

COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)

Recommandation finale au sujet du régorafénib (Stivarga) dans le traitement du carcinome hépatocellulaire inopérable

Médicament	Régorafénib (Stivarga)
Critère de remboursement demandé	Traitement des patients atteints du carcinome hépatocellulaire (CHC) inopérable ayant été traités au préalable par le sorafénib.
Demandeur	Bayer
Fabricant	Bayer
Date de l'avis de conformité	29 septembre 2017
Date de présentation de la demande	12 octobre 2017
Parution de la recommandation initiale	29 mars 2018
Parution de la recommandation finale	18 avril 2018

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	
Cout approximatif du médicament par patient, par mois (28 jours) :	Cout du régorafénib : Régorafénib (Stivarga) : 72,60 \$ par comprimé de 40 mg À la dose recommandée, le régorafénib coûte 217,86 \$ par jour et 6 100,08 \$ par cycle de 28 jours.

Recommandation du CEEP	<p>Le CEEP recommande le remboursement du régorafénib (Stivarga) dans le traitement du carcinome hépatocellulaire (CHC) inopérable chez les patients qui ont été traités préalablement par le sorafénib, seulement si la condition suivante est respectée :</p> <ul style="list-style-type: none"> la rentabilité doit être améliorée pour atteindre un niveau acceptable. <p>Si la condition susmentionnée n'est pas respectée, le CEEP ne recommande pas le remboursement du régorafénib. Les patients admissibles doivent présenter un indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 ou 1 et un score de Child-Pugh de A, être en mesure de tolérer le sorafénib, comme le définit l'essai RESORCE, et respecter les autres critères d'admissibilité de cet essai. Le traitement par le régorafénib se poursuit jusqu'à la progression de la maladie.</p> <p>Le CEEP émet cette recommandation, car il constate que le régorafénib procure un bénéfice clinique net, fondé sur l'amélioration significative sur le plan clinique de la survie globale (SG) et le profil de toxicité acceptable. Le CEEP conclut également que le traitement correspond aux valeurs des patients, puisqu'il améliore la SG sans altérer la qualité de vie (QdV), dans le contexte d'une maladie pour laquelle de nombreux besoins ne sont pas satisfaits.</p> <p>Cependant, le CEEP note qu'au prix suggéré, le régorafénib ne peut pas être considéré comme étant rentable comparativement au traitement symptomatique optimal (TSO).</p>
Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes	<p>Ententes de prix pour améliorer la rentabilité</p> <p>Comme le CEEP constate que le régorafénib associé au TSO procure un bénéfice clinique net comparativement au placebo associé au TSO chez les patients atteints d'un CHC inopérable ayant été traités au préalable par le sorafénib, il propose aux autorités sanitaires d'envisager de négocier des ententes de prix ou des structures de cout pour améliorer la rentabilité jusqu'à un niveau acceptable.</p> <p>Critères d'admissibilité au traitement de l'essai RESORCE</p> <p>Le CEEP convient que la population visée par le remboursement doit respecter les critères d'inclusion de l'essai, soit un score de Child-Pugh de A et un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1. De plus, les patients qui ne toléraient pas le sorafénib (c.-à-d. incapables de le tolérer à une dose d'au moins 400 mg/jour pendant au moins 20 jours des 28 derniers jours de traitement) sont exclus. Le CEEP convient que les patients ayant une insuffisance hépatique (score de Child-Pugh de B), un indice fonctionnel plus faible (≥ 2) et une intolérance au sorafénib sont peu susceptibles de tolérer le traitement par le régorafénib.</p>

Mise en œuvre de la première évaluation par tomодensitométrie à la 6^e semaine
Le CEEP note que la fréquence de l'examen radiographique visant à évaluer la progression de la maladie n'est pas la même dans l'essai (toutes les six semaines) et dans la pratique clinique canadienne (tous les trois mois). Le CEEP convient que si la progression de la maladie n'est pas évaluée plus souvent dans le milieu clinique, il est possible que le coût d'acquisition du médicament soit plus élevé, puisque le délai de confirmation de la progression de la maladie sera plus long. Ainsi, le CEEP convient que durant la mise en œuvre, les autorités de la santé devraient envisager de mettre en place un examen radiographique à la 6^e semaine, si possible, du moins pour la première évaluation, afin de s'assurer d'identifier rapidement les patients dont la maladie évolue et de cesser leur traitement.

Veillez prendre note que les questions du Groupe consultatif provincial (GCP) sont abordées dans le résumé des délibérations du CEEP et dans le tableau sommaire à l'annexe 1.

Résumé des délibérations du CEEP

En vertu du [cadre de délibération du CEEP](#), la recommandation au sujet du remboursement d'un médicament se fonde sur quatre critères :

Le bénéfice clinique	Les valeurs et les attentes des patients
L'évaluation économique	La faisabilité de l'adoption

En 2017, environ 2 500 nouveaux cas de CHC ont été diagnostiqués au Canada. L'approche de traitement et le pronostic des patients atteints du CHC dépendent de l'étendue de la maladie, de la réserve hépatique fonctionnelle et de l'indice fonctionnel. Le score de Child-Pugh (A, B ou C) est la mesure la plus couramment utilisée pour évaluer la réserve hépatique. Conformément à l'algorithme de la clinique pour le cancer du foie de Barcelone (Barcelona Clinic Liver Cancer [BCLC]), le pronostic des patients atteints d'un CHC inopérable à un stade avancé est mauvais, même lorsque la réserve hépatique est préservée, la SG médiane étant de moins d'un an. Le sorafénib est présentement d'usage autorisé et financé partout au Canada dans le traitement systémique de première intention des patients atteints du CHC avancé dont le score de Child-Pugh est A. En ce qui concerne les patients dont la maladie progresse alors qu'ils sont traités par le sorafénib, le pronostic est sombre, puisqu'il n'y a actuellement pas de traitement offert en dehors des essais cliniques. Par conséquent, le CEEP conclut qu'il y a un besoin non satisfait à cet égard.

Le CEEP a délibéré sur les résultats d'un essai contrôlé randomisé (ECR) de phase III, multinational, multicentrique, à double insu et contrôlé par placebo, l'étude RESORCE. L'essai évalue l'efficacité et l'innocuité du régorafénib associé au TSO comparativement au placebo associé au TSO (ci-après désigné TSO seulement) chez les patients atteints d'un CHC inopérable ayant été traités préalablement par le sorafénib. Le CEEP conclut que le régorafénib procure un bénéfice clinique net chez cette population, selon une amélioration cliniquement et statistiquement significative de la SG. Il convient qu'une amélioration absolue de la SG de 2,8 mois est significative chez cette population de patients pour laquelle le pronostic est extrêmement mauvais. L'essai RESORCE montre aussi une amélioration de la survie sans progression (SSP) et du taux de réponse objective (TRO). La QdV est mesurée au moyen de certaines échelles, qui toutes indiquent que le traitement par le régorafénib n'altère pas la QdV des patients. Le CEEP convient que le maintien de la qualité de vie (pas de détérioration de la qualité de vie) est un élément important pour les patients dans ce contexte. Il note que les patients recevant le régorafénib ont subi davantage d'effets toxiques que ceux recevant le TSO seulement; cependant, les effets toxiques étaient attendus et gérables. Le CEEP prend note des commentaires de cliniciens inscrits selon lesquels les patients atteints du CHC semblent mieux tolérer le régorafénib que les patients dans les autres indications pour lesquelles le régorafénib est utilisé. Il mentionne qu'une variété de facteurs, comme le nombre de traitements préalables ou les critères d'admissibilité potentiellement plus stricts pour les patients atteints du CHC, peuvent expliquer leur meilleure tolérance du régorafénib. Cependant, le CEEP précise que de telles comparaisons entre les essais et les indications risquent d'être très subjectives. Dans l'ensemble, il convient que le régorafénib procure un bénéfice clinique net dans ce contexte.

Le CEEP a examiné la généralisabilité des résultats de l'essai RESORCE et note que l'essai était restreint aux patients présentant un score de Child-Pugh de A et un indice fonctionnel ECOG de 0 à 1. De plus, les patients qui ne toléraient pas le sorafénib (c.-à-d. incapables de tolérer le sorafénib à une dose minimale de 400 mg/jour pendant au moins 20 jours des 28 derniers jours de traitement) ont été exclus. Le CEEP convient que la population visée par le remboursement doit respecter ces critères, puisqu'une population plus vaste de patients présentant une insuffisance hépatique (score de Child-Pugh de B), un indice fonctionnel moins bon (≥ 2) ou une intolérance au sorafénib est peu susceptible de tolérer le traitement par le régorafénib. Il note que les commentaires des cliniciens inscrits et du Groupe d'orientation clinique (GOC) appuient l'utilisation des critères de l'essai RESORCE pour déterminer l'admissibilité au traitement. Même si l'essai permettait aux patients de poursuivre le traitement malgré une progression de la maladie, le CEEP conclut que le traitement par le régorafénib devrait être maintenu jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité intolérable. Il convient également qu'il n'existe aucune donnée probante appuyant l'utilisation du régorafénib en traitement de première intention.

Le CEEP a délibéré sur la rétroaction d'un groupe de défense des intérêts des patients et note que le CHC inopérable a de lourdes répercussions sur les patients et entraîne divers effets secondaires qui altèrent leur qualité de vie. Parmi ceux-ci, la fatigue est le plus important, suivie des douleurs abdominales et des nausées. Le CEEP convient qu'il y a un besoin à combler à cet égard. Les patients comprennent que les nouvelles options de traitement ne seront pas curatives, mais souhaitent avoir accès à des traitements pouvant prolonger leur vie et leur donner du temps additionnel avec leur famille. En discutant des commentaires du groupe de défense des intérêts des patients, le CEEP constate que la description de l'expérience des patients transmet bien leur sentiment de désespoir causé par

la maladie. Il précise que les patients participant à l'essai RESORCE forme un groupe trié sur le volet (ils ont un indice fonctionnel ECOG de 0 à 1, une fonction hépatique adéquate, et tolèrent bien le traitement par le sorafénib, par exemple) qui ne représente pas nécessairement les patients qui ont transmis des commentaires par l'entremise du groupe de patients ou les patients vus habituellement en pratique clinique (c.-à-d. ceux très affaiblis par la maladie et dont la qualité de vie a diminué). Malgré cette différence, le CEEP convient que la survie prolongée, l'absence de détérioration de la QdV et un profil de toxicité gérable sont des avantages significatifs pour les patients atteints d'un CHC inopérable. Par conséquent, il conclut que le régorafénib correspond aux valeurs des patients. Enfin, il loue la Fondation canadienne du foie, elle qui a sollicité la rétroaction de patients de plusieurs langues, pour les efforts déployés pour collecter de l'information sur l'expérience d'une vaste population de patients.

Le CEEP a délibéré sur la rentabilité du régorafénib comparativement au TSO seulement et conclut que, au prix suggéré, le régorafénib n'est pas rentable. Il note que le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) est le plus sensible au cout de l'évaluation radiographique et au fait que les patients prennent la dose complète de régorafénib ou non, conformément à l'essai RESORCE. Le CEEP est conscient que les patients ne prennent pas nécessairement la dose complète de régorafénib s'il y a des réductions de leur dose, comme celles rapportées dans l'essai RESORCE. Cependant, chaque patient recevra le nombre de comprimés prévu chaque mois, et il y aura du gaspillage si la dose est réduite. Par conséquent, le Groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA a modélisé le cout associé à 100 % de la dose par opposition à 85 %. Le CEEP a appuyé la nouvelle analyse du GOE, dans laquelle le cout de l'examen radiographique a été augmenté pour mieux correspondre au cout de la tomодensitométrie de l'abdomen au Canada. Finalement, le GOE a modélisé d'autres valeurs d'utilité. Le GOC estime que les valeurs utilisées dans l'analyse de référence sont élevées et ne reflètent pas l'utilité dans la population clinique atteinte du CHC. En fonction des changements décrits, le CEEP convient que le régorafénib n'est pas rentable et que le RCED réel est probablement plus près de l'extrémité supérieure de l'estimation issue de la nouvelle analyse du GOE. Il note également que la fréquence de l'évaluation radiographique de la progression de la maladie n'est pas la même dans l'essai (toutes les six semaines) et dans la pratique clinique canadienne (tous les trois mois). Il précise que si la progression de la maladie n'est pas évaluée plus souvent, le cout d'acquisition du médicament sera plus élevé puisque le traitement se poursuivra malgré la progression de la maladie. Ainsi, le CEEP propose aux autorités de la santé, si elles mettent en œuvre le remboursement du médicament, d'envisager la mise en place d'une évaluation radiographique à la 6^e semaine, du moins pour la première évaluation, afin de s'assurer d'identifier rapidement les patients dont la maladie évolue et de cesser leur traitement.

Le CEEP a également tenu compte des facteurs influençant la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement conditionnelle du régorafénib pour les patients atteints d'un CHC inopérable. Il précise que la population admissible au remboursement devrait correspondre aux critères d'étude, et convient que l'exclusion des patients présentant un score de Child-Pugh de B, un indice fonctionnel ECOG supérieur à 1 et une intolérance au sorafénib (c.-à-d. incapables de le tolérer à une dose minimale de 400 mg/jour pendant 20 des 28 derniers jours de traitement) ne réduit pas l'importance clinique du régorafénib. Le CEEP note que cela correspond aux conclusions du GOC et aux commentaires des cliniciens inscrits. Il convient également qu'il n'existe aucune donnée probante appuyant l'utilisation du régorafénib en traitement de première intention. Il ajoute que les comprimés de 40 mg réduiront le risque de gaspillage; cependant, il y aura tout de même du gaspillage si l'on remet au patient le nombre de comprimés correspondant à la dose mensuelle complète et que la dose est ensuite réduite. Le CEEP a discuté de l'incidence budgétaire du régorafénib et constate qu'elle variera selon la part du marché. Il note également que, s'il n'est pas possible d'augmenter la fréquence de l'évaluation radiographique, le traitement pourrait se poursuivre même si la maladie progresse, de sorte que le cout d'acquisition du médicament augmentera. Nous ne savons pas dans quelle mesure cela peut influencer l'incidence budgétaire. De plus, le CEEP convient que les modalités de financement des traitements oraux ne sont pas uniformes au Canada, ce qui pourrait représenter un obstacle à l'accès à des médicaments abordables pour certains patients.

LES PREUVES EN BREF

Les délibérations du Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) ont porté sur :

- La revue systématique du PPEA.
- D'autre documentation dans le *Rapport d'orientation clinique* qui fournit du contexte clinique.
- L'évaluation du modèle économique et de l'analyse de l'incidence budgétaire soumis par le fabricant.
- Les recommandations du Groupe d'orientation clinique et du Groupe d'orientation économique du PPEA.
- La rétroaction d'un groupe de défense des intérêts des patients (la Fondation canadienne du foie [FCF]).
- Les commentaires de cliniciens inscrits.
- Les renseignements fournis par le Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA.

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

- Un groupe de défense des intérêts des patients (la Fondation canadienne du foie [FCF])
- Un groupe de cliniciens (comité consultatif sur les médicaments gastro-intestinaux d'Action Cancer Ontario et un clinicien inscrit)
- Le GCP
- Le demandeur (Bayer)

La recommandation initiale du CEEP préconisait le remboursement du régorafénib (Stivarga) dans le traitement du CHC inopérable chez les patients ayant été traités préalablement par le sorafénib, seulement si la condition de l'amélioration de la rentabilité jusqu'à l'atteinte d'un niveau acceptable était respectée. Selon la rétroaction obtenue au sujet de cette recommandation, tous les intervenants (fabricant, groupe de défense des intérêts des patients, groupe de cliniciens inscrits et GCP) appuient la recommandation initiale.

Bénéfice clinique global

Portée de la revue systématique du PPEA

La revue vise à évaluer l'innocuité et l'efficacité du régorafénib chez les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) inopérable ayant été traités préalablement par le sorafénib.

Étude retenue : essai aléatoire de phase III

La revue systématique du PPEA porte sur un essai contrôlé randomisé (ECR) de phase III, multicentrique, à double insu et contrôlé par placebo, l'étude RESORCE, qui compare le régorafénib associé au traitement symptomatique optimal (TSO) au placebo associé au TSO (ci-après désigné TSO seulement) chez les patients atteints d'un CHC inopérable ayant été traités préalablement par le sorafénib. Selon les principaux critères d'inclusion, les patients devaient être âgés d'au moins 18 ans; avoir un score de Child-Pugh de A pour leur fonction hépatique; avoir un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1; avoir toléré le sorafénib lors d'un traitement antérieur (défini par une dose quotidienne minimale de 400 mg pendant au moins 20 des 28 derniers jours avant l'arrêt du traitement) et avoir une espérance de vie d'au moins trois mois. Les patients ont été répartis aléatoirement (2:1) pour recevoir le traitement par le régorafénib (n = 379) ou le placebo (n = 194). La répartition aléatoire a été stratifiée par région géographique (Asie par rapport à toutes les autres régions). Le traitement se poursuit jusqu'à la progression de la maladie évaluée en fonction des critères mRECIST (version modifiée des critères d'évaluation de la réponse au traitement des tumeurs solides), à l'évolution clinique (c.-à-d. indice fonctionnel ECOG d'au moins 3 ou détérioration symptomatique, y compris de la fonction hépatique), au décès, à l'apparition d'une toxicité intolérable, au retrait du consentement ou selon la décision du chercheur. Un patient pouvait poursuivre le traitement malgré la progression de la maladie si le chercheur jugeait qu'il en tirerait un bénéfice clinique. Après l'analyse primaire, les patients qui recevaient le placebo pouvaient passer au régorafénib. Par conséquent, les résultats de l'analyse primaire ne sont pas influencés par le changement de groupe.

Population étudiée : score de Child-Pugh de A, intolérance au sorafénib

Les groupes de traitement sont bien équilibrés au début de l'étude sur le plan des caractéristiques des patients. Même si les critères d'inclusion de l'étude limitaient les patients à ceux ayant un score de Child-Pugh de A, 11 patients ont vu leur score de Child-Pugh passer à B après la sélection et ont été inclus à la population en intention de traiter. Les patients inscrits à l'essai ont un indice fonctionnel ECOG de 0 (65 % et 67 %) ou de 1 (35 % et 33 %) et un âge médian respectif de 64 ans et de 62 ans dans les groupes traités par le régorafénib et le placebo. La majorité des patients des deux groupes ont été classés comme étant caucasiens (36 % et 35 %) ou asiatiques (41 % et 40 %) et de sexe masculin (88 % dans les deux groupes). Respectivement 33 % et 34 % des patients des groupes du régorafénib et du TSO sont porteurs de l'antigène de surface de l'hépatite B et respectivement 19 % et 21 % des patients sont porteurs de l'antigène de surface de l'hépatite C. La cause du CHC est à l'hépatite B chez 38 % des patients et l'hépatite C chez 21 % des patients, et ce, dans les deux groupes. Il est important de noter que la maladie peut avoir plus d'une cause dans certains cas.

Lors de la première date butoir (29 février 2016), la plupart des patients avaient arrêté leur traitement désigné (respectivement 83 % et 95 % dans les groupes traités par le régorafénib et le placebo). La raison la plus courante de l'arrêt du traitement est l'évolution radiologique dans les deux groupes de traitement (respectivement 48,2 % et 65,0 %). Des patients ont également arrêté le traitement en raison d'événements indésirables (EI) associés à l'évolution de la maladie (18,1 % et 15,3 %), d'EI non associés à l'évolution de la maladie (15,2 % et 6,6 %) et par choix personnel (8,4 % et 2,7 %).

Principaux résultats quant à l'efficacité : amélioration significative sur les plans statistique et clinique de la survie globale

Le principal résultat en matière d'efficacité sur lequel s'est penché le CEEP est la survie globale (SG), le principal critère d'évaluation de l'étude. Les résultats secondaires clés sont la survie sans progression (SSP), le taux de

réponse objective (TRO), la qualité de vie (QdV) et l'innocuité. Lors de la date butoir du 29 février 2016, le régorafénib était associé à une amélioration significative sur le plan statistique de la SG comparativement au placebo (rapport des risques instantanés [RRI] 0,63; intervalle de confiance [IC] à 95 %, 0,50 à 0,79; $p \leq 0,0001$). La SG médiane était de 10,6 mois comparativement à 7,8 mois, avec une amélioration absolue de 2,8 mois. Le régorafénib était également associé à une SSP plus longue comparativement au placebo, selon les critères mRECIST (RRI de 0,46; IC à 95 %, 0,37 à 0,56; $p \leq 0,0001$) et les critères RECIST 1.1 (RRI de 0,43; IC à 95 %, 0,35 à 0,52; $p < 0,0001$). Le TRO était considérablement plus élevé avec le régorafénib qu'avec le placebo (respectivement 11 % et 4 %). Il est important de noter qu'il n'y a pas eu de hiérarchisation des analyses statistiques ou d'autres analyses de la multiplicité mises en œuvre dans l'essai pour contrôler les erreurs de type 1.

Le CEEP a délibéré sur les résultats de l'essai RESORCE et convient qu'une amélioration absolue de 2,8 mois de la SG est significative chez cette population pour laquelle le pronostic est mauvais (SG médiane de moins d'un an au diagnostic). Le CEEP convient également que le régorafénib améliore la SSP et le TRO.

Le CEEP convient que la population admissible au remboursement devrait respecter les critères d'inclusion de l'essai. Plus précisément, les patients ayant une insuffisance hépatique (score de Child-Pugh de B), un indice fonctionnel moins bon (≥ 2) et une intolérance au sorafénib sont peu susceptibles de tolérer le traitement par le régorafénib et ne devraient pas être admissibles. Le CEEP note que les cliniciens inscrits et le Groupe d'orientation clinique (GOC) appuient l'utilisation des critères de l'essai RESORCE pour déterminer l'admissibilité au traitement. Même si l'essai permettait aux patients de poursuivre le traitement malgré la progression, le CEEP conclut que le traitement par le régorafénib devrait être maintenu jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité intolérable.

Résultats rapportés par les patients : pas de détérioration de la qualité de vie

Les résultats rapportés par les patients ont été mesurés au moyen de quatre instruments : l'évaluation fonctionnelle du traitement anticancéreux – Général (FACT-G); le FACT – Hépatobiliaire (FACT-Hep); le questionnaire EuroQol 5-Dimensions 3-Levels (EQ-5D-3L) et l'échelle visuelle analogue EQ-5D (EVA EQ). Il n'y a pas de différence statistique entre le régorafénib et le placebo pour les échelles FACT-G, EQ-5D-3L et EVA EQ ($p > 0,05$ pour toutes) ni de différence significative sur le plan clinique pour ces échelles, puisque la différence minimale importante (DMI) n'a pas été atteinte. L'analyse de la surface sous la courbe des moyennes des moindres carrés en fonction du temps favorise le placebo pour le score total du FACT-Hep ($p = 0,0006$); cependant, la différence n'est pas significative sur le plan clinique, puisque le seuil de la DMI n'a pas été franchi. Les résultats des quatre instruments portant sur la QdV utilisés dans l'essai montrent que le traitement par le régorafénib n'a pas entraîné de détérioration de la QdV des patients. Le CEEP convient qu'une absence de détérioration de la QdV est significative pour les patients.

Innocuité : plus grand nombre d'évènements indésirables avec le régorafénib, mais ils étaient attendus et gérables

Presque tous les patients ont subi au moins un évènement indésirable survenu durant le traitement (EIST) (respectivement 100 % et 93 % dans les groupes traités par le régorafénib et le placebo). On a observé moins d'EIST de grade 3 et 4 dans le groupe traité par le placebo (39 %) que dans le groupe traité par le régorafénib (67 %). Les patients du groupe traité par le régorafénib ont présenté davantage d'EIST de grade 3 ou supérieur associés au médicament (50 % par rapport à 17 %) que le groupe témoin. On a observé davantage d'évènements indésirables graves (EIG) associés au médicament (10 % par rapport à 3 %) et de modifications de la dose (68 % par rapport à 31 %) dans le groupe traité par le régorafénib comparativement au groupe traité par le placebo. Davantage de patients traités par le régorafénib (25 %) ont dû arrêter le traitement en raison des EI comparativement aux patients prenant le placebo (19 %). Les taux de sérum glutamo-oxaloacétique transaminase (SGOT), la réaction cutanée main-pied et l'augmentation de sérum glutamopyruvique transaminase (SGPT) sont les raisons les plus courantes de l'arrêt du traitement causé par les EI. Il y a eu plus de décès parmi les patients prenant le régorafénib ($n = 7$) que parmi les patients du groupe placebo ($n = 2$).

Le CEEP convient que les patients recevant le régorafénib ont présenté davantage de toxicités que ceux recevant le TSO seulement; cependant, les toxicités étaient attendues et considérées comme étant gérables. Le CEEP prend acte des commentaires des cliniciens inscrits selon lesquels les patients atteints du CHC semblent mieux tolérer le régorafénib que les patients atteints d'autres affections pour lesquelles le régorafénib a été étudié. Le CEEP note qu'une variété de facteurs peuvent expliquer cela, notamment l'étape où en sont rendus les patients dans leur traitement et les critères d'admissibilité stricts de RESORCE. Cependant, le CEEP convient qu'il est difficile de faire des comparaisons entre les essais et les indications.

Besoin et fardeau de la maladie : besoin non satisfait important après la progression avec le sorafénib

En 2017, environ 2 500 nouveaux cas de CHC ont été diagnostiqués au Canada. Au cours des deux dernières décennies, l'incidence du CHC a augmenté de 3,1 % par année chez les hommes et de 2,1 % par année chez les femmes. Cette augmentation est attribuée en partie à l'immigration accrue de personnes provenant de pays où les facteurs de risque du CHC (comme l'hépatite B et C) sont plus courants. L'approche de traitement et le pronostic des patients atteints du CHC dépendent de l'étendue de la maladie, de la réserve hépatique fonctionnelle et de l'indice fonctionnel. La classification de Child-Pugh (A : 5 à 6; B : 7 à 9; et C : 10 à 15) est le score le plus couramment employé pour évaluer la réserve hépatique. Le CHC est considéré comme une tumeur réfractaire à la chimiothérapie. Le sorafénib est présentement autorisé et financé partout au Canada pour le traitement systémique de première intention des patients atteints du CHC avancé et présentant un score de Child-Pugh de A. Conformément à l'algorithme de la clinique pour le cancer du foie de Barcelone (Barcelona Clinic Liver Cancer [BCLC]), le pronostic des patients atteints d'un CHC inopérable à un stade avancé est mauvais, même lorsque la réserve hépatique est préservée, la SG médiane étant de moins d'un an. En ce qui concerne les patients dont la maladie progresse alors qu'ils sont traités par le sorafénib, il n'y a actuellement pas de traitement disponible en dehors des essais cliniques. Les patients atteints du CHC font face à un mauvais pronostic et reçoivent habituellement un TSO après la progression avec le sorafénib. Par conséquent, le CEEP convient qu'il y a un besoin non satisfait à cet égard.

Commentaires des cliniciens inscrits : besoin non satisfait après la progression avec le sorafénib

Les cliniciens inscrits reconnaissent un besoin non satisfait important puisque la survie des patients atteints du CHC est brève, et qu'il n'y a pas de traitement autre que les soins palliatifs après la progression de la maladie avec le sorafénib. Les cliniciens ont observé que la proportion de patients admissibles au sorafénib en traitement de première intention est petite, et que la proportion subséquente de patients qui seraient admissibles au sorafénib en deuxième intention est encore plus petite. Les cliniciens ont souligné que les patients qui arrêtent le traitement par le sorafénib en raison des toxicités, dont la maladie progresse avec le sorafénib et qui présentent une insuffisance hépatique ne sont pas admissibles au régorafénib.

Selon l'essai RESORCE, les cliniciens ont noté une survie prolongée d'environ trois mois chez les patients prenant le régorafénib. Ils conviennent que les patients admissibles au traitement doivent avoir une bonne fonction hépatique (c.-à-d. score de Child-Pugh de A) et un bon indice fonctionnel (ECOG de 0 ou 1), alors que les patients qui ont arrêté le traitement par le sorafénib en raison des toxicités liées au médicament et les patients dont la maladie a progressé avec le sorafénib et qui présentent une insuffisance hépatique ne sont pas admissibles au régorafénib. En raison des toxicités liées au régorafénib, les cliniciens ont noté que les patients devront être étroitement surveillés, mais que les toxicités peuvent être gérées par une réduction de la dose au besoin. Cependant, un groupe de cliniciens a indiqué que les toxicités observées chez les patients atteints du CHC dans l'essai RESORCE ne sont pas aussi graves que celles observées avec le régorafénib dans l'essai CORRECT, qui compare le régorafénib au placebo dans le traitement du cancer colorectal. Le CEEP note qu'une variété de facteurs peuvent expliquer pourquoi les patients semblent mieux tolérer le régorafénib, notamment l'étape où ils en sont rendus dans leur traitement et les critères d'admissibilité stricts de RESORCE. Cependant, le CEEP convient qu'il est difficile de faire des comparaisons entre les essais et les indications.

Valeurs et attentes des patients

Valeurs des patients atteints du carcinome hépatocellulaire : répercussions substantielles sur la qualité de vie

La FCF a fourni des commentaires sur le régorafénib (Stivarga) dans le traitement des patients atteints d'un CHC inopérable et ayant été traités par le sorafénib. Les commentaires sont résumés ci-dessous. La rétroaction des patients a été recueillie par diverses méthodes. Le CEEP note qu'un sondage en ligne a été réalisé en anglais, en français et dans une langue chinoise, et loue les efforts du groupe pour obtenir des commentaires sur l'expérience d'une population plus large de patients en ayant recours à plusieurs langues.

Le CEEP a discuté des commentaires selon lesquels le CHC a des répercussions importantes sur la qualité de vie des patients, la fatigue ayant le plus gros impact, suivie des douleurs abdominales et des nausées. Les patients ont également indiqué que la perte d'appétit, la perte de poids, la diarrhée, les problèmes cutanés et l'alopécie ont nui à leur qualité de vie. Selon des témoignages fournis par la FCF, les patients ont de la difficulté à tolérer les symptômes et sentent qu'ils représentent un fardeau pour les membres de leur famille. Les patients ont décrit leur expérience du CHC comme étant angoissante, préoccupante, bouleversante, effrayante et triste. Le CEEP note que la description de l'expérience des patients transmet bien leur sentiment de désespoir. Cependant, il rappelle que les patients inclus dans l'essai RESORCE font partie d'un groupe trié sur le volet (ont un bon indice fonctionnel et une fonction rénale

adéquate, et sont en mesure de tolérer le traitement, par exemple) et ne représentent pas nécessairement fidèlement les patients vivant avec un tel fardeau de la maladie et ayant des répercussions sur leur qualité de vie aussi importantes.

Valeurs des patients au sujet du traitement : traitements difficiles, gestion des effets secondaires, qualité de vie, besoin non satisfait

Selon les données du sondage de la FCF, la chimioembolisation transartérielle (TACE) suivie de l'ablation du foie, de l'opération et de la transplantation hépatique sont les formes les plus courantes de traitement des patients atteints du CHC. Selon la rétroaction des patients, la TACE est le traitement le plus difficile à recevoir, suivie du traitement par le sorafénib. Les patients étaient également plus susceptibles de qualifier leur qualité de vie actuelle comme étant mauvaise si leur plus récent traitement était le sorafénib. Selon la FCF, la douleur, le manque d'énergie, le prurit (démangeaisons), les vomissements, les étourdissements et les douleurs abdominales sont les effets secondaires les plus courants des traitements actuels.

Toujours selon la FCF, les attentes des patients concernant le traitement sont la diminution des symptômes physiques afin de parvenir à une plus grande indépendance. Également, les patients ont indiqué que l'ajout de nouvelles options de traitement pourrait aider à réduire le sentiment d'anxiété et donner de l'espoir aux patients qui n'ont peut-être aucune autre option. Étant donné le mauvais pronostic des patients atteints du CHC et l'absence d'options de traitement pour les patients dont la maladie a progressé avec le sorafénib, la FCF reconnaît que le régorafénib répond à un besoin non satisfait en traitement de deuxième intention. Dans l'ensemble, le CEEP convient que la survie prolongée, l'absence de détérioration de la qualité de vie et le profil de toxicité gérable observés dans l'essai RESORCE sont des éléments significatifs pour les patients atteints d'un CHC inopérable. Par conséquent, le CEEP conclut que le régorafénib correspond aux valeurs des patients.

ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

Modèle économique présenté : analyses cout/efficacité et cout/utilité

Le Groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA a évalué les analyses cout/efficacité et cout/utilité comparant le régorafénib au TSO seulement chez les patients atteints d'un CHC inopérable et ayant été traités préalablement par le sorafénib (Nexavar).

Fondement du modèle économique : données économiques et cliniques raisonnables

L'analyse tient compte des coûts liés à l'acquisition du médicament, à la prise en charge de la maladie, aux EI et à la surveillance du traitement. Elle tient compte également des effets cliniques clés suivants : la SG, la SSP, les utilités et les désutilités associées aux EI. Le bénéfice lié à la survie observé dans l'essai RESORCE a été extrapolé à un horizon temporel de trois ans. Les paramètres d'efficacité et d'innocuité ainsi que les utilités se fondent sur l'essai RESORCE. Les données sur les coûts et les ressources utilisées sont tirées de l'essai RESORCE ainsi que de l'analyse d'une base de données populationnelle de l'Ontario sur l'utilisation des soins de santé par les patients atteints du CHC de 2002 à 2010.

L'analyse de référence soumise suppose que tous les coûts de base sont considérés comme étant équivalents entre le régorafénib et le TSO seulement, et des paramètres courants sont utilisés pour tous les groupes de traitement. Puisque dans la pratique clinique canadienne, l'intervalle entre les examens radiographiques pour évaluer la progression est plus long (trois mois) comparativement à ce qui a été fait dans l'essai (six semaines), il est probable que les patients, dans la pratique clinique, suivent le traitement par le régorafénib plus longtemps si la fréquence des examens n'est pas accrue. Nous ne savons pas dans quelle mesure cet aspect peut influencer le rapport cout/efficacité différentiel (RCED). Il est important de noter que le modèle n'a pas permis au GOE d'évaluer les répercussions de ce facteur sur la rentabilité.

Coûts liés au médicament : la dose complète n'a pas été modélisée dans l'analyse de référence

Le régorafénib coûte 72,60 \$ par comprimé de 40 mg. À la dose recommandée de 160 mg pris une fois par jour par voie orale pour les trois premières semaines de chaque cycle de quatre semaines, le régorafénib coûte 217,86 \$ par jour et 6 100,08 \$ par cycle de 28 jours. Le modèle économique porte sur une dose et un cout quotidiens modifiés, correspondant à 85 % de la dose recommandée de régorafénib.

Estimation du rapport cout/efficacité : répercussions inconnues de la faible fréquence de l'examen radiographique pour évaluer la progression de la maladie

Le CEEP a délibéré sur la rentabilité du régorafénib comparativement au TSO seulement et conclut que, au prix suggéré, le régorafénib n'est pas rentable. Il note que le RCED est le plus sensible au respect ou au non-respect du protocole d'administration du régorafénib. Le modèle soumis ne présente pas le cout de la dose complète de

régorafénib, mais utilise plutôt la dose observée dans l'essai RESORCE. Le CEEP prend acte que les patients ne prendront pas nécessairement la dose complète de régorafénib en raison des réductions de la dose, comme celles rapportées dans l'essai RESORCE. Cependant, il considère que chaque patient recevra un nombre donné de comprimés chaque mois, et qu'il y aura du gaspillage, puisqu'il est improbable que les comprimés supplémentaires (en raison d'une réduction de la dose) soient pris en compte lorsque le patient recevra sa prochaine dose de médicament. Le RCED est également sensible au coût de l'examen radiographique. Le CEEP appuie la nouvelle analyse du GOE, dans laquelle le coût de l'examen radiographique a été augmenté pour mieux refléter le coût de la tomodensitométrie de l'abdomen au Canada. Finalement, le GOE a également utilisé d'autres valeurs d'utilité, puisque le GOC a jugé que les utilités dérivées de l'essai sont élevées et ne reflètent pas la population clinique du CHC. En fonction des changements décrits, le CEEP convient que le régorafénib n'est pas rentable et que le RCED réel est probablement plus près de l'extrémité supérieure de l'estimation issue de la nouvelle analyse du GOE.

Le CEEP note également que la fréquence de l'examen radiographique visant à évaluer la progression de la maladie n'est pas la même dans l'essai (toutes les six semaines) et dans la pratique clinique canadienne (tous les trois mois). Il convient que si l'évolution de la maladie des patients n'est pas évaluée plus souvent dans le milieu clinique, il est possible que le coût d'acquisition du médicament soit plus élevé, puisque la confirmation de l'évolution de la maladie sera plus longue à obtenir. Ainsi, il estime que durant la mise en œuvre, les autorités de la santé devraient envisager d'introduire un examen radiographie à la 6^e semaine, au moins pour la première évaluation, afin de s'assurer d'identifier rapidement les patients dont la maladie évolue et de cesser leur traitement.

FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : admissibilité en fonction des critères d'inclusion de l'essai

Le CEEP a également discuté des facteurs qui influenceraient la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement conditionnelle et que le GCP considère comme importants. Le CEEP note que bien que la voie d'administration orale facilite la mise en œuvre, le mécanisme de remboursement des traitements oraux de certaines provinces peut représenter un obstacle à l'accès à des médicaments abordables pour les patients. Il ajoute qu'il y a des exigences alimentaires relatives aux graisses et aux calories dont les patients qui prennent le régorafénib doivent tenir compte et se demande si cela peut être un enjeu pour certains patients. La posologie du régorafénib (prise du médicament pendant trois semaines, puis arrêt pendant une semaine) peut être difficile à gérer pour certains patients. De plus, les toxicités et les EI peuvent exiger des ressources additionnelles pour la surveillance et la prise en charge des patients.

Le CEEP a discuté de la population admissible au remboursement et conclut que l'admissibilité au traitement devrait correspondre aux critères d'inclusion de l'étude. Il convient que l'exclusion des patients présentant un score de Child-Pugh de B pour leur fonction hépatique, un indice fonctionnel ECOG supérieur à 1 et une intolérance au sorafénib (c.-à-d. incapables de le tolérer à une dose d'au moins 400 mg/jour au cours des 20 derniers jours du traitement de 28 jours) ne réduit pas l'importance clinique du régorafénib. Il est d'avis que cette recommandation correspond aux conclusions du GOC et aux commentaires des cliniciens inscrits. Il convient également qu'il n'y a aucune donnée probante sur l'utilisation du régorafénib en traitement de première intention. Il précise que même si les comprimés de 40 mg réduisent le risque de gaspillage, il y aura du gaspillage si une dose mensuelle complète est donnée et que la dose du patient est ensuite réduite. Il a discuté de l'incidence budgétaire du régorafénib, qui variera selon les parts du marché. Il ajoute que s'il n'est pas possible d'augmenter la fréquence des examens radiographiques, il est probable que les patients poursuivront le traitement malgré la progression de la maladie, augmentant ainsi le coût d'acquisition du médicament. Nous ne savons pas dans quelle mesure cela influera sur l'impact budgétaire.

Renseignements sur le médicament et la maladie

Médicament	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibiteur de multikinase • Comprimés pelliculés de 40 mg • 160 mg (4 comprimés, par voie orale) tous les jours pendant 3 semaines, suivi d'un arrêt du traitement de 1 semaine
Cancer	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinome hépatocellulaire inopérable.
Faits et chiffres sur la maladie	<ul style="list-style-type: none"> • En 2017, environ 2 500 nouveaux de cas de carcinome hépatocellulaire ont été diagnostiqués au Canada. • Les patients atteints de cette maladie ont un mauvais pronostic de survie, et il n'y a présentement aucune option de traitement disponible après la progression avec le sorafénib (en dehors des essais cliniques).
Traitement de référence actuel	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement symptomatique optimal
Limite du traitement actuel	<ul style="list-style-type: none"> • Seule une population jugée apte peut être traitée

Au sujet de la recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA

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 ^{re} Maureen Trudeau, oncologue (présidente)	Leela John, pharmacienne
D ^{re} Catherine Moltzan, oncologue (vice-présidente)	D ^r Anil Abraham Joy, oncologue
D ^r Kelvin Chan, oncologue	D ^{re} Christine Kennedy, médecin de famille
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	Cameron Lane, patiente suppléante
D ^r Matthew Cheung, oncologue	Christopher Longo, économiste
D ^r Winson Cheung, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D ^r Avram Denburg, oncologue pédiatre	Carole McMahon, patiente
D ^r Craig Earle, oncologue	D ^{re} Marianne Taylor, oncologue

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

- D^r Kelvin Chan et D^r Craig Earle, qui n'étaient pas présents à la réunion.
- Valerie McDonald, qui a été exclue en raison d'un conflit d'intérêts.

Puisque la recommandation initiale du CEEP a satisfait aux critères de conversion rapide en recommandation finale, un réexamen par le CEEP n'est pas nécessaire et les délibérations et le vote sur la recommandation finale du CEEP n'ont pas eu lieu.

Conflits d'intérêts

Tous les membres du Comité d'experts en examen du PPEA 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. Pour ce qui est de l'examen du régorafénib dans le traitement du carcinome hépatocellulaire, un membre est en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu et, conformément aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts, il n'a pas 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 CEEP, qui comprennent le résumé des observations de groupes de défense des intérêts de patientes, de cliniciens inscrits et du Groupe consultatif provincial ainsi que la version originale des observations de groupes de défense des intérêts de patientes. 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 d'orientation.

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. Dans ce cas-ci, il n'y a pas d'information qui ne pouvait pas être dévoilée.

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 SUR LA MISE EN ŒUVRE DU GCP

Question du GCP	Recommandation du CEEP
<ul style="list-style-type: none"> Le GCP est à la recherche de données sur l'utilisation du régorafénib dans le traitement du carcinome hépatocellulaire chez les patients dont le score Child-Pugh est B. 	<ul style="list-style-type: none"> Le CEEP précise que l'admissibilité au traitement devrait être déterminée conformément aux critères d'inclusion de l'essai clinique et convient que les patients dont la fonction hépatique correspond à la classe B de Child-Pugh ne devraient pas être traités par le régorafénib.
<ul style="list-style-type: none"> Le GCP prévoit qu'il y aura peut-être des demandes de régorafénib en traitement de première intention, en particulier pour les patients qui ne tolèrent pas le sorafénib. L'essai clinique a exclu les patients qui ne toléraient pas le sorafénib. Cependant, dans la pratique clinique, il y a des patients qui ne peuvent tolérer le sorafénib et pour qui il n'y a pas d'autres options de traitement. 	<ul style="list-style-type: none"> Le CEEP convient qu'il n'y a pas de données probantes au sujet du régorafénib dans le traitement de première intention. Il ajoute que l'admissibilité au traitement devrait être déterminée conformément aux critères d'inclusion de l'essai clinique et que les patients qui ne tolèrent pas le sorafénib (soit 400 mg par jour pendant les 20 derniers jours du cycle de 28 jours) ne devraient pas faire partie de la population pour qui le médicament sera remboursé. De plus, le sorafénib et le régorafénib ont le même mécanisme d'action, de sorte que les patients incapables de tolérer le sorafénib ne pourraient pas tolérer le régorafénib.