà subi un traitement anticancéreux.

### Principaux résultats quant à l'efficacité : SG non inférieure; SSP et TRO améliorés

Le principal résultat sur lequel le CEEP se penche est la SG, le critère d'évaluation principal de l'essai. L'essai REFLECT démontre par des analyses statistiques la non-infériorité du lenvatinib par rapport au sorafénib sur ce plan; la limite supérieure de l'IC est sous la marge de non-infériorité de l'essai, qui a été fixée à 1,08. La SG médiane est de 13,6 mois dans le groupe du lenvatinib et de 12,3 mois dans celui du sorafénib (RRI : 0,92; IC à 95 % de 0,79 à 1,06). Les taux de SG dans les groupes du lenvatinib et du sorafénib sont respectivement de 80,8 % et 75,2 % après 6 mois, de 55,0 % et 50,0 % après 12 mois, et de 29,9 % et 26,2 % après 24 mois. Ces résultats semblent stables dans tous les sous-groupes, d'après des analyses exploratoires.

Les principaux critères d'évaluation secondaires dans les analyses principales sont notamment la SSP, le délai de progression et le TRO, évalués par les chercheurs conformément aux critères mRECIST; le lenvatinib s'avère statistiquement supérieur au sorafénib pour tous ces critères ( $P < 0,0001$ ). La SSP médiane est deux fois plus longue dans le groupe du lenvatinib (7,4 mois) que dans le groupe du sorafénib (3,7 mois). Soulignons ici que l'hypothèse des risques proportionnels ne tient pas, comme le confirment la vérification de l'hypothèse et l'examen visuel du schéma du risque cumulé. Étant donné que l'étude vise à établir la non-infériorité, les évaluateurs estiment que cet écart est acceptable. La supériorité statistique du lenvatinib en ce qui concerne la SSP est établie dans la plupart des sous-groupes. La différence entre les délais de progression est statistiquement significative; le délai est environ deux fois plus long dans le groupe du lenvatinib (8,9 mois) que dans le groupe du sorafénib (3,7 mois) [RRI : 0,63; IC à 95 % de 0,53 à 0,73]. Enfin, le TRO est aussi significativement plus élevé dans le groupe du lenvatinib (24,1 %) que dans le groupe du sorafénib (9,2 %).

### Résultats rapportés par les patients : aucune diminution de la QV

Les résultats rapportés par les patients sont mesurés à l'aide des échelles EQ-5D et de questionnaires de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), soit le questionnaire QLQ-C30 et le questionnaire QLQ-HCC18, ce dernier portant expressément sur le CHC. Les patients rapportent assidument leurs résultats tout au long de l'étude (> 90 %); cependant, l'interprétation de ces résultats devient limitée à mesure que l'étude avance en raison du nombre décroissant de patients. Dans l'évaluation au questionnaire QLQ-30, une variation de 10 points est considérée comme pertinente sur le plan clinique.

Dans l'ensemble, le délai médian de détérioration d'importance clinique de la qualité de vie liée à la santé (QVLS), mesurée dans la période allant de la visite initiale à la visite une fois le traitement terminé, est semblable pour le lenvatinib (1,7 mois) et pour le sorafénib (1,8 mois). Il n'y a aucune différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne le délai de détérioration d'importance clinique dans la plupart des domaines. On note cependant une différence quant à la nutrition (4,1 mois pour le lenvatinib et 2,8 pour le sorafénib) et à l'image corporelle (2,8 et 1,9 mois) dans le QLQ-HCC18. En ce qui concerne les domaines du QLQ-C30, le délai de détérioration d'importance clinique est plus grand avec le lenvatinib qu'avec le sorafénib relativement à l'exercice de divers rôles (2,0 et 1,9 mois), à la douleur (2,0 et 1,8 mois) et à la diarrhée (4,6 et 2,7 mois).

En outre, le délai médian de détérioration d'importance clinique mesuré à l'échelle visuelle analogique (EVA) de l'instrument EQ-5D-3L est semblable pour les deux médicaments (2,8 mois pour le lenvatinib et 1,9 mois pour le sorafénib). Les délais mesurés à l'aide des indices d'utilité sont presque identiques à ceux de l'EVA pour les deux groupes (2,8 mois et 1,9 mois). Tout bien considéré, le Comité estime que le lenvatinib n'a aucun effet négatif sur la QV des patients.

### Innocuité : profil de toxicité différent, mieux maîtrisable

Plus de patients présentent des effets indésirables apparus en cours de traitement (EIAT) de grade 3 ou plus dans le groupe du lenvatinib (75 %) que dans le groupe du sorafénib (67 %); il en va de même pour les EIAT liés au traitement de grade 3 ou plus (57 % et 49 %), les EIAT graves (43 % et 30 %) et les EIAT liés au traitement graves (18 % et 10 %). Après analyse, la fréquence des effets indésirables est de 18,9 événements par année-patient dans le groupe du lenvatinib et de 19,7 événements par année-patient dans le groupe du sorafénib.

Les EIAT de grade 3 ou plus les plus fréquents (incidence de 5 % et plus) dans le groupe du lenvatinib sont l'hypertension (23 %), la perte de poids (8 %), l'hyperbilirubinémie (7 %), la protéinurie (6 %), la thrombopénie (5 %) et un taux élevé de sérum glutamo-oxaloacétique transaminase (5 %). Par comparaison, les EIAT de grade 3 ou plus les plus fréquents (5 % et plus) dans le groupe du sorafénib sont l'hypertension (14 %), le SMP (11 %), un taux élevé de sérum glutamo-oxaloacétique transaminase (8 %) et l'hyperbilirubinémie (5 %). On dénombre deux fois plus de décès découlant d'effets indésirables dans le groupe du lenvatinib (n = 11) que dans le groupe du sorafénib (n = 4). Les décès du groupe du lenvatinib découlent d'une insuffisance hépatique (n = 3), d'une hémorragie cérébrale (n = 3) ou d'une insuffisance respiratoire (n = 2); dans le groupe du sorafénib, un décès est survenu subitement et les autres sont attribuables à une hémorragie tumorale, à un accident ischémique cérébral et à une insuffisance respiratoire (n = 1 pour chaque effet).

Le Comité souligne que le profil de toxicité du lenvatinib est différent de celui du sorafénib. En effet, bien que les effets indésirables soient plus fréquents avec le lenvatinib, les effets observés (plus particulièrement l'hypertension) sont plus facilement maîtrisables que ceux associés au sorafénib (le SMP) et pourraient avoir une incidence moindre sur la qualité de vie du patient.

### Besoin et fardeau de la maladie : les traitements usuels sont associés à un pronostic sombre et à des effets indésirables néfastes

En 2017, environ 2 500 nouveaux cas de CHC ont été diagnostiqués au Canada. Dans les 20 dernières années, l'incidence annuelle de ce cancer (cancer du foie) au pays a augmenté de 3,1 % chez les hommes et de 2,1 % chez les femmes; cette hausse s'explique en partie par l'augmentation de l'immigration en provenance de pays où certains facteurs de risque sont endémiques, comme l'hépatite B et C. Parmi les facteurs de risque importants de CHC, mentionnons la consommation d'alcool, l'hémochromatose génétique et l'exposition à l'aflatoxine. Le choix du traitement ainsi que le pronostic sont fonction de l'étendue de la maladie, de l'indice fonctionnel et de la réserve hépatique, cette dernière étant généralement évaluée à l'aide du score de Child-Pugh (A, B ou C). Sans traitement, les patients atteints d'un CHC inopérable de stade avancé ont un sombre pronostic : la SG médiane est de moins d'un an. À l'heure actuelle, le sorafénib est d'usage autorisé et remboursé comme traitement à action générale de première intention dans le traitement du CHC avancé chez les patients ayant un score de Child-Pugh de A. Plusieurs médicaments de deuxième intention sont offerts depuis peu, notamment le régorafénib et le cabozantinib. Le traitement de première intention par le sorafénib est associé au SMP, un effet indésirable courant et difficilement maîtrisable, comme en font foi les commentaires des patients, des cliniciens inscrits et du GOC. Le Comité conclut donc qu'il faudrait pouvoir offrir dans ce type de contexte des options thérapeutiques efficaces qui seraient mieux tolérées.

### Commentaires de cliniciens inscrits : le profil de toxicité du lenvatinib est préférable

Les cliniciens inscrits estiment que de 40 % à 50 % des patients subissent des effets toxiques importants attribuables au sorafénib, le principal étant le SMP. Ces effets peuvent être incapacitants et affecter la QV. Aux yeux des cliniciens, l'hypertension est plus facilement maîtrisable que le SMP, qui altère le fonctionnement quotidien des patients. Soulignons toutefois que les patients présentant une hypertension mal maîtrisée pourraient être de meilleurs candidats au traitement par le sorafénib. Toujours est-il que les cliniciens estiment que le lenvatinib sera généralement mieux toléré que le sorafénib.

Les cliniciens jugent que les critères d'inclusion et d'exclusion de l'essai REFLECT sont des critères raisonnables, qui concordent avec ceux de récents essais en première et en deuxième intention. Ils croient que le lenvatinib serait un choix raisonnable dans le traitement de première intention et pourrait convenir aux patients qui semblent mal tolérer le sorafénib. Pour qu'un traitement par le lenvatinib puisse être entrepris, les patients devraient avoir un score de Child-Pugh de A, et il ne devrait y avoir aucun signe radiologique de progression.

Les cliniciens font valoir qu'aucune donnée probante ne semble indiquer que les traitements actuellement utilisés en deuxième intention (régorafénib, cabozantinib) seraient moins efficaces après un traitement par le lenvatinib. Ces traitements pourraient donc raisonnablement être utilisés après le lenvatinib. Aussi, les cliniciens utiliseraient le lenvatinib dans le traitement du CHC de stade intermédiaire chez les patients qui ne peuvent subir de TACE. Par ailleurs, rien ne laisse croire que les résultats de l'essai REFLECT peuvent être généralisés aux patients ayant un score de Child-Pugh de B. Pour terminer, il est avancé que le lenvatinib pourrait être envisagé chez les patients en attente d'une greffe s'il est important de prolonger la SSP; toutefois, le Comité et le GOC estiment qu'il n'y a pas de données probantes établissant l'utilité du lenvatinib dans ce contexte.

## Valeurs et attentes des patients

### Valeurs des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire : maîtrise des symptômes et des effets secondaires

Le Comité reçoit des commentaires du RCSC (cinq répondants, dont trois ayant déjà été traités par le lenvatinib) et de la FCF (huit répondants). Pour compléter les commentaires fournis, la FCF fait référence à une enquête mondiale menée en 2016 auprès de personnes atteintes de CHC (N = 256).

S'appuyant sur les résultats de l'enquête, la FCF signale que la fatigue est l'effet affectant le plus la QV; viennent ensuite les maux de ventre et les nausées. La QV est aussi influencée par la perte d'appétit, la perte de poids, la diarrhée, les affections cutanées et l'alopécie. Les patients atteints de CHC font également état de profondes répercussions mentales et affectives, comme la peur, l'inquiétude, l'état de choc et la tristesse. Pour leur part, les aidants confient que le fait de vivre avec une personne atteinte de CHC entrave ou entrave gravement leur capacité de travailler, de voyager, de faire de l'activité physique, d'effectuer des tâches ménagères, de passer du temps avec leurs proches, et de remplir leurs obligations familiales.

Les cinq patients ayant transmis leurs commentaires par l'entremise du RCSC indiquent que leur quotidien et leur QV sont altérés par les symptômes ou problèmes suivants : l'incertitude (80 %), la fatigue (60 %), la perte de poids ou d'appétit (60 %), la douleur (60 %), l'agitation ou l'insomnie (40 %), la stigmatisation et le jugement d'autrui (20 %), l'isolement ou la solitude (20%), et l'anxiété, les crises de panique ou la dépression (20 %).

L'enquête mondiale de la FCF révèle que les patients traités par le sorafénib sont plus susceptibles de qualifier leur QV de mauvaise. Par ailleurs, les cinq répondants du RCSC suivent les traitements suivants : lenvatinib (n = 3), chimiothérapie (n = 2), TACE (n = 2), radiothérapie (n = 1), intervention chirurgicale (n = 1) et greffe de foie (n = 1). Quatre d'entre eux estiment que leur traitement actuel répond de façon acceptable à leurs besoins. Les professionnels de la santé mentionnent que les effets secondaires les plus fréquemment rapportés par les patients sont : les engourdissements, la douleur et les picotements aux pieds ou aux mains; la sécheresse cutanée et la desquamation; les rougeurs; le prurit (démangeaison); la perte d'appétit; la diarrhée; la perte de poids; la fatigue; la faiblesse; et la sécheresse buccale.

Un aidant déclare que les effets secondaires les plus intolérables pour le patient sont le prurit (démangeaison), la perte d'appétit ainsi que les engourdissements, la douleur et les picotements aux pieds et aux mains. En terminant, la FCF souligne que patients comme aidants estiment « très important » que les patients aient accès à de nouveaux traitements du CHC inopérable.

### Valeurs des patients au sujet du traitement : effet minime sur la QV, effets secondaires tolérables

Les professionnels de la santé mentionnent que les effets secondaires les plus courants du lenvatinib sont l'hypertension, la diarrhée, les douleurs musculaires et articulaires, la perte d'appétit et la perte de poids, la stomatite (lésions buccales), les céphalées et la protéinurie. Ils précisent que ces effets sont assez ou très bien tolérés par les patients.

L'une des trois personnes antérieurement traitées par le lenvatinib qui ont soumis des commentaires par l'entremise du RCSC déclare que le lenvatinib a été le médicament le plus efficace, alors que les deux autres le qualifient d'assez efficace. Le RCSC fait état des expériences négatives rapportées par ces trois patients : diarrhée légère, douleurs plantaires (possiblement attribuables au médicament), inflammation linguale, hypertension, fatigue, nausées et élévation de la pression artérielle. Selon deux des répondants, la diarrhée et l'élévation de la pression artérielle sont des effets secondaires inacceptables.

Les patients aimeraient avoir accès à de nouvelles options thérapeutiques qui amélioreraient la survie et la QV, seraient associées à des effets secondaires maîtrisables et permettraient de maîtriser la maladie. Les patients et leurs aidants souhaitent aussi voir un allègement des répercussions sur les aidants. À la lumière des résultats de l'essai REFLECT, le Comité estime que le lenvatinib répond à des attentes des patients, car il s'agit d'une option thérapeutique supplémentaire associée à des effets secondaires plus faciles à prendre en charge que le SMP et qui n'entraîne pas de détérioration de la QV.

## ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

### Modèle économique présenté : analyse cout/efficacité et analyse cout/utilité

Le GOE examine les analyses cout/efficacité et cout/utilité comparant le lenvatinib au sorafénib dans le traitement de première intention du CHC inopérable de stade avancé chez l'adulte n'ayant jamais subi de traitement systémique.

### Fondement du modèle économique : intrants cliniques et économiques

Voici les couts pris en compte : achat des médicaments, utilisation des ressources en soins de santé, couts engendrés par les événements indésirables, couts mensuels du traitement après progression, couts associés aux décès et gaspillage.

Les principaux intrants cliniques pris en compte dans l'analyse sont la SG, les valeurs d'utilité et de désutilité, et les événements indésirables. Bien que l'essai REFLECT ne conclue qu'à la non-infériorité du lenvatinib par rapport au sorafénib, le Comité juge que, d'après les estimations présentées et la propre analyse du GOE, il y aurait un bénéfice différentiel procuré par le lenvatinib.

### Couts liés au médicament : cout inférieur à celui du sorafénib

Le lenvatinib coute 8,1429 \$ le mg. À la dose recommandée de 12 mg par jour (pour un poids corporel de 60 kg ou plus), ce médicament coute donc 97,7145 \$ par jour ou 2 736,01 \$ par période de 28 jours. À la dose recommandée de 8 mg par jour (pour un poids corporel inférieur à 60 kg), il coute 65,1430 \$ par jour ou 1 824,01 \$ par période de 28 jours.

Par comparaison, le prix courant du sorafénib est de 46,4689 \$ le comprimé de 200 mg. Ainsi, à la posologie recommandée de 400 mg deux fois par jour, le sorafénib coute 185,84 \$ par jour ou 5 203,52 \$ par cycle de 28 jours. Le Comité souligne toutefois que le prix confidentiel du sorafénib fixé après négociations est vraisemblablement plus bas que le prix utilisé dans l'évaluation économique; ainsi, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) pourrait devoir être revu, et il se pourrait que le lenvatinib ne soit plus l'option dominante.

### Estimation du rapport cout/efficacité : le lenvatinib est plus efficace et moins cher que le sorafénib au prix courant

Le CEEP se penche sur le rapport cout/efficacité du lenvatinib comparativement à celui du sorafénib. Le GOE estime que le modèle présenté est solide et bien conçu. D'après les estimations du demandeur et celles du GOE, il pourrait y avoir un bénéfice différentiel associé au lenvatinib (0,22 et 0,30 année de vie ajustée en fonction de la qualité [AVAQ]). Si l'on tient également compte du prix inférieur du lenvatinib, ce médicament s'avère l'option dominante dans tous les scénarios (plus efficace et moins couteux). S'appuyant sur les résultats de l'essai REFLECT, le Comité conclut que le lenvatinib et le sorafénib ont vraisemblablement une efficacité semblable, tandis que leurs profils de toxicité semblent différents.

Le GOE a apporté des modifications visant à refléter une intensité de dose de 100 % et le traitement administré après progression. Bien que l'analyse de référence utilise l'intensité de l'essai (soit 87,5 % [8 mg/jour] et 83,0 % [12 mg/jour] pour le lenvatinib, et 83 % pour le sorafénib), le GOE a plutôt utilisé une intensité de 100 % pour tenir compte du gaspillage potentiel. Cette éventualité a été relevée par le GCP, qui mentionne que l'adaptation posologique du lenvatinib pourrait entraîner du gaspillage de médicament ainsi que de la confusion chez les patients si des modifications devaient être appliquées avant que le patient ait terminé toutes les capsules qui lui ont été remises. En ce qui concerne le traitement une fois que la maladie progresse, un scénario de rechange présume que tous les patients recevant un traitement de deuxième intention dans le cadre de l'essai REFLECT (33 % dans le groupe du lenvatinib et 39 % dans le groupe du sorafénib) seraient traités par le régorafénib, une hypothèse posée pour tenir compte de la prolongation de la SG des patients recevant un traitement après progression et pour équilibrer l'influence de ce traitement dans les deux groupes (lenvatinib et sorafénib). Ce postulat modifie à la fois les couts et les résultats à l'avantage du lenvatinib.

Le Comité souligne aussi que les meilleures estimations du GOE reposent sur les prix courants du lenvatinib et du sorafénib. Or, bien qu'il ignore le prix confidentiel du sorafénib fixé après négociations, il s'attend à ce que ce prix soit réduit, ce qui aurait une incidence sur le rapport cout/efficacité estimé; il conclut donc que le cout du lenvatinib pour les régimes d'assurance médicaments publics ne devrait pas dépasser celui du sorafénib.

## FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : la population admissible à un remboursement devrait remplir les critères de l'essai REFLECT; le prix réel du sorafénib viendra modifier les hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Le CEEP se penche sur la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement. Il rappelle que les critères d'admissibilité devraient correspondre à ceux de l'essai REFLECT. Dans le cas d'un patient traité par le sorafénib dont la tumeur n'a pas progressé, mais qui tolère mal son traitement, il serait raisonnable de passer au lenvatinib. De même, il pourrait être cliniquement pertinent de passer du lenvatinib au sorafénib, sous réserve d'une absence de progression. Par ailleurs, le Comité convient qu'il est raisonnable d'entreprendre un traitement de deuxième intention par régorafénib après un traitement par lenvatinib, étant donné que ce dernier et le sorafénib ont des mécanismes d'action assez semblables.

Au sujet de l'incidence budgétaire du lenvatinib, le Comité souligne qu'elle variera selon le nombre de patients admissibles, l'étendue de la part de marché, la fréquence de la surveillance de la progression en milieu clinique et l'intensité de dose. Bien que l'analyse d'impact budgétaire de référence du demandeur laisse entrevoir des économies, le CEEP est conscient que le prix confidentiel du sorafénib fixé après négociations est probablement inférieur à celui utilisé dans l'analyse. Il se pourrait donc que l'impact budgétaire du lenvatinib soit plus important que prévu, et que ce médicament ne soit pas plus économique que le sorafénib.

## Au sujet de la recommandation

### Le CEEP

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS formule ses recommandations conformément à son cadre de délibération. Voici les membres du Comité et leur fonction :

D <sup>re</sup> Maureen Trudeau, oncologue (présidente)	D <sup>re</sup> Leela John, pharmacienne
D <sup>re</sup> Catherine Moltzan, oncologue (vice-présidente)	D <sup>r</sup> Anil Abraham Joy, oncologue
Daryl Bell, patient substitut	D <sup>re</sup> Christine Kennedy, médecin de famille
D <sup>r</sup> Kelvin Chan, oncologue	D <sup>r</sup> Christian Kollmannsberger
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	Cameron Lane, patient
D <sup>r</sup> Matthew Cheung, oncologue	D <sup>r</sup> Christopher Longo, économiste de la santé
D <sup>r</sup> Winson Cheung, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D <sup>r</sup> Henry Conter, oncologue	D <sup>re</sup> Marianne Taylor, oncologue
D <sup>r</sup> Avram Denburg, oncologue pédiatre	D <sup>re</sup> W. Dominika Wranik, économiste de la santé

Tous les membres ont participé aux délibérations et au vote sur la recommandation initiale, à l'exception des personnes suivantes :

- Le D<sup>r</sup> Avram Denburg, qui n'était pas présent à la réunion.
- Daryl Bell, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de patient substitut.

Comme la recommandation initiale satisfait les critères de conversion rapide en recommandation finale, il n'y a pas eu de reconsidération, de délibération et de vote en vue de la recommandation finale.

### Conflits d'intérêts

Tous les membres du CEEP sont tenus de se conformer aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts dans le cadre du PPEA; la déclaration de conflits d'intérêts de chaque membre paraît à la page du site Web de l'ACMTS et les membres du CEEP doivent l'actualiser le cas échéant et divulguer les conflits d'intérêts au fur et à mesure. En ce qui concerne l'examen du lenvatinib (Lenvima) dans le traitement du CHC, deux membres sont en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu, mais, conformément aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts, aucun d'entre eux n'a été exclu du vote.

### Sources d'information consultées

Pour éclairer ses délibérations, le CEEP a à sa disposition le rapport d'orientation clinique et le rapport d'orientation économique du PPEA, qui comprennent le résumé des observations de groupes de défense des intérêts de patients, de cliniciens inscrits et du Groupe consultatif provincial ainsi que la version originale des observations de groupes de défense des intérêts de patients. Les rapports d'orientation sont rédigés dans le cadre du processus d'examen du PPEA et sont diffusés sur le site Web. Pour plus de renseignements, veuillez consulter ces rapports.

### Consultation d'information du domaine public

Pour le PPEA, il est essentiel que les recommandations du CEEP s'appuient sur de l'information pouvant être diffusée publiquement. Toute l'information transmise au CEEP aux fins de délibération est traitée conformément aux lignes directrices de divulgation d'information dans le cadre du PPEA.

### Usage de la présente recommandation

La présente recommandation du CEEP ne saurait tenir lieu d'avis ou de conseils professionnels. Elle se veut utile aux dirigeants et aux décideurs du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. La recommandation, à laquelle des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusée à titre d'information et d'éducation exclusivement et elle ne saurait remplacer le discernement ou le jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions ni l'avis ou l'opinion en bonne et due forme d'un médecin.

## Avis de non-responsabilité

Le PPEA n'offre pas de garantie, et ne saurait être tenu responsable, quant à l'exactitude, à l'exhaustivité ou à l'utilité de l'information, des médicaments, des thérapies, des traitements, des produits, des processus ou des services dont il est question ici. L'information est fournie telle quelle et il revient à l'utilisateur de la vérifier et de consulter un médecin pour savoir si elle s'applique dans son cas. Le PPEA ne saurait être tenu responsable de l'utilisation qui est faite de l'information contenue dans le présent document. Celui-ci se compose d'interprétations, d'analyses et d'opinions à propos de l'information provenant de sociétés pharmaceutiques, de comités de thérapie du cancer et d'autres sources. Le PPEA n'est pas responsable de l'utilisation de ces interprétations, analyses et opinions. Conformément aux principes directeurs qui ont présidé à la création du PPEA, toute constatation énoncée par lui n'est pas contraignante pour un organisme ou un bailleur de fonds. Le PPEA décline par les présentes toute responsabilité quant à l'utilisation faite des rapports qu'il produit (il est ici entendu que le mot « utilisation » désigne, sans toutefois s'y limiter, la décision d'un bailleur de fonds ou d'un autre organisme de faire sienne ou de passer outre une interprétation, une analyse ou une opinion énoncée dans un document du PPEA).

## ANNEXE 1 : RÉPONSES DU CEEP AUX QUESTIONS DU GCP SUR LA MISE EN ŒUVRE

Question du GCP	Recommandation du CEEP
<p>Patients admissibles au remboursement :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>L'essai porte entre autres sur des patients également atteints d'hépatite. Ces patients seraient-ils bien admissibles au traitement par le lenvatinib?</li> <li>Les patients atteints de CHC de stade intermédiaire ne pouvant pas subir de TACE seraient-ils admissibles?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le CEEP estime qu'il est raisonnable d'admettre les patients également atteints d'hépatite et ceux ayant un CHC de stade intermédiaire et ne pouvant pas subir de TACE (pourvu qu'ils aient un score de Child-Pugh de A). Les commentaires des cliniciens inscrits vont d'ailleurs en ce sens. En outre, les patients ayant une maladie de stade B selon la classification BCLC sont inclus dans l'étude; les patients inadmissibles à une TACE sont donc admissibles d'emblée.</li> </ul>
<p>Considérations temporelles :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Qu'en est-il des patients qui, à l'heure actuelle, sont traités par le sorafénib?</li> <li>Qu'en est-il des patients qui ne toléraient pas le sorafénib et ont récemment cessé le traitement pour cette raison?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dans le cas d'un patient traité par le sorafénib dont la tumeur n'a pas progressé aux radiographies, mais qui tolère mal son traitement, il serait raisonnable d'envisager le passage au lenvatinib. La transition inverse serait envisageable pour un patient traité par le lenvatinib dans une situation semblable. Les commentaires des cliniciens inscrits vont d'ailleurs en ce sens.</li> </ul>
<p>Utilisation hors indication :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Les patients ayant un score de Child-Pugh de B (l'essai pivot acceptait un score de A seulement) et les patients ayant subi un traitement locorégional récemment pourraient-ils être admissibles?</li> <li>Le lenvatinib pourrait-il servir au maintien de la réponse à un traitement locorégional, ou encore dans l'attente d'une greffe de foie?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Les patients suivants sont exclus de l'essai REFLECT, et les résultats ne peuvent donc pas être généralisés à ces groupes : patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 2, un score de Child-Pugh de B, une tumeur occupant 50 % du foie, un envahissement manifeste du canal cholédoque ou d'une branche principale de la veine porte, ou encore des métastases cérébrales, et patients ayant reçu une greffe.</li> <li>L'essai REFLECT n'examine pas l'efficacité du lenvatinib à maintenir la réponse à un traitement locorégional ou dans l'attente d'une greffe. Le Comité estime donc que les résultats de l'essai ne peuvent pas être généralisés à ces situations.</li> </ul>
<p>Ordre et priorité des traitements:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Quelle est la place du lenvatinib dans le traitement, quels sont les patients chez qui le traitement serait le plus bénéfique et quels sont les patients pour qui le traitement par un autre médicament (sorafénib) serait mieux adapté?</li> <li>Quels traitements de deuxième intention pourraient être utilisés après le lenvatinib, plus particulièrement compte tenu du fait que le régorafénib est indiqué après le sorafénib et que l'essai à l'étude visait à établir la non-infériorité entre le lenvatinib et le sorafénib?</li> <li>Pourrait-on observer une préférence pour le sorafénib en première intention, étant donné qu'il serait ensuite possible d'effectuer un traitement par régorafénib?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Il n'y a pas de données probantes qui permettraient de déterminer si un patient devrait recevoir du lenvatinib ou du sorafénib. Le choix pourrait être basé sur la tolérabilité (p. ex. il vaudrait mieux qu'un patient ayant une hypertension non maîtrisée prenne du sorafénib). En outre, le Comité et le GOC jugent que les patients répondant aux critères d'admissibilité de l'essai REFLECT devraient être traités par le lenvatinib; les patients ayant un score de Child-Pugh de A et répondant à l'une des conditions suivantes seraient admissibles au traitement par le sorafénib : indice fonctionnel ECOG de 2, tumeur occupant 50 % du foie, envahissement manifeste du canal cholédoque ou d'une branche principale de la veine porte.</li> <li>Rien de probant ne laisse actuellement croire que l'efficacité d'un traitement de deuxième intention du CHC serait influencée par le traitement de première intention employé, les deux médicaments à l'étude ayant des mécanismes d'action assez semblables. Conscient de l'absence de données probantes dans ce contexte particulier, le Comité sait toutefois que les oncologues extrapolent souvent l'efficacité des traitements de deuxième intention après l'établissement d'un nouveau médicament de première intention dans différents sièges tumoraux. Le Comité appuie donc le recours au régorafénib après un traitement par le lenvatinib si la situation clinique le justifie. Soulignons en terminant que le GOC ne pense pas que les cliniciens vont privilégier le sorafénib pour veiller à ce que leurs patients puissent ensuite recevoir du régorafénib ou d'autres traitements de deuxième intention.</li> </ul>

BCLC = Barcelona Clinic Liver Cancer; CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS; CHC = carcinome hépatocellulaire; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; GCP = Groupe consultatif provincial; GOC = groupe d'orientation clinique; TACE = chimioembolisation transartérielle.