

Recommandation en vue du remboursement

Belzutifan (Welireg)

Indication : Dans le traitement du carcinome à cellules rénales avancé chez l'adulte à la suite d'un traitement par un inhibiteur de récepteur de mort cellulaire programmée de type 1 ou de ligand de mort cellulaire programmée de type 1 et un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant les récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire.

Promoteur : Merck Canada

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.

Résumé

Quelle est la recommandation concernant le remboursement de Welireg?

L'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC) recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Welireg dans le traitement du carcinome à cellules rénales (CCR) avancé chez l'adulte à la suite d'un traitement par un inhibiteur de récepteur de mort cellulaire programmée de type 1 (PD-1) ou de ligand de mort cellulaire programmée de type 1 (PD-L1) et un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant les récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (ITK-VEGFR), sous réserve de certaines conditions.

Qui est admissible?

Welireg ne doit être remboursé que chez les adultes atteints d'un CCR qui ne peut être retiré par chirurgie (non résécable), qui s'est propagé aux tissus avoisinants (localement avancé) ou qui s'est propagé à d'autres parties du corps (métastatique). Un diagnostic doit avoir été posé de CCR à cellules claires, une forme de ce cancer où les cellules cancéreuses apparaissent claires au microscope. De plus, les personnes atteintes doivent avoir présenté une progression de la maladie malgré un traitement par un inhibiteur de PD-1 ou de PD-L1 et un ITK-VEGFR, reçus l'un après l'autre ou en combinaison. Enfin, leur indice fonctionnel doit être bon.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Welireg ne doit être remboursé que s'il est prescrit par un clinicien ou une clinicienne possédant une expertise du CCR avancé, et si son coût est réduit.

Pourquoi CDA-AMC formule-t-elle cette recommandation?

- Selon les données probantes issues d'un essai clinique, Welireg retarde la progression de la maladie et prolonge la réponse tumorale par rapport à l'évérolimus.
- À la lumière de l'évaluation menée par CDA-AMC sur les données d'économie de la santé, Welireg ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Une réduction du prix est donc requise.
- Welireg répond aux besoins des patients et des patientes, puisqu'il améliore la maîtrise de la maladie et pourrait maintenir la qualité de vie liée à la santé (QVLS) et retarder la progression de la maladie par rapport à l'évérolimus, tout en représentant une nouvelle option thérapeutique.

Résumé

- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Welireg devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics environ 12,6 millions de dollars sur les trois prochaines années. Cependant, l'impact budgétaire est incertain et dépendra de l'adoption de Welireg en traitement de troisième ou de quatrième intention.

Autres renseignements

Qu'est-ce que le carcinome à cellules rénales?

Le CCR est le plus fréquent des cancers du rein, puisqu'il représente environ 90 % des cas de cette maladie. Il commence dans la paroi des tubules du rein, qui aident à filtrer le sang et à produire l'urine. Chez les personnes atteintes d'un CCR avancé ou métastatique, le cancer s'est propagé à d'autres organes ou parties de l'organisme, comme les os, les poumons, le cerveau et le foie. En 2024, on estime qu'il y a eu 9 000 nouveaux cas de cancer du rein au Canada.

Besoins non comblés en contexte de carcinome à cellules rénales

Malgré les options thérapeutiques actuelles, la survie à long terme et la guérison restent rares chez les adultes atteints d'un CCR avancé, en particulier dans le cadre d'un traitement de deuxième intention et d'intentions ultérieures. Moins de 10 % des personnes atteintes d'une maladie métastatique survivent 5 ans ou plus. Les options de traitement de troisième intention ou d'intentions ultérieures du CCR avancé sont limitées, et aucun traitement usuel du CCR avancé n'est établi en quatrième intention. Un besoin est à combler en matière d'options thérapeutiques efficaces et sûres.

Combien coûte Welireg?

Le traitement par Welireg devrait coûter environ 17 920 \$ par cycle de 28 jours, par personne.

Recommandation

Le Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (CEEP) recommande le remboursement du belzutifan dans le traitement du carcinome à cellules rénales (CCR) avancé chez l'adulte à la suite d'un traitement par un inhibiteur de récepteur de mort cellulaire programmée de type 1 (PD-1) ou de ligand de mort cellulaire programmée de type 1 (PD-L1) et un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant les récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (ITK-VEGFR), sous réserve des conditions énoncées au [tableau 1](#).

Justification

Selon un essai clinique randomisé (ECR) de phase III mené en mode ouvert (LITESPARK-005; N = 746), le traitement par le belzutifan procure un bénéfice clinique modéré chez les adultes atteints d'un CCR avancé dont la maladie a progressé après un traitement par un inhibiteur de PD-1 ou de PD-L1 et un ITK-VEGFR. En effet, d'après l'essai LITESPARK-005, le traitement par le belzutifan procure une amélioration statistiquement significative et d'importance clinique de la survie sans progression (SSP) par rapport à l'évérolimus après une durée médiane de suivi de 13,5 mois (rapport des risques instantanés [RRI] de 0,75; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,63 à 0,90). Les taux de SSP à deux ans avec une durée médiane de suivi de 19,6 mois étaient de 17,5 % (IC à 95 % de 13,7 % à 21,7 %) avec le belzutifan et de 4,1 % (IC à 95 % de 2,0 % à 7,2 %) avec l'évérolimus. Le taux de réponse objective (TRO) présente aussi une amélioration statistiquement significative avec le belzutifan par rapport à l'évérolimus (différence de pourcentages [belzutifan moins évérolimus] de 18,4 %; IC à 95 % de 14,0 % à 23,2 %). Le CEEP constate des réponses durables chez les personnes traitées par le belzutifan; la durée médiane de réponse est en effet de 19,3 mois avec le belzutifan, contre 13,7 mois avec l'évérolimus après une durée médiane de suivi de 19,6 mois. De plus, le belzutifan entraîne probablement peu, voire pas de différence de survie globale (SG) par rapport à l'évérolimus. L'interprétation de la SG est limitée par l'imprécision des estimations (IC étendus qui dépassent la valeur nulle). Même si la qualité de vie liée à la santé (QVLS) est un paramètre de nature descriptive et que son évaluation est limitée par les faibles taux d'achèvement du traitement, elle ne semble pas avoir diminué entre le début du traitement et la semaine 17. Le profil d'innocuité du belzutifan semble maîtrisable, malgré un risque d'anémie et d'hypoxie qui nécessite une surveillance adéquate et un ajustement approprié de la dose.

Les personnes cliniciennes expertes estiment que le belzutifan et l'axitinib devraient avoir une efficacité et une tolérabilité similaires d'après les résultats obtenus dans la pratique clinique avec ces deux médicaments. Cependant, il n'existe aucune donnée probante comparative du belzutifan et d'autres comparateurs pertinents, comme l'axitinib ou le cabozantinib.

Les patients et patientes soulèvent le besoin d'options de traitement efficaces qui améliorent leur qualité de vie et la maîtrise de la maladie, procurent une réponse tumorale prolongée et une rémission durable, entraînent peu d'évènements indésirables (EI) et offrent une nouvelle option thérapeutique. Par rapport à l'évérolimus, le belzutifan répond à certains des besoins des patients et des patientes, puisqu'il améliore la

maitrise de la maladie et maintient la QVLS, qu'il retarde la progression de la maladie et qu'il représente une nouvelle option thérapeutique, même si son effet par rapport à d'autres comparateurs reste incertain.

Si l'on se fie au prix soumis par le promoteur pour le belzutifan et aux prix accessibles au public pour les autres médicaments, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du belzutifan est de 731 313 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée comparativement à l'évérolimus et de 664 048 \$ l'AVAQ gagnée comparativement à l'axitinib. Ainsi, le belzutifan n'est pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée dans le traitement des adultes atteints d'un CCR avancé qui ont reçu un inhibiteur de PD-1 ou de PD-L1 et un ITK-VEGFR. Une réduction de prix est donc nécessaire pour que le médicament soit jugé rentable à ce seuil.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Amorce du traitement		
1. Le traitement par le belzutifan est remboursé chez les adultes atteints d'un CCR non résecable, localement avancé ou métastatique qui répondent à tous les critères suivants : <ol style="list-style-type: none"> 1.1. présence de cellules claires à l'examen histologique du CCR; 1.2. progression de la maladie pendant ou après un traitement à action générale du CCR localement avancé ou métastatique par un inhibiteur des points de contrôle de PD-1 ou de PD-L1 et un ITK-VEGFR reçus l'un après l'autre ou en combinaison. 	<p>Selon les données probantes issues de l'essai LITESPARK-005, par rapport à l'évérolimus, le belzutifan procure des bénéfices cliniques chez ces patients et patientes.</p>	<p>À l'instar des personnes cliniciennes expertes consultées par CDA-AMC, le CEEP estime que les sous-types histologiques autres que le CCR à cellules claires ne doivent pas être admissibles au traitement par le belzutifan pour l'instant. En effet, le belzutifan cible sélectivement une voie métabolique (HIF-2alpha) qui concerne principalement les CCR à cellules claires. L'efficacité et l'innocuité comparatives du belzutifan et des autres ITK-VEGFR actuellement accessibles en traitement de deuxième intention sont inconnues. Les personnes cliniciennes expertes proposent que le belzutifan soit utilisé en traitement de dernière intention (troisième ou quatrième intention).</p>
2. L'indice fonctionnel est bon.	Des personnes ayant un IFK ≥ 70 ont participé à l'essai LITESPARK-005.	Le traitement des patients et patientes ayant un IFK < 70 % peut se faire à la discrétion du clinicien traitant.
3. Les patients et patientes ne répondent à aucun des critères suivants : <ol style="list-style-type: none"> 3.1. métastases actives au SNC; 3.2. hypoxie selon la valeur à l'oxymètre de pouls (< 92 % au repos). 	L'essai LITESPARK-005 exclut les patients et patientes présentant des métastases actives au SNC ou une hypoxie. Rien n'indique que ces personnes tireraient profit d'un traitement par le belzutifan.	Les patients et patientes présentant des métastases stables ou traitées au SNC devraient être admissibles à ce traitement.
Arrêt		
4. Le remboursement du belzutifan se poursuit jusqu'à la progression de	Durant l'essai LITESPARK-005, le traitement était arrêté au moment	Le traitement par le belzutifan peut être continué jusqu'à une progression

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables, selon la première occurrence.	de la progression de la maladie ou de l'apparition d'effets toxiques inacceptables. La poursuite du traitement à l'étude après une progression de la maladie confirmée était permise dans cet essai si le responsable de l'essai estimait que le traitement procurait un bénéfice clinique.	d'importance clinique de la maladie, selon l'évaluation du médecin traitant.
Prescription		
5. Le belzutifan est prescrit par un médecin en pratique clinique possédant une expertise dans le traitement du CCR avancé.	Cette condition vise à s'assurer que ce traitement n'est prescrit qu'aux patients et aux patientes auxquels il convient et que les effets indésirables soient pris en charge rapidement et de façon optimale.	—
Prix		
6. Le prix est réduit.	Le RCED du belzutifan est de 731 313 \$ par rapport à l'évérolimus, et de 664 048 \$ par rapport à l'axitinib. Une réduction de prix d'au moins 74 % à 82 % est nécessaire pour que le RCED du belzutifan passe sous la barre des 50 000 \$ l'AVAQ gagnée par rapport à ces comparateurs par voie orale.	—
Faisabilité de l'adoption		
7. La faisabilité de l'adoption du belzutifan est examinée.	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 CDA-AMC.	—

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CCR = carcinome à cellules rénales; CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux; IFK = indice fonctionnel de Karnofsky; ITK = inhibiteur de tyrosine kinase; PD-1 = récepteur de mort cellulaire programmée de type 1; PD-L1 = ligand de mort cellulaire programmée de type 1; RCED = rapport coût/efficacité; SNC = système nerveux central; VEGF = facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

Points de discussion

- **Besoin non comblé** : Selon les observations des groupes de patients et patientes et de médecins en pratique clinique, le carcinome à cellules rénales (CCR) localement avancé ou métastatique est une maladie virulente au pronostic sombre. Malgré les options thérapeutiques actuelles, la survie à long terme et la guérison sont encore rares, en particulier en deuxième intention et dans les intentions ultérieures, puisque moins de 10 % des personnes atteintes d'une maladie métastatique survivent 5 ans ou plus. D'après les personnes cliniciennes consultées par CDA-AMC, les options

de traitement de troisième intention ou d'intentions ultérieures du CCR avancé sont limitées, et il n'y a aucun traitement usuel du CCR avancé établi en quatrième intention. À l'instar des personnes cliniciennes expertes, le Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (CEEP) estime qu'il existe un besoin à combler en matière d'options thérapeutiques efficaces et sécuritaires chez la population visée.

- **Résultats relatifs à l'efficacité** : Par rapport à l'évérolimus, le belzutifan procure des améliorations statistiquement significatives et d'importance clinique de la survie sans progression (SSP) et du taux de réponse objective (TRO), associées à un degré de certitude « élevé » ou « modéré » selon le système GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). Selon les résultats de survie globale (SG) de l'essai LITESPARK-005, par rapport à l'évérolimus, le belzutifan entraîne peu, voire pas de différence de probabilité d'être en vie après 18 et 36 mois de traitement. L'interprétation de la SG est limitée par l'imprécision des estimations (intervalles de confiance [IC] étendus qui dépassent la valeur nulle). En l'absence de gains de SG tangibles, le CEEP se penche sur la signification clinique de la SSP en cas de CCR avancé. À l'instar des personnes cliniciennes expertes, le Comité estime que le cumul d'améliorations de SSP de l'ampleur de celles observées dans l'essai LITESPARK-005 et de réponses durables est d'importance clinique chez une population qui a déjà reçu des traitements lourds, qui n'a que peu d'options thérapeutiques en intentions ultérieures et qui ne dispose d'aucun traitement de référence au-delà de la troisième intention. La certitude des données probantes en matière de qualité de vie liée à la santé (QVLS) a quant à elle été jugée faible. Malgré cette évaluation, le traitement par le belzutifan ne semble pas avoir un effet délétère sur la QVLS, même si les analyses étaient de nature descriptive et qu'elles étaient limitées par les données manquantes en raison de l'attrition.
- **Comparateurs** : Le CEEP se penche sur le manque de données probantes comparatives du belzutifan et d'autres comparateurs pertinents dans la pratique clinique au Canada. Selon les personnes cliniciennes expertes, l'évérolimus a en grande partie été remplacé par l'axitinib et le cabozantinib, et il n'est utilisé en pratique clinique que rarement. On ne connaît pas l'efficacité et l'innocuité du belzutifan par rapport à celles de l'axitinib et du cabozantinib. Selon leur expérience, les personnes cliniciennes expertes s'attendent à ce que l'efficacité et la tolérabilité de l'évérolimus soient du même ordre que celles de l'axitinib dans la pratique clinique. Cependant, en l'absence de données probantes comparatives du belzutifan et du cabozantinib, elles ne pensent pas que le premier remplacera le deuxième, à moins que le cabozantinib soit contraindiqué ou mal toléré. Elles estiment que le belzutifan pourrait être utilisé après le cabozantinib en dernier recours, soit en traitement de troisième ou de quatrième intention, quand les options thérapeutiques sont limitées.
- **Événements indésirables** : Le CEEP se penche sur le profil d'innocuité du belzutifan. Selon les données probantes de l'essai LITESPARK-005, l'incidence d'événements indésirables (EI) tous grades confondus, d'EI de grade 3 à 5 et d'EI graves est similaire entre les groupes de traitement. Les principaux EI survenus dans le groupe du belzutifan sont l'anémie, la fatigue et les nausées. Le pourcentage de patients présentant des EI ayant mené à l'abandon du traitement est plus faible dans le groupe du belzutifan que dans le groupe de l'évérolimus. Le CEEP se penche sur le risque

d'anémie et d'hypoxie pendant le traitement par le belzutifan et remarque qu'il serait nécessaire d'effectuer une surveillance adéquate ainsi que des ajustements de la dose. Dans l'ensemble, tant le CEEP que les personnes cliniciennes expertes pensent que les effets toxiques du belzutifan semblent maîtrisables.

- **Prix** : Les traitements par l'axitinib, l'évérolimus et le belzutifan devraient avoir des coûts totaux similaires. Par ailleurs, si les différents teneurs ont un prix fixe, il pourrait y avoir des différences entre ces options thérapeutiques en cas de changement du schéma thérapeutique ou de réduction de la dose dans la pratique.
- **Coût de la surveillance** : Selon la monographie de produit autorisée par Santé Canada, les fournisseurs de soins de santé doivent surveiller la saturation en oxygène par oxymétrie de pouls avant le début du traitement par le belzutifan, puis régulièrement lors des visites de suivi tout au long du traitement. On y lit également que certaines personnes pourraient présenter une hypoxie asymptomatique et que les fournisseurs de soins de santé pourraient, à leur discrétion, demander à leurs patientes et patients de surveiller leur saturation en oxygène à domicile. Selon les personnes cliniciennes expertes consultées par CDA-AMC, même si ce n'est pas obligatoire, il faudrait aborder le sujet de l'utilisation d'un oxymètre de pouls à domicile avec les patients et les patientes afin d'améliorer la surveillance. Les monographies des autres traitements accessibles pour l'indication à l'étude ne comportent pas de recommandation sur la surveillance systématique de la saturation en oxygène avec un oxymètre de pouls, et le promoteur n'a pas inclus les coûts associés à cette surveillance de l'hypoxie (y compris les oxymètres dédiés aux patients et aux patientes) dans l'analyse pharmacoéconomique soumise à CDA-AMC. Par conséquent, les conséquences économiques de la surveillance de l'hypoxie et la faisabilité de l'adoption d'une surveillance à domicile généralisée n'ont pas été évaluées dans la demande du promoteur. Dans les cas où la surveillance à domicile avec un oxymètre de pouls est jugée nécessaire par le médecin traitant, il est recommandé que les coûts associés à cette surveillance à domicile soient assumés par le promoteur et non par les régimes d'assurance médicaments ou, plus largement, par le système de santé.
- **Incertitude de l'impact budgétaire** : Si, dans la pratique clinique, l'utilisation du belzutifan est réservée au traitement de troisième ou quatrième intention et qu'aucun traitement ultérieur n'est accessible, le belzutifan pourrait capter l'ensemble des parts de marché, et l'impact budgétaire sur trois ans pourrait atteindre environ 45,5 millions de dollars.

Pour connaître le contenu des sections **Contexte**, **Sources d'information utilisées par le Comité**, **Considérations éthiques**, **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^s Catherine Moltzan (présidente), Kelvin Chan (vice-président), Phillip Blanchette, Matthew Cheung, Michael Crump, Jennifer Fishman, Jason Hart, Yoo-Joung Ko, Aly-Khan Lalani, Anca Prica, Adam Raymakers, Patricia Tang et Pierre Villeneuve, M^{mes} Annette Cyr, Amy Peasgood et Danica Wasney, et M. Terry Hawrysh

Date de la réunion : Le 14 mai 2025

Absences : Deux membres.

Conflits d'intérêts : Aucun.



Canada's Drug Agency
L'Agence des médicaments du Canada

Drugs, Health Technologies and Systems. Médicaments, technologies de la santé et systèmes.

ISSN : 2563-6596

L'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC) est une organisation pancanadienne de la santé. Créée et financée par les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, notre organisation a le mandat d'améliorer la coordination, l'harmonisation et la valeur publique dans le domaine des médicaments et des technologies de la santé au pays. Nous fournissons aux têtes dirigeantes des systèmes de santé des données probantes et des conseils indépendants pour les aider à prendre des décisions éclairées sur les médicaments, les technologies de la santé et les systèmes de santé, et nous collaborons avec des partenaires nationaux et internationaux afin de renforcer notre influence collective.

Avis de non-responsabilité : Bien que CDA-AMC ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu au moment de la publication, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'utilisation de ces renseignements est soumise au présent avis et aux modalités d'utilisation disponibles au cda-amc.ca/fr.

L'information que renferme le présent document est rendue accessible uniquement à titre informatif et éducatif, et ne saurait se substituer à une opinion ou à un avis médical, au discernement ou au jugement clinique dans la prise en charge chez un patient ou une patiente en particulier, ni à tout autre jugement professionnel dans un contexte de prise de décisions. Vous acceptez l'entière responsabilité de l'utilisation des renseignements et vous vous y fiez à vos propres risques.

CDA-AMC n'appuie ou ne promeut aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service. Les points de vue et les opinions de tierces parties figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de CDA-AMC. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (en activité sous le nom de CDA-AMC) et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au document.

Toute question ou demande d'information sur ce rapport peut être adressée à demandes@cda-amc.ca.