

CABOMETYX^{MC} – Cancer du rein

Avis transmis au ministre en octobre 2018

Marque de commerce : Cabometryx

Dénomination commune : Cabozantinib

Fabricant : Ipsen

Forme : Comprimé

Teneurs : 20 mg, 40 mg et 60 mg

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Cabometryx^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de l'adénocarcinome rénal localement avancé ou métastatique, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Médicament d'exception
- Atténuation du fardeau économique

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ en monothérapie, pour le traitement de l'adénocarcinome rénal localement avancé ou métastatique, caractérisé par la présence de cellules claires, chez les personnes :
 - dont le cancer a progressé malgré l'administration d'au moins un traitement ciblant le récepteur du VEGF
et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie, confirmée par imagerie.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

À l'intention du public

Cabometyx^{MC} est un médicament utilisé pour traiter le cancer du rein au stade avancé ou métastatique. Il s'agit d'un cancer grave, qui progresse rapidement. À ce stade de la maladie, les patients atteints vivent rarement plus de cinq ans et il n'existe aucun traitement pour guérir ce type de cancer. Tout comme les autres traitements actuels, Cabometyx^{MC} vise à ralentir la progression de la maladie, à prolonger la survie ou à améliorer le confort des patients. Il peut être donné lorsque la maladie évolue en dépit d'au moins un traitement anticancéreux.

L'évaluation de l'efficacité de Cabometyx^{MC} repose principalement sur une étude de bonne qualité. Les résultats de cette étude montrent que Cabometyx^{MC} retarde la progression de la maladie d'environ trois mois et demi et prolonge la vie des patients de presque cinq mois par rapport à Afinitor^{MC}, un médicament anticancéreux standard. De plus, Cabometyx^{MC} ne semble pas provoquer une détérioration de la qualité de vie des patients par rapport à Afinitor^{MC}.

Le coût de traitement avec Cabometyx^{MC} est très élevé. De plus, le rapport entre son coût et son efficacité (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie) est élevé lorsqu'il est comparé à Afinitor^{MC}. Par ailleurs, l'INESSS estime que durant les 3 prochaines années, Cabometyx^{MC} entraînerait des dépenses additionnelles d'environ 12,9 millions de dollars sur le budget du système de santé.

Bien que cette maladie ne puisse pas être guérie à ce stade, l'INESSS est conscient de l'importance, pour les patients et leurs proches aidants, de prolonger la vie et de conserver une bonne qualité de vie, le plus longtemps possible. Dans un contexte de ressources limitées, il doit formuler des recommandations pour que ces ressources soient investies de façon responsable dans l'ensemble du système de santé. Dans ce cas, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire Cabometyx^{MC} aux listes des médicaments, à la condition qu'il le soit à la section des médicaments d'exception et que le fabricant contribue à en réduire le fardeau économique sur le système de santé.

Évaluation

L'appréciation de la valeur thérapeutique a été effectuée par les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI), en collaboration avec les membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), composé d'hématologues et oncologues médicaux, de radio-oncologues, de chirurgiens et de pharmaciens spécialisés en oncologie. En ce qui a trait aux autres critères prévus par la loi, les membres du CEPO ont été consultés à propos des hypothèses cliniques intégrées à l'analyse pharmacoéconomique, ainsi qu'au sujet des aspects éthiques et sociétaux, en vue d'une recommandation par le CSEMI.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le cabozantinib est un inhibiteur de multiples récepteurs à activité tyrosine kinase (ITK) qui cible sélectivement les récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR) et d'autres récepteurs à activité tyrosine kinase qui jouent un rôle dans la prolifération tumorale, l'angiogenèse et le remodelage osseux pathologique, notamment le récepteur du facteur de croissance des hépatocytes (c-Met) ainsi que les récepteurs RET et AXL.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Le cabozantinib est administré par voie orale et est indiqué « pour le traitement de l'adénocarcinome rénal avancé chez des adultes ayant déjà été traités par un agent ciblant le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) ». Il s'agit de la première évaluation de Cabometyx^{MC}, laquelle a commencé avant l'octroi de l'avis de conformité.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer du rein est une maladie relativement fréquente et grave, qui atteint deux à trois fois plus souvent l'homme que la femme et se présente majoritairement après 55 ans. De fait, il représente le sixième et le onzième type de cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les hommes et les femmes, respectivement, ainsi que la douzième cause de décès par cancer. Au Québec, en 2017, environ 1 710 nouveaux cas de cancer du rein ont été diagnostiqués et les décès des suites de cette maladie sont estimés à 460. Les adénocarcinomes représentent 80 à 90 % de l'ensemble des cancers du rein chez l'adulte et 75 % de ceux-ci sont de sous-type histologique à cellules claires (Cohen 2005, Escudier 2016, Stukalin 2016).

Ce type de cancer du rein est souvent asymptomatique et, au moment du diagnostic, entre 20 et 30 % des patients présentent d'emblée une maladie métastatique. De plus, 30 à 40 % de ceux chez qui l'on a initialement diagnostiqué une maladie localement avancée évolueront vers le stade métastatique (Bedke 2015, Grassi 2016, Stukalin). Le taux de survie à 5 ans se situe entre 10 et 15 % chez ces patients (Motzer 2017), mais le pronostic varie, entre autres, selon les critères de risque établis par le *Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)* ou l'*International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC)*. Le traitement initial, à visée palliative, consiste en l'administration d'un ITK ciblant notamment le VEGFR, soit le sunitinib ou le pazopanib. Le temsirolimus constitue une option de traitement chez les personnes présentant des facteurs de risque de mauvais pronostic. À la progression de la maladie, les options thérapeutiques disponibles sont l'axitinib, l'évérolimus et le nivolumab.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude METEOR (Choueiri 2015), complétée par des mises à jour (Choueiri 2016, Motzer 2018) et des données de qualité de vie (Cella 2018), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Une méta-analyse en réseau (Amzal 2017) a également été appréciée pour soutenir l'évaluation pharmacoéconomique.

L'étude METEOR est un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à devis ouvert, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du cabozantinib à celles de l'évérolimus. Elle a été réalisée sur 658 adultes atteints d'un adénocarcinome rénal à cellules claires au stade localement avancé ou métastatique. Les sujets devaient avoir reçu au moins un ITK ciblant le VEGFR et présenter un statut fonctionnel selon l'ECOG de 0 ou 1. De plus, la maladie devait avoir progressé pendant ou dans les six mois suivant la dernière dose de traitement ciblant le VEGFR. Les sujets ayant reçu un inhibiteur mTOR étaient exclus. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon le risque pronostique du MSKCC et le nombre de thérapies antérieures ciblant le VEGFR. Le cabozantinib et l'évérolimus étaient administrés par voie orale à raison d'une dose respective de 60 mg et de 10 mg une fois par jour, jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. La poursuite des traitements était toutefois permise après la progression, et ce, à la discrétion des investigateurs. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, leur administration

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

pouvait être interrompue ou la dose pouvait être réduite. Les patients recevant l'évérolimus ne pouvaient obtenir le cabozantinib à la progression de la maladie.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie sans progression évaluée par un comité indépendant. Une analyse était prévue au protocole pour évaluer ce paramètre; elle a été réalisée après la survenue de 247 événements témoignant de progression ou de décès parmi les 375 premiers patients aléés (répartis de façon aléatoire). Si celle-ci était significative, la survie globale et la réponse tumorale étaient testées en parallèle (risque alpha de 4 % et 1 %, respectivement). De plus, les seuils de signification statistique ont été ajustés pour la multiplicité des analyses de la survie globale. L'analyse des paramètres secondaires a été effectuée sur la population en intention de traiter. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude METEOR (Choueiri 2015 et 2016, Motzer 2018)

Paramètre d'efficacité	Cabozantinib (n = 330)	Évérolimus (n = 328)	RRI (IC95 % ou valeur p
ANALYSE PRINCIPALE DE LA SURVIE SANS PROGRESSION; SUIVI MINIMAL DE 11 MOIS (22 MAI 2015)			
Survie médiane sans progression selon le comité indépendant ^a	7,4 mois (n = 187)	3,8 mois (n = 188)	0,58 (0,45 à 0,75) p < 0,001
Survie médiane sans progression selon les investigateurs ^a	7,4 mois (n = 187)	5,3 mois (n = 188)	0,61 (0,48 à 0,77) p < 0,001
Réponse tumorale objective ^b	17 %	3 %	p < 0,001 ^c
Survie médiane globale ^d	Non atteinte	Non atteinte	0,67 (0,51 à 0,89) p = 0,005 ^e
2^e ANALYSE INTERMÉDIAIRE DE LA SURVIE GLOBALE; SUIVI MÉDIAN DE 18,7 MOIS (31 DÉCEMBRE 2015)			
Survie médiane globale	21,4 mois	16,5 mois	0,66 (0,53 à 0,83) p = 0,00026 ^f
Survie médiane sans progression selon le comité indépendant	7,4 mois	3,9 mois	0,51 (0,41 à 0,62) p < 0,0001
ANALYSE FINALE DE LA SURVIE GLOBALE; SUIVI MÉDIAN DE 28 MOIS (2 OCTOBRE 2016)			
Survie médiane globale	21,4 mois	17,1 mois	0,70 (0,58 à 0,85) p = 0,0002

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; RRI : Rapport des risques instantanés.

a L'analyse principale de la survie sans progression a été réalisée sur les 375 premiers patients aléés.

b Pourcentage de patients présentant une réponse complète ou partielle, déterminée selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) version 1.1 (Eisenhauer 2009).

c Les résultats obtenus ont atteint le seuil de significativité prédéfini de 0,01.

d Il s'agit de la première analyse intermédiaire de la survie globale.

e Les résultats obtenus n'ont pas atteint le seuil de significativité prédéfini de 0,0019.

f Les résultats obtenus ont atteint le seuil de significativité prédéfini de 0,0163.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est d'un niveau de preuve élevé et elle est jugée de bonne qualité méthodologique.
- Elle comporte un nombre suffisant de sujets pour évaluer la survie sans progression et la survie globale, la répartition aléatoire a été réalisée adéquatement, une stratification a été effectuée selon des éléments jugés pertinents, peu de sujets ont été perdus de vue au suivi et le plan statistique est adéquat.
- L'étude n'a cependant pas été réalisée à l'insu des sujets et des investigateurs, mais les

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- paramètres non objectifs ont été évalués par un comité indépendant.
- Des déséquilibres entre les groupes ont été relevés quant au pourcentage de sujets dont la maladie était de stade IV, avec au moins trois organes atteints de métastases, une période de moins d'un an du diagnostic à la répartition aléatoire et une progression de la maladie moins de trois mois après le début du plus récent ITK ciblant le VEGFR. L'effet de ces disparités est inconnu, mais elles ne devraient pas avoir affecté significativement l'efficacité des traitements, car, selon les experts consultés, ces facteurs n'ont pas de valeur prédictive prouvée dans un contexte d'analyse multivariée.
 - Le paramètre d'évaluation principal est jugé acceptable dans le contexte du traitement de l'adénocarcinome rénal récidivant. Toutefois, la survie globale est un paramètre préférable à ce stade de la maladie. C'est pourquoi elle a été retenue parmi les paramètres secondaires et le devis de l'étude METEOR a permis de l'évaluer adéquatement.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- L'évérolimus est jugé adéquat comme comparateur, car il s'agissait de l'un des principaux traitements de deuxième intention ou plus qui étaient administrés à ce stade de la maladie au moment de l'étude. Il est toutefois peu administré aujourd'hui en monothérapie au Québec.
- Les caractéristiques initiales des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci avaient un âge médian de 62 ans. Ils étaient majoritairement de sexe masculin (75 %), présentaient un statut de performance selon l'ECOG de 0 (66 %) et étaient atteints d'un adénocarcinome rénal à cellules claires de stade IV (85 %). La majorité avait un risque pronostique du MSKCC intermédiaire (42 %) ou défavorable (13 %). Environ 71 % des patients avaient reçu un seul ITK ciblant le VEGFR et 5 % un anti-PD-1/PD-L1 (*Programmed Death - 1/Programmed Death - Ligand1*). La population étudiée est somme toute représentative de celle à traiter au Québec à ce stade de la maladie.

Les résultats de l'analyse principale démontrent que, comparativement à l'évérolimus, le cabozantinib prolonge de 3,6 mois la survie sans progression des personnes atteintes d'un adénocarcinome rénal à cellules claires, avancé ou métastatique, et ayant déjà reçu un agent ciblant le VEGFR. Cela correspond à une diminution cliniquement significative de 42 % du risque de progression ou de décès. Le bénéfice sur la survie sans progression est par ailleurs corroboré par l'évaluation des investigateurs et il est également observé dans tous les sous-groupes prédéfinis, ce qui conforte la portée des conclusions. En ce qui concerne la survie globale, aucune différence entre les groupes n'a été observée au seuil de significativité prévu pour cette analyse. Enfin, un pourcentage plus élevé de patients traités au cabozantinib a présenté une réponse tumorale objective comparativement à ceux ayant reçu l'évérolimus. Notons qu'aucune réponse complète n'a été relevée dans les deux groupes.

Les résultats obtenus lors de la deuxième analyse intermédiaire de la survie globale démontrent que le cabozantinib prolonge de 4,9 mois la survie des patients, comparativement à l'évérolimus. L'ampleur de ce gain est jugée importante pour ce type de cancer et correspond à une diminution cliniquement significative de 34 % du risque de décès. Le pourcentage de patients ayant reçu une thérapie subséquente étant relativement semblable dans les deux groupes (50 % contre 55 %) et le *crossover* n'étant pas permis, ils ne peuvent expliquer le bénéfice observé. Par ailleurs, les résultats de survie sans progression chez la population en intention de traiter corroborent ceux obtenus lors de l'analyse principale chez les 375 premiers patients aléés, ce qui est rassurant et confirme la robustesse du devis utilisé. De plus, les réponses obtenues avec le cabozantinib semblent durables. En effet, la durée

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

médiane de la réponse n'est pas atteinte après 18,7 mois de suivi médian, tandis qu'elle est de 7,4 mois avec l'évérolimus.

Quant à l'innocuité, les principaux effets indésirables de tous grades les plus fréquemment rapportés lors de l'analyse principale (22 mai 2015) avec le cabozantinib, comparativement à l'évérolimus, sont les diarrhées (74 % contre 27 %), la fatigue (56 % contre 46 %), les nausées (50 % contre 28 %), le syndrome pied-main (42 % contre 6 %), l'hypertension (37 % contre 7 %) et les vomissements (32 % contre 14 %). Des effets indésirables de grade 3 ou plus sont survenus chez 68 % des patients traités au cabozantinib, comparativement à 58 % de ceux traités à l'évérolimus. Les principaux avec le cabozantinib sont l'hypertension (15 % contre 3 %) et la diarrhée (11 % contre 2 %) tandis que l'anémie (5 % contre 16 %) est le plus fréquent avec l'évérolimus. La fréquence des abandons dus aux effets indésirables est similaire dans les deux groupes (9 % contre 10 %). Par contre, le pourcentage de patients chez lesquels une réduction de dose (60 % contre 25 %) ou un arrêt temporaire du traitement (63 % contre 42 %) a été requis est plus élevé avec le cabozantinib, ce qui pourrait indiquer que ce dernier serait moins bien toléré que l'évérolimus. Notons que le profil d'innocuité demeure similaire dans l'analyse réalisée après un suivi médian de 18,7 mois (31 décembre 2015). L'INESSS considère que la toxicité du cabozantinib est importante, mais les effets indésirables qu'il provoque sont connus, car ce sont ceux généralement observés avec les ITK.

Des analyses de qualité de vie réalisées sur la population en intention de traiter de l'étude METEOR ont été appréciées (Cella). Les questionnaires utilisés, soit le *Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptoms Index-19 item* (FKSI-19) et le *FKSI – Symptom Index-Disease-Related Symptoms* (DRS), sont reconnus et validés. Notons qu'au moins 75 % des sujets évaluable ont répondu aux questionnaires jusqu'à la semaine 48. Il ressort notamment de ces analyses une absence de différence statistiquement et cliniquement significative quant à la variation moyenne du score total FKSI-19 dans le temps, par rapport aux valeurs initiales, dans les deux groupes. De plus, aucune différence de qualité de vie n'a été mise en évidence entre les groupes, quel que soit le questionnaire utilisé. Les résultats de ces analyses doivent être interprétés avec prudence, notamment en raison du nombre important de données manquantes durant les dernières évaluations (plus de 50 %) et du devis ouvert de l'étude pouvant favoriser le cabozantinib. Néanmoins, l'INESSS est d'avis que, comparé à l'évérolimus, le cabozantinib ne semble pas avoir d'effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients.

Comparaison avec d'autres agents

Plusieurs traitements comparateurs auraient été appropriés pour évaluer l'efficacité du cabozantinib en deuxième intention ou plus de l'adénocarcinome rénal avancé ou métastatique. En l'absence d'études comparatives, une méta-analyse en réseau (Amzal) mettant en parallèle le cabozantinib, l'évérolimus, le nivolumab, l'axitinib, le sorafénib et les meilleurs soins de soutien a été appréciée. Cette analyse comporte plusieurs lacunes qui limitent l'interprétation des résultats, notamment l'utilisation du rapport des risques instantanés comme paramètre principal d'évaluation bien que l'hypothèse de proportionnalité des risques ne soit pas respectée dans deux études. Notons également le petit nombre d'études incluses dans le réseau, dont une seule avec le cabozantinib, et l'hétérogénéité des populations. Par conséquent, l'INESSS est d'avis que les données évaluées ne permettent pas de se prononcer sur l'efficacité différentielle du cabozantinib par rapport aux autres traitements administrés à ce stade de la maladie.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Besoin de santé

Quelques traitements sont disponibles en deuxième intention ou plus d'un adénocarcinome rénal avec composante à cellules claires, au stade avancé ou métastatique, chez les patients ayant déjà reçu un traitement ciblant le VEGFR. Pour eux, le cabozantinib constitue une option additionnelle de traitement. Il pourrait répondre à un besoin clinique.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que le cabozantinib satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de l'adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique, chez les patients ayant déjà reçu au moins un traitement ciblant le VEGFR.

Motifs de la position unanime

- Le cabozantinib améliore de façon cliniquement significative la survie sans progression et la survie globale des patients, par rapport à l'évérolimus.
- Le cabozantinib permet à un pourcentage plus élevé de patients d'obtenir une réponse tumorale objective comparativement à l'évérolimus.
- Bien que la toxicité du cabozantinib soit importante et qu'il semble moins bien toléré que l'évérolimus, son profil d'effets indésirables est relativement semblable à ceux des autres ITK ciblant le VEGFR. Ces effets indésirables peuvent être pris en charge adéquatement.
- Même si les résultats sont empreints d'incertitude, ils laissent présager que le cabozantinib ne provoquerait pas une détérioration de la qualité de vie des patients comparativement à l'évérolimus.
- Le cabozantinib constitue une option de traitement supplémentaire. Il pourrait répondre à un besoin clinique chez certains patients.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix de vente garanti d'un comprimé de cabozantinib est de 293,33 \$. À raison d'un comprimé par jour, son coût pour 28 jours de traitement s'élève à 8 213 \$. Il est inférieur à celui du nivolumab (8 604 \$), mais supérieur à celui de l'axitinib (5 208 \$) et de l'évérolimus (5 208 \$). Ces coûts sont calculés pour une personne d'un poids corporel de 70 kg et les pertes en médicament sont considérées, selon la stabilité des produits.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse non publiée. Elle a entre autres pour objectif d'estimer les ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels du cabozantinib, comparativement à l'évérolimus, pour le traitement d'un adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique, chez les patients ayant reçu au moins un traitement ciblant le VEGFR. Cette analyse :

- repose sur un modèle de survie cloisonnée à trois états de santé, soit la survie sans progression de la maladie, la survie après la progression et le décès;
- utilise un horizon temporel de 10 ans, représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité des patients;
- s'appuie sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude METEOR. Les données de survie sans progression et de survie globale sont extrapolées à partir de distributions paramétriques;
- retient des valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie obtenues au questionnaire *5-Level version of EuroQol Group 5-Dimensions* (EQ-5D-5L), tirées de l'étude

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- METEOR. Des diminutions de valeur d'utilité liées aux effets indésirables des traitements sont également incorporées. Ces valeurs proviennent notamment de la documentation scientifique;
- est réalisée selon une perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts d'acquisition des médicaments et de la prise en charge de leurs effets indésirables, du suivi médical, des traitements subséquents et des soins de fin de vie. À ceux-ci s'ajoutent des coûts en perte de productivité.

Le fabricant estime que le ratio coût-utilité incrémental s'établit à ■ \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY). Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, ce ratio pourrait varier de ■ \$/QALY gagné à ■ \$/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 \$/QALY gagné et 100 000 \$/QALY gagné est de ■ % et ■ %, respectivement.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, le modèle pharmacoéconomique est de bonne qualité méthodologique. Toutefois, des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du ratio coût-utilité incrémental ont été relevés et les modifications suivantes ont notamment été apportées :

- Prix de l'évérolimus : Celui retenu par le fabricant ne correspond pas à celui inscrit à la *Liste des médicaments*. L'INESSS retient un coût d'acquisition de l'évérolimus moins élevé.
- Valeurs d'utilité : Les valeurs retenues par le fabricant, pour les états de survie sans progression de la maladie et de survie après la progression, sont jugées plus élevées que celles qui seraient attendues à ce stade de la maladie. Ceci serait notamment dû au fait que les derniers questionnaires étaient soumis 30 jours après la dernière dose du traitement, ce qui aurait comme conséquence de ne pas capter l'impact de la maladie à des stades plus avancés. Des valeurs alternatives ont été jugées plus adéquates, ces dernières étant comparables à celles retenues lors de l'évaluation du nivolumab et de l'évérolimus.
- Survie globale : Un taux élevé de survie à long terme est obtenu par le fabricant pour le cabozantinib. Toutefois, selon la documentation scientifique et les experts consultés, ce taux serait optimiste. L'INESSS retient une distribution paramétrique alternative, statistiquement appuyée, générant des résultats plus conservateurs.

Des analyses additionnelles comparant le cabozantinib au nivolumab et à l'axitinib ont aussi été réalisées par le fabricant. Bien que ces produits soient administrés à ce stade de la maladie et que le nivolumab soit le traitement le plus utilisé dans la pratique clinique, l'INESSS ne peut retenir ces analyses. Cela notamment parce que les données d'efficacité proviennent de la méta-analyse en réseau précitée, laquelle ne permet pas d'effectuer de comparaison fiable entre ces agents.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique du cabozantinib comparativement à l'évérolimus pour le traitement de l'adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique, chez des patients traités antérieurement

Perspective sociétale	Δ AVG	Δ QALY	Δ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DU FABRICANT				
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES ^a				
1. Prix de l'évérolimus	0,53	0,42	85 326	203 533
2. Valeurs d'utilité	0,53	0,39	82 704	210 085
3. Survie globale	0,45	0,36	82 038	227 727
4. Survie sans progression ^b	0,53	0,41	82 785	200 191
5. Traitements subséquents ^c	0,53	0,42	76 018	181 331
SCÉNARIO DE BASE				
1+2+3	0,45	0,34	84 685	248 477 ^d
BORNE INFÉRIEURE				
1+2+5	0,53	0,39	78 750	200 040
BORNE SUPÉRIEURE				
1+2+3+4	0,45	0,33	84 761	257 964
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	La probabilité est de : 0 % que le ratio soit \leq à 100 000 \$/QALY gagné.			

Δ AVG : Différence d'années de vie gagnées; Δ Coût : Différence de coût; Δ QALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

a D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de base du fabricant.

b Une distribution paramétrique plus conservatrice est utilisée.

c Considère une répartition des traitements subséquents, selon un sondage effectué auprès d'oncologues canadiens, correspondant davantage aux thérapies utilisées par les cliniciens.

d La perspective d'un système public de soins de santé et de services sociaux a un impact marginal sur les résultats. En effet, le ratio coût-utilité différentiel du cabozantinib par rapport à l'évérolimus serait de 248 696 \$/QALY gagné.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le ratio coût-utilité incrémental le plus vraisemblable du cabozantinib par rapport à l'évérolimus est de 248 477 \$/QALY gagné, ce qui est jugé inefficace. Des analyses de sensibilité déterministes ont été effectuées et elles ont généré des ratios variant de 200 040 \$/QALY gagné à 257 964 \$/QALY gagné. Par ailleurs la probabilité que le ratio soit inférieur ou égal à 100 000 \$/QALY gagné est de 0 %.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire visant le remboursement du cabozantinib pour le traitement de l'adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique, chez des patients traités antérieurement. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nouveaux cas de cancer du rein et bassinot du rein	1 710	1 710
Proportion de types adénocarcinomes rénaux	█ %	85 %
Proportion caractérisée par la présence de cellules claires	s.o.	85 %
Taux de croissance annuel de l'incidence du cancer du rein	█ %	1,29 %
Proportion de cas diagnostiqués au stade métastatique	█ %	30 %
Proportion de cas localement avancés progressant au stade métastatique	█ %	40 %
Taux de couverture par la RAMQ	█ %	58 %
Proportion de patients traités en 1 ^{re} et 2 ^e intention	█ % et █ %	65 % et 60 %
Nombre de personnes à traiter en 2 ^e intention (3 ans)	█, █, █	156, 156, 158
Proportion de patients traités en 3 ^e intention		
Axitinib, évérolimus et cabozantinib	█ %	55 %
Nivolumab – avant l'inscription du cabozantinib	█ %	0 %
Nivolumab – après l'inscription du cabozantinib	s.o.	55 %
Nombre de personnes à traiter en troisième intention (3 ans)	█, █, █	87, 87, 87
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du cabozantinib en 2 ^e intention (3 ans)	█ %, █ %, █ %	10 %, 15 %, 20 %
Provenances de ces parts	Axitinib, évérolimus et nivolumab (█, █, █)	Axitinib : 50 % Évérolimus : 25 % Nivolumab : 25 %
Parts de marché du cabozantinib en 3 ^e intention (3 ans)	█ %, █ % et █ %	41 %, 49 % et 58 %
COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût moyen de traitement (2 ^e et 3 ^e intention)		
Axitinib	█ \$ et █ \$	38 489 \$
Évérolimus	█ \$ et █ \$	43 790 \$
Nivolumab	█ \$ et █ \$	105 352 \$
Cabozantinib	█ \$ et █ \$	114 957 \$
Poids corporel moyen	82,4 kg	70 kg
s.o. : Sans objet.		

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de █ patients, un impact budgétaire net sur trois ans de █ \$ est estimé sur le budget de la RAMQ.

Dans l'ensemble, l'INESSS est d'avis que la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, certains paramètres ont été modifiés, notamment :

- Proportion d'adénocarcinomes rénaux : Le fabricant estime que celle-ci serait de █ %. Toutefois, selon les écrits scientifiques consultés, elle se situerait plutôt autour de 85 %. Aussi, l'analyse de l'INESSS se limite aux adénocarcinomes rénaux caractérisés par la présence de cellules claires. Cette modification réduit les coûts.
- Proportion de patients traités en deuxième intention : Notamment selon les estimations effectuées à partir des statistiques de facturation de la RAMQ, environ 60 % des patients recevraient un traitement de deuxième intention. Ainsi, cette proportion a été augmentée, ce qui accroît les coûts.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- Proportion de patients traités en troisième intention : Présentement, le nivolumab serait le seul traitement inscrit et remboursé en troisième intention; l'analyse du fabricant en tient compte. Toutefois, l'inscription du cabozantinib permettrait l'accès à un traitement remboursé pour les patients ayant reçu le nivolumab en deuxième intention et engendrerait ainsi une augmentation de la taille du marché en troisième intention. Cette modification hausse substantiellement les coûts estimés.
- Parts de marché du cabozantinib en deuxième intention et leur provenance : Celles retenues par le fabricant seraient surestimées. Elles ont donc été réduites et leur provenance a été modulée; elles proviendraient de l'axitinib (50 %), de l'évérolimus (25 %) et du nivolumab (25 %). Cela a pour effet de diminuer les coûts.
- Parts de marché du cabozantinib en troisième intention et leur provenance : Elles ont été rehaussées et déterminées en fonction du traitement précédemment reçu. Ainsi, selon les cliniciens consultés, 12,5 % des patients dont la maladie a progressé après un traitement à l'évérolimus ou l'axitinib recevraient le cabozantinib en troisième intention. Cette proportion serait plutôt de 80 % chez les patients ayant reçu le nivolumab en deuxième intention. Cela augmente significativement les coûts estimés.
- Répartition du marché en troisième intention : Celle retenue par le fabricant sous-estimerait l'utilisation du nivolumab (■ %), malgré le fait qu'il soit le seul traitement inscrit à ce stade de la maladie. Son augmentation, à 65 %, accroît l'impact budgétaire. En analyse de sensibilité, l'utilisation de l'axitinib et de l'évérolimus par le biais de la mesure du patient d'exception est considérée.

Impacts budgétaires de l'inscription de Cabometyx^{MC} à la Liste des médicaments pour le traitement de l'adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	1 955 967 \$	6 672 472 \$	8 454 396 \$	17 082 835 \$
Nombre de patients	51	118	160	200 ^b
IMPACT NET^c				
RAMQ	1 494 728 \$	5 991 850 \$	7 532 150 \$	15 018 728 \$
Établissements	-624 013 \$	-644 296 \$	-840 187 \$	-2 108 496 \$
Total	870 714 \$	5 347 554 \$	6 691 962 \$	12 910 230 \$
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^d			9 036 928 \$
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^e			14 896 420 \$

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Le nombre total de patients est basé sur l'hypothèse selon laquelle certains patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.

c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

d Les estimations sont réalisées en considérant le remboursement de l'axitinib et de l'évérolimus par la mesure du patient d'exception en troisième intention de traitement.

e Les estimations sont réalisées en considérant que 75 % des patients recevraient un traitement de première intention.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 15 M\$ pourraient s'ajouter sur le budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'inscription du cabozantinib, tandis que des économies d'environ 2,1 M\$ seraient générées sur le budget des établissements pour un impact budgétaire net total estimé à 12,9 M\$. Ces estimations reposent sur le traitement de 200 patients. Toutefois, il convient de mentionner que de nombreux patients reçoivent actuellement

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

l'axitinib ou l'évérolimus par le biais de la mesure du patient d'exception, en troisième intention ou plus. Or, lorsque cette mesure est prise en considération, il appert que les coûts engendrés par l'inscription du cabozantinib seraient plutôt de 9 M\$ au cours des trois prochaines années.

Coût d'opportunité lié à l'inscription et exemples économiques

L'inscription du cabozantinib, dont le coût de traitement individuel est élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à environ 4,3 M\$ pour le traitement de 67 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'inscription du médicament.

Coût d'opportunité lié à l'inscription du cabozantinib – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 4 303 410 \$

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement de l'adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique	64 230 \$ en coût additionnel moyen par patient	67 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	72 \$/heure	59 770 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	68 841 \$/place	63 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 \$/lit	57 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	239 \$/jour	18 006 jours

Perspective du patient

Les éléments mentionnés dans la perspective du patient proviennent des lettres reçues des patients ou des groupes de patients au cours de l'évaluation.

Les personnes atteintes d'un adénocarcinome rénal au stade localement avancé ou métastatique évoquent que la maladie provoque notamment une très grande fatigue souvent chronique, de l'anémie, de l'œdème au niveau des jambes et de la douleur. Le cancer se propage souvent aux poumons et entraîne de la toux, de l'essoufflement et des douleurs à la poitrine. La majorité des personnes atteintes mentionnent que les incertitudes quant à l'avenir et à l'accessibilité à de nouveaux médicaments engendrent fréquemment stress, dépression et insomnie et contribuent à la détérioration de leur qualité de vie, sans compter l'impact sur leur vie familiale. Bien que quelques options thérapeutiques soient disponibles à ce stade de la maladie, les patients témoignent d'un besoin de nouvelles thérapies efficaces. Ils se disent prêts à tolérer certains effets indésirables si cela leur permet de survivre plus longtemps.

Perspective du clinicien

Chez les patients atteints d'un adénocarcinome rénal avancé ou métastatique ayant déjà reçu un inhibiteur du VEGFR, le nivolumab, l'axitinib et l'évérolimus sont actuellement offerts. Le nivolumab

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

représente généralement l'option de choix, mais moins de 30 % des patients y répondent. L'axitinib et l'évérolimus n'ont, quant à eux, pas démontré d'avantage significatif sur la survie des patients et un faible pourcentage y répondent. Aussi de nouveaux traitements sont-ils nécessaires. Tout comme l'axitinib et les autres traitements de première intention, le cabozantinib cible la voie de signalisation du VEGF, mais, contrairement à ceux-ci, il a la capacité d'outrepasser la résistance secondaire survenant avec l'usage des ITK du VEGFR usuels. Une étude de niveau de preuve élevé démontre qu'il retarde la progression de la maladie, qu'il prolonge de presque cinq mois la survie des patients, par rapport à l'évérolimus, et qu'il permet à presque 20 % des patients d'obtenir une réponse objective. Ces résultats sont cliniquement significatifs à ce stade de la maladie. Bien que sa toxicité pourrait être plus importante que celle de l'évérolimus, il ne semble pas avoir un effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients. De plus, les effets indésirables qu'il provoque sont connus et peuvent être prévenus ou traités, car ils sont semblables à ceux généralement observés avec les ITK.

L'absence de remboursement d'un médicament dont la valeur thérapeutique est reconnue place les cliniciens dans une position difficile des points de vue juridique, éthique et déontologique. L'évolution de ces concepts conduit en effet à conclure que le respect des principes du consentement éclairé oblige le médecin à divulguer à son patient les diverses options de traitement appropriées. Les médecins estiment qu'ils ne satisferaient pas aux exigences d'un consentement éclairé s'ils ne dévoilaient pas l'existence d'une option qui n'est pas inscrite aux listes des médicaments.

Le médecin doit donc exposer les motifs de la décision ministérielle et l'existence de la mesure du patient d'exception. Le médecin peut être appelé à faire cette demande si le patient le souhaite et s'il juge qu'il s'agit du meilleur traitement disponible pour celui-ci. La demande est alors étudiée par la RAMQ et la décision rendue est individualisée sur la base des conditions établies par règlement.

Les cliniciens sont également conscients des problèmes d'allocation des ressources qui en résultent et qui ont des conséquences directes sur les soins. Dans ce contexte, ils considèrent qu'un suivi étroit de la condition clinique du patient est requis.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire le cabozantinib sur les listes des médicaments pour le traitement de l'adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique, si certaines conditions sont respectées.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- Des gains de survie sans progression et de survie globale cliniquement significatifs ont été observés par rapport à l'évérolimus.
- La toxicité du cabozantinib est importante, mais, dans l'ensemble, elle apparaît acceptable.
- Selon les données évaluées, le cabozantinib n'altérerait pas la qualité de vie des patients par rapport à l'évérolimus.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- Le cabozantinib est une option additionnelle de traitement qui pourrait répondre à un besoin clinique chez certains patients à ce stade de la maladie.
- Comparativement à l'évérolimus, un traitement jugé non efficace par l'INESSS, le ratio coût-utilité incrémental du cabozantinib est estimé à 248 477 \$/QALY gagné. Il est jugé trop élevé.
- Il s'agit d'un médicament coûteux dont l'usage engendrerait des coûts supplémentaires de 12,9 M\$ pour le système de santé québécois au cours des trois premières années suivant son inscription.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments, et dans une perspective de justice distributive, l'inscription du cabozantinib constituerait une décision responsable, juste et équitable, s'il est inscrit à la section des médicaments d'exception et si le fabricant participe à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Pour chaque baisse de prix de 1 % du cabozantinib, le ratio coût-utilité incrémental diminue d'environ 3 599 \$/QALY gagné et l'impact budgétaire net sur trois ans est réduit de 170 828 \$.
- Il est à noter que l'évérolimus, le nivolumab et l'axitinib ont fait l'objet de négociation d'une entente d'inscription confidentielle. Par conséquent, l'INESSS n'a pas été en mesure de tenir compte de l'issue de ces négociations dans sa recommandation. Toutefois, il convient de noter que pour chaque baisse de prix de 1 % de l'évérolimus, le ratio coût-utilité incrémental croîtrait d'environ 947 \$/QALY gagné. En ce qui concerne l'impact budgétaire net sur trois ans, chaque baisse de prix de 1 % de l'évérolimus, du nivolumab ou de l'axitinib se traduit par une augmentation des coûts de 7 755 \$, 21 085 \$ ou 13 633 \$, respectivement.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Amzal B, Fu S, Meng J, Lister J, et coll.** Cabozantinib versus everolimus, nivolumab, axitinib, sorafenib and best supportive care: A network meta-analysis of progression-free survival and overall survival in second line treatment of advanced renal cell carcinoma. *PLoS One* 2017;12(9):e0184423.
- **Bedke J, Kruck S, Gakis G, et coll.** Checkpoint modulation - A new way to direct the immune system against renal cell carcinoma. *Hum Vaccin Immunother* 2015;11(5):1201-8.
- **Cella D, Escudier B, Tannir NM, et coll.** Quality of life outcomes for cabozantinib versus everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma: METEOR phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2018;36(8):757-64.
- **Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et coll.** Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373(19):1814-23.
- **Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et coll.** Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(7):917-27.
- **Cohen HT et McGovern FJ.** Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2005;353(23):2477-90.
- **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et coll.** New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-47.
- **Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et coll.** Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27(suppl 5):v58-v68.
- **Grassi P, Verzoni E, Mennitto A, et coll.** Cabozantinib in advanced renal cell carcinoma: a METEOR impact on clinical practice. *Transl Androl Urol* 2016;5(6):974-6.
- **Motzer RJ, Escudier B, Powles T, et coll.** Long-term follow-up of overall survival for cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2018 Mar 26. doi: 10.1038/s41416-018-0061-6.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- **Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, et coll.** Kidney cancer, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2017;15(6):804-34.
- **Stukalin I, Alimohamed N et Heng DY.** Contemporary treatment of metastatic renal cell carcinoma. Oncol Rev 2016;10(1):295.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).