



Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Cabozantinib (Cabometyx)

Indication : Le cabozantinib, en combinaison avec le nivolumab, est indiqué dans le traitement de première intention de l'adénocarcinome rénal avancé (ne se prêtant pas à l'intervention chirurgicale ni à la radiothérapie à visée curative) ou métastatique, chez l'adulte.

Promoteur : Ipsen Biopharmaceuticals Canada

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.



Résumé

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Cabometyx en combinaison avec Opdivo?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Cabometyx en combinaison avec Opdivo dans le traitement de l'adénocarcinome rénal (AR) avancé ou métastatique chez l'adulte n'ayant jamais reçu de traitement à action générale en contexte de maladie métastatique, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Cabometyx en combinaison avec Opdivo devrait être remboursé chez les patients âgés de 18 ans et plus atteints d'AR qui ne se prête pas à une intervention chirurgicale ou à une radiothérapie curative, ou qui s'est propagé vers d'autres organes. Les personnes admissibles ne doivent pas avoir déjà reçu de traitement anticancéreux à action générale en contexte d'AR avancé et doivent être en assez bonne santé (bon indice fonctionnel). Le traitement combiné à l'étude ne doit pas être remboursé chez les patients ayant des tumeurs actives au cerveau ou à la moelle spinale en raison de la propagation du cancer ou ayant une maladie auto-immune évolutive.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Cabometyx en combinaison avec Opdivo doit être prescrit par une personne clinicienne possédant une expertise du traitement des AR dans un établissement ou une clinique d'oncologie en consultation externe, et le coût total des médicaments du traitement combiné ne doit pas dépasser le coût total des médicaments du schéma thérapeutique combiné le moins cher.

Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

Les données probantes d'un essai clinique montrent que Cabometyx en combinaison avec Opdivo procure un ralentissement de la propagation du cancer et une prolongation de la survie chez les personnes atteintes d'un AR avancé ou métastatique comparativement à celles traitées par le sunitinib.

À la lumière de l'évaluation menée par l'ACMTS sur les données d'économie de la santé, Cabometyx en combinaison avec Opdivo ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Le Comité estime qu'il n'y a pas suffisamment de données probantes pour justifier le coût plus élevé de Cabometyx en combinaison avec Opdivo par rapport aux autres schémas thérapeutiques combinés.



Résumé

Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Cabometyx en combinaison avec Opdivo devrait coûter aux régimes publics d'assurance médicaments environ 8 millions de dollars sur les trois prochaines années.

Qu'est-ce que l'adénocarcinome rénal?

L'AR est un cancer qui prend forme dans la paroi des tubules rénaux, dont la principale fonction est de filtrer et de nettoyer le sang. Chez les personnes atteintes d'un AR avancé ou métastatique, le cancer s'est propagé à d'autres organes ou parties de l'organisme, comme les os, les glandes surrénales, le cerveau et le foie.

Besoins non comblés en contexte d'adénocarcinome rénal

Les patients atteints d'un AR avancé expriment le besoin d'avoir des options thérapeutiques de rechange qui peuvent freiner l'évolution de la maladie et améliorer leur état de santé et leur qualité de vie.

Combien coûte Cabometyx?

Le traitement par Cabometyx devrait coûter 8 436 \$ par patient pour le premier cycle de 28 jours, puis 17 823 \$ par cycle par la suite, utilisé en combinaison avec Opdivo.

Recommandation

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS recommande le remboursement du cabozantinib combiné au nivolumab dans le traitement de l'adénocarcinome rénal avancé (ne se prêtant pas à l'intervention chirurgicale ni à la radiothérapie à visée curative) ou métastatique chez l'adulte n'ayant jamais reçu de traitement à action général en contexte de maladie métastatique, seulement si les conditions énumérées au [tableau 1](#) sont respectées.

Justification

Un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et mené en mode ouvert (CheckMate 9ER, N = 651) montre que le traitement par le cabozantinib combiné au nivolumab procure un avantage clinique additionnel pour ce qui est de la survie sans progression (SSP), de la survie globale (SG) et du taux de réponse objective (TRO) comparativement au sunitinib chez les adultes atteints d'un AR avancé ou métastatique de tous les groupes de risque de l'International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) n'ayant jamais été traités. Le rapport des risques instantanés (RRI) pour la SSP est de 0,51 (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,41 à 0,64), ce qui représente une réduction de 49 % du risque d'évènement de SSP dans le groupe recevant le cabozantinib combiné au nivolumab comparativement au groupe recevant le sunitinib à tout point temporel. Le RRI pour la SG est de 0,60 (IC à 98,89 % de 0,40 à 0,89), ce qui représente une réduction de 40 % du risque de décès dans le groupe recevant le cabozantinib combiné au nivolumab comparativement au groupe recevant le sunitinib à tout point temporel. Pour ce qui est du TRO, la différence entre les groupes est de 28,6 % (IC à 95 % de 21,7 à 35,6) et le rapport de cotes estimé entre les groupes est de 3,52 (IC à 95 % de 2,51 à 4,95; $P < 0,0001$), à l'avantage du traitement combiné à l'étude. Bien que le CEEP ne soit pas en mesure de tirer de conclusions fermes concernant les effets du cabozantinib combiné au nivolumab sur la qualité de vie liée à la santé (QVLS) comparativement à ceux du sunitinib en raison de l'absence d'analyse statistique en bonne et due forme et du mode ouvert de l'essai, il note que les évaluations descriptives laissent entendre que la QVLS a été maintenue avec le traitement à l'étude. En raison des limites des comparaisons de traitements indirectes, le CEEP n'est pas en mesure de tirer de conclusions fermes quant à l'efficacité relative du cabozantinib combiné au nivolumab comparativement à celle des autres traitements combinés actuellement remboursés dans le traitement de l'AR chez cette population de patients au Canada.

Les patients souhaitent avoir accès à des options de traitement additionnelles qui peuvent freiner l'évolution de la maladie et améliorer leur état de santé global et leur QVLS. Le CEEP conclut que le cabozantinib combiné au nivolumab offre une option de traitement efficace qui retarde l'évolution de la maladie, améliore la SG et maintient potentiellement la QVLS, répondant ainsi à certains des besoins ciblés par les patients.

Au prix soumis par le promoteur pour le cabozantinib et aux prix accessibles au public pour tous les autres médicaments, le cabozantinib combiné au nivolumab est plus dispendieux que les comparateurs actuellement remboursés. Comme il n'y a pas de données probantes qui laissent entendre que le cabozantinib combiné au nivolumab est plus efficace que d'autres traitements d'immunothérapie combinée

à un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) ou de double immunothérapie indiqués dans le traitement de première intention de l'AR avancé ou métastatique chez l'adulte, le cout total des médicaments du traitement à l'étude ne doit pas dépasser le cout total des médicaments du schéma thérapeutique combiné le moins cher.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Amorce du traitement		
1. Adultes (18 ans ou plus) présentant toutes les caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> 1.1. AR avancé OU métastatique; <ul style="list-style-type: none"> 1.1.1. l'AR avancé désigne la maladie ne se prêtant pas à l'intervention chirurgicale ni la radiothérapie à visée curative. 1.2. aucun traitement à action générale antérieur en contexte d'AR avancé. 	Les données probantes de l'essai CheckMate 9ER montrent un bénéfice clinique chez les personnes présentant ces caractéristiques.	Les patients ayant une forme histologique autre qu'à cellules claires peuvent être traités de la même manière que ceux ayant la forme histologique à cellules claires puisqu'il n'y a pas d'options de traitements standards pour la première forme. Les patients peuvent être traités s'ils ont reçu un traitement adjuvant ou néoadjuvant au moins six mois auparavant et n'ont jamais reçu d'inhibiteur de la tyrosine kinase.
2. Les patients présentent un bon indice fonctionnel.	Les patients ayant un IFK de $\geq 70\%$ sont admis à l'essai CheckMate 9ER.	Le traitement des patients ayant un IFK $< 70\%$ peut se faire à la discrétion du clinicien traitant.
3. Les patients ne correspondent pas à l'un des cas de figure suivants : <ul style="list-style-type: none"> 3.1. métastases actives au système nerveux central; 3.2. maladie auto-immune évolutive. 	L'essai CheckMate 9ER exclut les patients ayant des métastases actives au SNC et une maladie auto-immune; par conséquent, il n'y a pas de données probantes laissant croire que ces patients tireront profit du traitement par le cabozantinib combiné au nivolumab.	Les personnes présentant des métastases stables ou traitées au SNC devraient être admissibles à ce traitement. Les personnes atteintes d'une maladie auto-immune peuvent recevoir le traitement à la discrétion du médecin traitant.
Arrêt du traitement		
4. Le remboursement du cabozantinib en combinaison avec le nivolumab se poursuit jusqu'à ce qu'il y ait progression de la maladie ou apparition d'effets toxiques inacceptables. Le traitement par le nivolumab est poursuivi pour un maximum de 2 ans; le cabozantinib peut être poursuivi en monothérapie au-delà de cette période.	Tout comme dans la pratique clinique, les patients de l'essai CheckMate 9ER cessent le traitement s'il y a progression de la maladie ou apparition d'effets toxiques inacceptables. Dans l'essai CheckMate 9ER, les patients étaient traités par le nivolumab pendant une période maximale de deux ans.	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Prescription		
5. Le cabozantinib combiné au nivolumab est prescrit par une personne clinicienne ayant une expertise dans le traitement de l'AR dans une clinique d'oncologie en consultation externe.	Cette condition vise à s'assurer que le traitement n'est prescrit qu'aux personnes chez qui il est approprié et que les effets indésirables sont maîtrisés de façon optimale et rapide.	—
6. Le cabozantinib combiné au nivolumab est seulement remboursé lorsqu'il est administré en traitement combiné.	Aucune donnée probante n'appuie l'efficacité et l'innocuité du cabozantinib combiné au nivolumab lorsqu'il est utilisé en combinaison avec d'autres anticancéreux, ou lorsque l'une des composantes est d'abord utilisée en monothérapie dans le traitement de première intention de l'AR avancé ou métastatique.	Comme il est mentionné dans la condition 4, le cabozantinib peut être poursuivi en monothérapie après les 2 années de nivolumab.
7. Le nivolumab est remboursé pendant une période maximale de 2 ans. Le cabozantinib peut se poursuivre au-delà de cette période.	Dans l'essai CheckMate 9ER, les patients étaient traités par le nivolumab pendant une période maximale de deux ans.	Au moment d'une récurrence, il serait raisonnable de reprendre le traitement par le nivolumab pendant au plus un an, avec ou sans le cabozantinib, à la discrétion du médecin traitant, chez les patients qui ont arrêté le nivolumab, uniquement si l'interruption a eu lieu avant la progression de la maladie ou si la maladie a évolué durant une pause thérapeutique.
Prix		
8. Le prix du cabozantinib est négocié de sorte que son coût total, lorsqu'il est utilisé en combinaison avec le nivolumab, ne dépasse pas le coût pour le régime d'assurance médicaments du traitement remboursé le moins cher comprenant une immunothérapie et un ITK ou une double immunothérapie dans le traitement de l'AR avancé ou métastatique.	Les données probantes sont insuffisantes pour justifier le prix plus élevé du cabozantinib combiné au nivolumab par rapport au traitement remboursé le moins cher comprenant une immunothérapie combinée à un ITK ou une double immunothérapie dans le traitement de l'AR avancé ou métastatique.	—
Faisabilité de l'adoption		
9. La faisabilité de l'adoption du cabozantinib en combinaison avec le nivolumab doit être abordée.	Au prix indiqué, il faut se pencher sur l'ampleur de l'incertitude de l'impact budgétaire pour assurer la faisabilité de l'adoption étant donné la différence entre l'estimation du promoteur et celle de l'ACMTS.	—

AR = adénocarcinome rénal; IFK = indice fonctionnel de Karnofsky; ITK = inhibiteur de la tyrosine kinase; SNC = système nerveux central

Points de discussion

- Le CEEP discute de la généralisabilité des résultats de l'essai à toutes les histologies d'adénocarcinome rénal (cellules claires et autres). Les patients présentant des tumeurs non à cellules claires sont exclus de l'essai CheckMate 9ER. Cependant, le CEEP s'attend à ce que les tumeurs de toutes histologies répondent au cabozantinib combiné au nivolumab, comme c'est le cas avec les autres traitements dans ce contexte. Par conséquent, l'histologie de la tumeur ne devrait pas être un facteur limitant du remboursement de ce schéma thérapeutique, et tous les types histologiques d'AR devraient être couverts.
- D'autres traitements combinés, comme le pembrolizumab combiné à l'axitinib, le pembrolizumab combiné au lenvatinib, et le nivolumab combiné à l'ipilimumab, sont actuellement offerts dans le traitement de l'AR avancé ou métastatique. Le CEEP discute des résultats de la comparaison de traitements indirecte examinée par l'ACMTS, qui compare le cabozantinib combiné au nivolumab à d'autres traitements combinés. L'interprétation des métaanalyses en réseau (MR) soumises par le promoteur est limitée par des enjeux méthodologiques, comme les liens qui sont limités à une étude, des préoccupations relatives au risque de biais causé par les modificateurs de l'effet, l'hétérogénéité de la population des essais, et l'absence de données sur les évaluations de la qualité des études. En raison des limites de la MR, des approches utilisées et de l'incertitude des estimations, le CEEP ne peut pas tirer de conclusion ferme sur l'efficacité et l'innocuité relatives du cabozantinib combiné au nivolumab par rapport à celles des autres traitements combinés. Cependant, à l'instar des cliniciens experts, le CEEP convient que le traitement à l'étude serait une option de rechange viable pour les patients qui sont admissibles à un traitement combiné de première intention.
- Les patients atteints d'un AR avancé, sans égard à leur statut de risque de l'IMDC, font valoir un besoin d'autres options de traitements ayant un profil de toxicité différent ou meilleur et améliorant les résultats. Le CEEP considère que le profil d'innocuité du cabozantinib combiné au nivolumab est maîtrisable, bien qu'il soit plus lourd que celui du sunitinib. Le CEEP ne peut pas tirer de conclusion sur le profil d'innocuité du cabozantinib combiné au nivolumab comparativement à celui des autres traitements combinés en raison des limites des données probantes indirectes, bien qu'il considère que le profil d'innocuité du traitement à l'étude est maîtrisable de façon semblable à celui des autres traitements combinés.
- Comme le cabozantinib en monothérapie est actuellement remboursé dans le traitement de deuxième et de troisième intention de l'AR avancé ou métastatique, l'utilisation du cabozantinib combiné au nivolumab dans le traitement de première intention de l'AR aura des conséquences sur l'ordre d'administration des traitements subséquents. De plus, on ne sait pas exactement quels traitements seraient appropriés en options de deuxième ou de troisième intention. Le CEEP suggère de mettre à jour l'algorithme de financement provisoire de l'AR avancé ou métastatique pour combler cette lacune.



Pour connaître le contenu des sections **Contexte**, **Sources d'information utilisées par le Comité**, **Points de vue des parties prenantes**, **Données probantes cliniques** et **Données probantes économiques**, veuillez consulter la recommandation anglaise.

Comité d'experts en examen du PPEA

Membres du Comité

Les D^{rs} Maureen Trudeau (présidente), Jennifer Bell, Matthew Cheung, Winson Cheung, Michael Crump, Leela John, Christian Kollmannsberger, Catherine Moltzan, Anca Prica, Adam Raymakers, Patricia Tang, Marianne Taylor et W. Dominika Wranik, MM. Daryl Bell et Cameron Lane, et M^{me} Amy Peasgood.

Date de la réunion : Le 13 septembre 2023

Absences : Aucune.

Conflits d'intérêts : Aucun.

ISSN : 2563-6596

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge chez le patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.