

**AVIS AU MINISTRE
DE
L'INSTITUT NATIONAL D'EXCELLENCE
EN SANTÉ ET EN SERVICES SOCIAUX**

**POUR LA MISE À JOUR DES LISTES DE MÉDICAMENTS
du
15 novembre 2012**

**Date de transmission au ministre de la Santé et des Services sociaux :
16 octobre 2012**

15 novembre 2012

TABLE DES MATIÈRES

1. RECOMMANDATION D'AJOUT CONDITIONNEL À UNE ENTENTE DE PARTAGE DE RISQUE FINANCIER.....	5
▪ <i>AFINITOR^{MC} – Tumeurs neuroendocrines du pancréas</i>	<i>5</i>
▪ <i>HALAVEN^{MC} – Cancer du sein métastatique</i>	<i>16</i>
▪ <i>SUTENT^{MC} – Tumeurs neuroendocrines du pancréas</i>	<i>26</i>
▪ <i>YERVOY^{MC} – Mélanome avancé ou métastatique.....</i>	<i>37</i>
▪ <i>ZELBORAF^{MC} – Mélanome avancé ou métastatique</i>	<i>48</i>
2. AUTRE RECOMMANDATION.....	59

ANNEXE I : TABLEAU DES AVIS DE L'INSTITUT NATIONAL D'EXCELLENCE EN SANTÉ ET EN SERVICES SOCIAUX POUR LA MISE À JOUR DES LISTES DE MÉDICAMENTS

Veillez prendre note qu'en vertu de la Loi sur l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (L.R.Q., chapitre I-13.03), l'INESSS doit publier les avis et recommandations qu'il formule au ministre en vertu de l'article 5 de cette loi. Toutefois, l'INESSS est également soumis à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1). Conséquemment, certaines informations sont soustraites de la publication en conformité aux restrictions au droit d'accès. Ces dernières ont donc été caviardées en conformité avec la Loi.

Le présent avis est transmis par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

Chaque médicament qui a été soumis pour inscription a été évalué selon les cinq critères prévus à la loi par le Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription. La valeur thérapeutique doit d'abord être reconnue. Par la suite, sont appréciés et évalués les aspects suivants :

- la justesse du prix;
- le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament;
- les conséquences de l'inscription du médicament à la liste sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé et de services sociaux;
- l'opportunité de l'inscription du médicament à la liste en regard de l'objet du régime général.

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

CONSEIL D'ADMINISTRATION DE L'INESSS

Président : **Monsieur Maurice Charlebois**
Administrateur de sociétés

Membres : **Madame Gertrude Bourdon**
Directrice générale, Centre hospitalier universitaire de Québec

Docteur James Brophy, M. Eng., M.D., FRCPC, FACC, Ph. D.
Cardiologue, Centre universitaire de santé McGill, et professeur d'épidémiologie,
Université McGill

Madame Sylvie Dupras
Directrice générale, Centre de réadaptation en déficience intellectuelle et en
troubles envahissants du développement de la Mauricie et du Centre-du-Québec
– Institut universitaire (CRDITED MCQ – IU)

Docteur Pierre J. Durand, M. Sc., CSPQ, FRCP
Médecin gériatre et spécialiste en santé communautaire, Université Laval et
professeur titulaire au département de médecine sociale et préventive

Docteur Juan Roberto Iglesias, M.D., M. Sc.
Président-directeur général, Institut national d'excellence en santé et en services
sociaux

Monsieur Carl Lacharité, Ph. D.
Professeur – Département de psychologie, Université du Québec à
Trois-Rivières

Madame Patricia Lefebvre, B. Pharm., M. Sc., FCSHP
Pharmacienne, directrice de la qualité, de la sécurité des patients et
performance, Centre universitaire de santé McGill

Madame Louise Nadeau, Ph. D.
Professeure titulaire – Département de psychologie, Université de Montréal

Madame Angèle St-Jacques, M. Sc. Inf.
Infirmière, gestionnaire retraitée du réseau de la santé et des services sociaux

Docteur Maryse Turcotte, M.D.
Directrice adjointe par intérim des services professionnels, CSSSAD-CHAU de
Lévis).

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

COMITÉ SCIENTIFIQUE PERMANENT DE L'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS AUX FINS D'INSCRIPTION

Président : **Docteur Stéphane P. Ahern**, M.D., M.A., FRCPC, Ph. D.
Interniste-intensiviste, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, professeur adjoint de clinique, Faculté de médecine, Université de Montréal, co-directeur, Secteur évaluation et éthique, Centre de pédagogie appliquée aux sciences de la santé, Université de Montréal

Membres : **Docteur Mathieu Bernier**, M.D., FRCPC, CSPQ
Cardiologue, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec

Docteur Michel Cauchon, M.D., C.C.M.F., F.C.M.F.
Omnipraticien, Unité de médecine familiale Maizerets, CSSS de Québec-Nord, professeur agrégé, Département de médecine familiale et de médecine d'urgence, Université Laval

Monsieur Martin Darveau, B. Pharm., M. Sc. (pratique pharm.), M. Sc. (sciences pharm.)
Pharmacien, Hôtel-Dieu de Lévis

Monsieur Pierre C. Dessureault, Ph. D.
Professeur, École d'ingénierie, Université du Québec à Trois-Rivières

Madame Marie-France Dubois, B.Sc., M.Sc., Ph. D.
Professeure, Département des sciences de la santé communautaire, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

Madame Marie-Andrée Gosselin, M. Éd.
Superviseure de stage, Faculté d'éducation, Université de Sherbrooke, consultante en éducation

Monsieur Bernard Keating, B. Th., M.A., Ph. D.
Professeur titulaire, Faculté de théologie et de sciences religieuses, Université Laval, professeur d'éthique, Faculté de pharmacie, Université Laval

Monsieur Jean Lachaine, B. Pharm., Ph. D.
Pharmacien, pharmacoeconomiste, professeur agrégé, Université de Montréal

Docteur Richard G. Lalonde, M.D., FRCPC, CSPQ
Interniste-infectiologue, médecin pratiquant, Service des maladies infectieuses, Centre de santé McGill, professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université McGill

Docteur Jacques Morin, M.D., M. Sc., FRCPC
Gériatre, Hôpital de l'Enfant-Jésus

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

Monsieur Marc Parent, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., BCPS
Pharmacien d'établissement, Hôpital Saint-François d'Assise (CHUQ)

Madame Suzanne Philips-Nootens, M.D., LL.B., LL.M.
Professeure, Faculté de droit, Université de Sherbrooke

Docteure Danielle Pilon, M.D., M. Sc., FRCPC
Spécialiste en médecine interne et en pharmacologie clinique, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, professeure agrégée, Faculté de médecine, Université de Sherbrooke

Monsieur Stéphane Roux, B. Pharm., M. Sc.
Pharmacien, gestionnaire de l'Unité d'évaluation et d'information des médicaments, Département de pharmacie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Docteur Jean-Pierre Tétrault, M.D., M. Sc.
Professeur associé (anesthésiologie), Université de Sherbrooke

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

1. RECOMMANDATION D'AJOUT CONDITIONNEL À UNE ENTENTE DE PARTAGE DE RISQUE FINANCIER

AFINITOR^{MC} – Tumeurs neuroendocrines du pancréas

NOVEMBRE 2012

Marque de commerce : Afinitor

Dénomination commune : Évérolimus

Fabricant : Novartis

Forme : Comprimé

Teneurs : 2,5 mg, 5 mg et 10 mg

Ajout d'une indication reconnue – Médicament d'exception, conditionnel à une entente de partage de risque financier (10 mg)

Avis de refus (2,5 mg et 5 mg)

Un processus formel de collaboration a été instauré entre le Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) et le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) de la Direction québécoise du cancer du ministère de la Santé et des Services sociaux pour l'évaluation des médicaments anticancéreux. Ce processus prévoit d'abord le recours à une approche consensuelle entre les deux comités pour l'appréciation de la valeur thérapeutique du produit. Quant aux autres critères inscrits à la loi, les membres du CEPO sont consultés notamment sur certaines hypothèses cliniques nécessaires à l'analyse pharmacoéconomique en vue d'une recommandation par le CSEMI. En définitive, il revient à l'INESSS de faire la recommandation au ministre relativement à l'inscription des médicaments aux listes de médicaments selon l'ensemble des critères prévus à la loi.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'évérolimus est un inhibiteur de la mTOR (cible mammalienne de la rapamycine). Il cible spécifiquement un complexe de transduction du signal dans une voie dérégulée dans bon nombre de cancers chez l'humain, dont les tumeurs neuroendocrines du pancréas. L'évérolimus est indiqué « pour le traitement des tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNEP) bien ou modérément différenciées, non résécables, localement avancées ou métastatiques ayant évolué au cours des 12 derniers mois ». Actuellement, une chimiothérapie à visée palliative peut être offerte à ce stade de la maladie : la streptozocine (Zanosar^{MC}) administrée en association avec la doxorubicine ou le fluorouracile. La streptozocine peut uniquement être obtenue grâce au Programme d'accès spécial de Santé Canada et son accès est très limité. Les analogues de la somatostatine tels l'octréotide (Sandostatin LAR^{MC}) sont régulièrement administrés pour réduire l'hypersécrétion des tumeurs fonctionnelles et pour leur potentiel effet antiprolifératif. Le sunitinib (Sutent^{MC}), aussi indiqué pour le traitement des tumeurs neuroendocrines du pancréas, fait l'objet d'une recommandation dans les travaux actuels. Présentement, l'évérolimus est inscrit en médicament d'exception pour le traitement de

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

deuxième intention de l'adénocarcinome rénal métastatique, selon certaines conditions. Il s'agit de la première évaluation d'Afinitor^{MC} par l'INESSS pour cette indication. Comme la demande d'évaluation satisfait aux critères d'évaluation prioritaire pour motif thérapeutique, l'INESSS a procédé à celle-ci dans les meilleurs délais.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, l'étude de Yao (2011), complétée par des données supplémentaires sous la forme d'un abrégé de publication (Lombard-Bohas 2011), est celle retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude de Yao (RADIANT-3) est un essai de phase III, à répartition aléatoire, multicentrique, réalisé à double insu qui compare l'évérolimus (10 mg par jour) à un placebo, tous deux administrés en association avec les meilleurs soins de soutien. Elle a été réalisée chez 410 adultes atteints de tumeurs neuroendocrines pancréatiques bien ou modérément différenciées, non résécables et évolutives, à un stade avancé ou métastatique et qui présentent un indice fonctionnel selon l'échelle de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) de 0 à 2. La répartition aléatoire a été effectuée selon un ratio 1:1 et par stratification selon l'administration d'une chimiothérapie antérieure et l'état fonctionnel des patients. Les sujets pouvaient recevoir un analogue de la somatostatine au cours de l'étude. En présence d'effets indésirables significatifs liés au traitement, l'administration de l'évérolimus pouvait être interrompue temporairement ou la dose pouvait être ajustée selon un algorithme prédéterminé (réduction initiale à 5 mg par jour, puis à 5 mg tous les deux jours). Au moment de la progression de la maladie, les patients du groupe placebo avaient la possibilité de recevoir l'évérolimus (*crossover*). L'objectif principal était d'évaluer la survie médiane sans progression. Celle-ci a été évaluée par les investigateurs et par un comité central indépendant. Les analyses d'efficacité ont été réalisées selon le principe de l'intention de traiter et les analyses de toxicité ont inclus les patients ayant reçu au moins une dose de traitement. Après un suivi médian de 17 mois, les principaux résultats sont présentés au tableau suivant.

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

Principaux résultats de l'étude de Yao (2011)

	Évérolimus (n = 207)	Placebo (n = 203)	RRI (IC95 %) ^a ou valeur p
Paramètre d'évaluation de l'efficacité			
Survie médiane sans progression	11,0 mois	4,6 mois	0,35 (0,27 à 0,45) p < 0,001
Survie médiane sans progression ^b	11,4 mois	5,4 mois	0,34 (0,26 à 0,44) p < 0,001
Proportion de patients en vie et sans progression estimée à 18 mois	34 %	9 %	n.d.
Réponse tumorale objective ^c	5 %	2 %	n.d.
Réduction de la taille tumorale ^d	64%	21%	n.d.
Survie médiane globale	non atteinte	non atteinte	1,05 (0,71 à 1,55) p = 0,59
Arrêt de traitement lié à la progression de la maladie ^d	44 %	80 %	n.d.
Paramètre d'évaluation de l'innocuité			
Arrêt de traitement lié à des effets indésirables ^d	13 %	2 %	n.d.
Interruption temporaire du traitement ou réduction de la dose d'évérolimus ^d	59 %	28 %	n.d.

a Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*) non ajusté et intervalle de confiance à 95 %

b Évaluations effectuées par le comité central indépendant

c Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST)

d Pourcentage de patients

n.d. Non disponible

Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Elle inclut un nombre suffisant de sujets, la répartition aléatoire est adéquate, le double insu est respecté et peu de sujets sont perdus durant le suivi. Les caractéristiques de base des patients sont détaillées et ceux-ci sont généralement bien répartis entre les groupes. Notons que 24 % d'entre eux sont porteurs de tumeurs fonctionnelles. Quelques différences entre les groupes sont observées, notamment au regard du délai depuis le diagnostic et du nombre de sites atteints, mais il est peu probable que celles-ci influencent les résultats. Le traitement comparateur choisi, le placebo, est adéquat car il n'existe pas de traitement standard reconnu pour cette indication.

Les résultats de l'étude démontrent que l'évérolimus prolonge la survie médiane sans progression de 6,4 mois comparativement au placebo. Ce gain est statistiquement et cliniquement significatif. Une révision des données de survie médiane sans progression menée par un comité central indépendant confirme également ces résultats. De plus, les résultats d'analyses de sous-groupes planifiées *a priori* montrent que le bénéfice du traitement sur cet objectif se maintient quelles que soient les caractéristiques de base des patients. Notons que l'effet de l'usage d'un analogue de la somatostatine en cours d'étude sur la survie sans progression n'a pas été évalué; 40 % des patients dans les deux groupes en ont reçu. Les objectifs d'évaluation secondaires, dont le pourcentage de patients ayant une réponse objective et le pourcentage de patients ayant une réduction de la taille tumorale, sont également en

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

faveur de l'évérolimus. Concernant le gain en survie globale, aucune conclusion ferme ne peut être tirée, puisque 73 % des patients recevant le placebo ont reçu l'évérolimus lors de la progression de leur maladie. Pour ce type de cancer, la corrélation entre la survie sans progression et la survie globale n'est pas bien établie.

En ce qui a trait à l'innocuité, les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents sont les stomatites, l'anémie, l'hyperglycémie et la thrombocytopénie. La prise en charge de ces effets indésirables permet d'en réduire la gravité. La posologie reconnue par Santé Canada est de 10 mg une fois par jour, mais pour une prise en charge des effets indésirables graves, une interruption du traitement ou une réduction de la dose est recommandée. Le cas échéant, il est mentionné de réduire la dose à 5 mg par jour et de procéder à une réduction subséquente de la dose à 5 mg tous les 2 jours ou à 2,5 mg par jour. Dans cet essai, notons qu'il n'y a pas d'information permettant d'apprécier le bénéfice chez les sujets ayant eu une interruption temporaire du traitement ou une réduction de la dose d'évérolimus. De plus, la dose de 2,5 mg par jour n'a pas été utilisée dans cette étude. Par ailleurs, aucune donnée sur la qualité de vie n'est rapportée.

Une mise à jour de l'étude de Yao a été présentée au congrès annuel de l'European Multidisciplinary Cancer Congress of Clinical Oncology en 2011 (Lombard-Bohas). L'abrégé présente des résultats après une période de suivi de 40 mois. Il en ressort que :

- la survie médiane globale n'est toujours pas atteinte dans le groupe recevant l'évérolimus tandis qu'elle est de 36,6 mois dans le groupe recevant le placebo, pour un rapport des risques instantanés (RRI, *hazard ratio*) de 0,89 (IC95 % : 0,64 à 1,23);
- la nature des effets indésirables et la proportion de ceux-ci sont semblables à celles observées au cours des 17 premiers mois de suivi.

Les données de cette analyse supplémentaire rassurent quant à l'innocuité de l'évérolimus. De plus, le bénéfice observé sur la survie médiane globale est prometteur, mais un suivi à plus long terme serait nécessaire pour le confirmer.

Puisqu'aucune donnée comparative entre l'évérolimus et le sunitinib provenant d'une étude à répartition aléatoire et contrôlée n'est disponible, les résultats obtenus pour l'évérolimus dans l'étude de Yao et ceux obtenus pour le sunitinib dans l'essai de Raymond (2011) sont mis en parallèle. À noter que les populations diffèrent quelque peu, notamment au regard de l'indice fonctionnel des patients et du stade d'évolution de la maladie. La comparaison indirecte des résultats observés avec l'évérolimus et le sunitinib laisse supposer une efficacité semblable des deux produits sur la survie médiane sans progression et sur la survie médiane globale des personnes atteintes de tumeurs neuroendocrines pancréatiques. Quant au profil d'effets indésirables de l'évérolimus, il apparaît favorable comparativement à celui du sunitinib. Les stomatites, les éruptions cutanées, l'anémie, les infections pulmonaires et l'hyperglycémie sont fréquemment rapportées lors du traitement avec l'évérolimus tandis qu'avec le sunitinib, les troubles gastro-intestinaux, l'hypertension artérielle et les érythrodysesthésies palmoplantaires sont plus souvent observés. Les risques de cytopénie chez les patients recevant l'évérolimus sont moindres que chez ceux recevant le sunitinib.

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

En conclusion, les résultats démontrent que l'évérolimus prolonge la survie médiane sans progression de 6,4 mois chez les personnes atteintes de tumeurs neuroendocrines pancréatiques bien ou modérément différenciées, non résécables et évolutives, à un stade avancé ou métastatique. En ce qui a trait aux résultats sur la survie médiane globale, ils sont difficiles à interpréter en raison de la proportion élevée de patients du groupe placebo qui ont reçu l'évérolimus après la progression de la maladie. Ainsi, la survie sans progression a été appréciée en prenant en considération les éléments suivants : le niveau de preuve élevé de l'étude et la bonne qualité méthodologique de celle-ci, l'ampleur du bénéfice jugée importante, la détermination de la progression validée par un comité indépendant et le profil d'innocuité jugé acceptable. Comme pour d'autres cancers, la corrélation entre le gain de survie sans progression et le gain de survie globale aurait été souhaitable.

En conséquence, pour l'ensemble de ces considérations, les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que l'évérolimus satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement des tumeurs neuroendocrines pancréatiques bien ou modérément différenciées, non résécables et évolutives, à un stade avancé ou métastatique. Cependant, seules les teneurs de 5 mg et de 10 mg d'évérolimus sont jugées pertinentes, car elles concordent avec le régime posologique utilisé dans l'étude principale et permettent de faire les ajustements posologiques énoncés dans la monographie du produit pour la prise en charge des effets indésirables graves.

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

Que ce soit à la dose de 10 mg par jour, la posologie usuelle recommandée, ou à celle de 5 mg par jour, le coût pour 28 jours de traitement avec l'évérolimus est de 5 208 \$. Ce coût est inférieur à celui du sunitinib (5 305 \$), mais supérieur à celui de l'octréotide (2 022 \$) et à celui d'un cycle de chimiothérapie à visée palliative comprenant la streptozocine, la doxorubicine et le fluorouracile (203 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif d'estimer les ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels de l'évérolimus comparativement au placebo, tous deux administrés en association avec les meilleurs soins de soutien, pour le traitement des tumeurs neuroendocrines pancréatiques bien ou modérément différenciées, non résécables et évolutives, à un stade avancé ou métastatique. Cette analyse :

- se base sur un modèle de Markov qui simule l'évolution de la maladie selon trois états, soit : la survie sans progression de la maladie, la survie avec progression de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 10 ans représentant un horizon à vie pour la majorité des patients;
- s'appuie principalement sur les données d'efficacité de l'étude de Yao;
- inclut les valeurs d'utilité provenant d'une conversion des données de qualité de vie obtenues dans l'abrégé présenté par Swinburn (2011);
- est réalisée selon les perspectives d'un ministère de la santé et sociétale dans lesquelles sont considérés les coûts indirects liés à la maladie si pertinents, les coûts en médicaments, les coûts des visites médicales, des tests de laboratoire et des procédures de diagnostic, les coûts du traitement des effets indésirables jugés significatifs ainsi que les coûts des soins de soutien nécessaires à la suite de la progression de la maladie, tout comme ceux des ressources nécessaires durant la phase terminale de la maladie.

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

Ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels de l'évérolimus comparativement aux meilleurs soins de soutien pour le traitement des tumeurs neuroendocrines pancréatiques bien ou modérément différenciées, non résécables et évolutives, à un stade avancé ou métastatique

Fabricant			
	Année de vie différentielle moyenne par patient	QALY différentiel moyen par patient	Coût différentiel total moyen par patient
Évérolimus			\$ ^a
Ratio coût-efficacité différentiel	\$ /année de vie gagnée		
Ratio coût-utilité différentiel	\$ /QALY gagné		
Analyses de sensibilité			
Univariées	Entre \$ /QALY gagné et \$ /QALY gagné		
Probabilistes	La probabilité est de % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$ /QALY gagné et de % qu'il soit inférieur à 100 000 \$ /QALY gagné.		
INESSS			
Ratio coût-efficacité différentiel	De 57 581 \$ /année de vie gagnée ^b à 65 082 \$ /année de vie gagnée ^c		
Ratio coût-utilité différentiel	De 119 796 \$ /QALY gagné ^b à 136 035 \$ /QALY gagné ^c		
Analyses de sensibilité			
Univariées	Entre 84 234 \$ /QALY gagné et 99 052 \$ /QALY gagné		
Probabilistes	La probabilité est de 0 % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$ /QALY gagné et de 20 % qu'il soit inférieur à 100 000 \$ /QALY gagné.		

- a Coûts additionnels moyens par patient engendrés par l'évérolimus sur un horizon temporel de 10 ans selon les coûts considérés dans la perspective d'un ministère de la santé
b Basé sur une hypothèse d'un gain de 12 mois en survie globale
c Basé sur une hypothèse d'un gain de 9 mois en survie globale

Dans le cas du traitement des tumeurs neuroendocrines du pancréas à un stade avancé ou métastatique, l'INESSS est d'avis de privilégier la perspective d'un ministère de la santé plutôt que la perspective sociétale pour évaluer la relation entre le coût et l'efficacité de l'évérolimus. En effet, selon les experts consultés, les coûts indirects comme ceux associés à la perte de productivité auraient un impact limité sur les résultats de l'analyse compte tenu des caractéristiques des patients et du stade de la maladie. Par ailleurs, l'INESSS s'est interrogé sur certains éléments clés du modèle pharmacoéconomique susceptibles d'affecter l'estimation des ratios et la validité ou l'interprétation des résultats, notamment :

- les données de survie globale générées par le modèle;
- les données d'utilité après la progression de la maladie.

Premièrement, le gain moyen de survie globale généré par le modèle est de mois. Dans l'étude de Yao, la médiane de survie n'est pas atteinte pour les patients recevant l'évérolimus. De plus, un biais d'information lié au *crossover* vient entacher les résultats sur ce paramètre important. Le gain de survie globale généré par la modélisation est incertain par rapport au gain réel possible. Selon les experts consultés, l'efficacité de l'évérolimus et du sunitinib pour cette indication, malgré les limites de la comparaison indirecte, peuvent être jugées semblables. Par souci de cohérence, aux fins de la modélisation de ces deux médicaments, il a été jugé acceptable de retenir les scénarios dans lesquels le différentiel du gain en survie globale estimé est compris entre 9 mois et 12 mois. En prenant en considération ces résultats, le ratio

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

estimé par le fabricant se trouve affecté à la hausse et pourrait l'être davantage si les bénéfices réels sur la survie globale avec l'évérolimus s'avéraient inférieurs.

Deuxièmement, il a été supposé que la valeur d'utilité retenue pour la période après la progression de la maladie est de ■■■ % de l'utilité optimale. Toutefois, la condition des patients se détériorant généralement avec l'évolution de la maladie à la suite de la progression, la valeur d'utilité retenue dans la modélisation après la progression de la maladie pourrait être surestimée. L'estimation du ratio coût-utilité différentiel est donc limitée par l'incertitude entourant la valeur de l'utilité pour ce stade de la maladie. La valeur réelle du ratio coût-utilité différentiel pourrait s'avérer plus élevée que celle estimée par le fabricant.

En conclusion, selon le scénario retenu par l'INESSS, le ratio coût-utilité différentiel de l'évérolimus comparativement au placebo, tous deux administrés en association avec les meilleurs soins de soutien, varie de 119 796 \$/QALY gagné à 136 035 \$/QALY gagné selon le gain de survie globale considéré. Il pourrait être encore plus élevé si on considérait l'incertitude sur le gain de survie globale et les valeurs d'utilité. Pour l'ensemble de ces raisons, l'évérolimus ne représente pas une option de traitement efficiente et l'INESSS est d'avis que, pour cette indication, il ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

Cette conclusion pharmacoéconomique repose sur un usage de l'évérolimus selon le schéma posologique utilisé dans l'étude de Yao, c'est-à-dire à la dose de 10 mg par jour avec la possibilité de réduire la dose à 5 mg par jour ou tous les deux jours pour la prise en charge des effets indésirables. En ce qui concerne spécifiquement la teneur de 5 mg, le coût d'un comprimé est le même que celui d'un comprimé de 10 mg. Ainsi, à un coût identique et pour une efficacité clinique non décrite spécifiquement, le rapport entre le coût et l'efficacité des comprimés de 5 mg n'est pas favorable et comporte en plus un important niveau d'incertitude.

L'INESSS reconnaît toutefois qu'il est parfois d'usage d'inscrire des teneurs réduites des médicaments afin de permettre les ajustements posologiques, notamment chez les patients qui présentent des effets indésirables. En conséquence, l'INESSS a généralement recommandé l'inscription de teneurs réduites de médicaments anticancéreux coûteux dans la mesure de leur pertinence clinique et lorsque leur coût est proportionnel à celui de la teneur la plus élevée. Par exemple, plusieurs médicaments anticancéreux sont disponibles selon diverses teneurs, chacune étant inscrite à un coût par milligramme identique. Pour toutes ces raisons, l'évérolimus, à la teneur de 5 mg spécifiquement, ne satisfait pas au critère de la justesse du prix.

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)

Les conséquences de l'inscription de l'évérolimus sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé sont partiellement prises en considération dans l'analyse des aspects économique et pharmacoéconomique. Le traitement des tumeurs neuroendocrines pancréatiques par l'évérolimus entraîne des conséquences qui ne peuvent être entièrement traduites par ces critères.

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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'évérolimus représente une avancée significative dans le traitement des tumeurs neuroendocrines pancréatiques à un stade avancé ou métastatique. Les traitements anticancéreux utilisés actuellement pour le traitement de ces tumeurs ont une toxicité importante qui freine leur usage en pratique, limitant l'espérance de vie des personnes atteintes. Lorsque ces traitements sont utilisés, leur toxicité interfère de façon significative avec les traitements de soins palliatifs en fin de vie. L'évérolimus entraîne de nombreux effets indésirables, mais la prise en charge de ceux-ci permet d'en réduire la gravité. Ce produit, avec son profil d'effets indésirables distinct de celui du sunitinib, devient une nouvelle option thérapeutique.

Il s'agit d'une thérapie palliative qui permet de modifier le cours naturel de cette maladie rare. En effet, le gain de survie médiane sans progression d'environ 6 mois et le gain estimé de 9 mois à 12 mois de survie médiane globale sont importants dans le cas d'une maladie pour laquelle il existe peu de thérapies. Les thérapies ayant pour but d'accroître la survie en fin de vie sont valorisées dans différentes juridictions dont le Québec.

L'évérolimus s'administre par voie orale contrairement aux chimiothérapies actuellement offertes. Par conséquent, son usage permettrait de réduire le temps consacré aux déplacements et passé dans une clinique d'hémo-oncologie, deux éléments qui ont des répercussions pour les patients et leurs aidants. En outre, l'administration par voie orale entraîne également des avantages pour le système de santé, car elle permet une utilisation réduite des ressources humaines et hospitalières comparativement à l'administration des chimiothérapies intraveineuses.

En tenant compte des orientations émergeant des réflexions sur les médicaments anticancéreux (INESSS 2012), l'INESSS considère que l'évérolimus est un médicament à caractère prometteur. En effet, il offre un bénéfice clinique important sur la survie sans progression et il a un potentiel élevé d'améliorer le traitement de cette maladie ainsi que l'efficacité du système de santé comparativement aux options actuellement offertes.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente un impact budgétaire pour le remboursement de l'évérolimus pour le traitement des tumeurs neuroendocrines pancréatiques bien ou modérément différenciées, non résécables et évolutives, à un stade avancé ou métastatique. L'analyse est basée sur des données épidémiologiques de la maladie ainsi que sur des hypothèses découlant d'autres sources de données pertinentes. Le fabricant estime que des parts de marché de ■■■ %, ■■■ % et ■■■ % par année seraient détenues par l'évérolimus au cours des trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue pour ce produit. Ces parts proviendraient des cas incidents annuels de tumeurs neuroendocrines du pancréas et du transfert vers l'évérolimus de patients recevant actuellement d'autres thérapies. Il a été supposé que la durée moyenne de traitement par patient serait de ■■■ semaines pour l'évérolimus.

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

Impact budgétaire net de l'ajout d'une indication reconnue à Afinitor^{MC} à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments* pour le traitement des tumeurs neuroendocrines pancréatiques bien ou modérément différenciées, non résécables et évolutives, à un stade avancé ou métastatique

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^a	RAMQ	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Analyse de sensibilité	Pour trois ans, scénario le plus élevé			■ \$
		Pour trois ans, scénario le plus faible			■ \$
INESSS ^b	RAMQ	1 625 456 \$	1 625 456 \$	1 625 456 \$	4 876 367 \$

a Estimations excluant la marge bénéficiaire du grossiste et le coût des services professionnels du pharmacien

b Estimations tenant compte de la marge bénéficiaire du grossiste et du coût moyen des services professionnels du pharmacien de 8,20 \$

La majorité des hypothèses émises par le fabricant sont jugées réalistes. Toutefois, le nombre de patients admissibles au traitement et les parts de marché prévues pour l'évérolimus diffèrent des estimations du fabricant selon la possibilité que le sunitinib soit ajouté aux listes de médicaments pour cette indication. Ainsi, l'INESSS estime qu'il y aurait actuellement 37 patients au Québec atteints de tumeurs neuroendocrines pancréatiques non résécables et évolutives, à un stade avancé ou métastatique admissibles à un traitement. De ceux-ci, il est estimé que près de 70 % seraient traités par l'évérolimus.

Selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 4,9 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ pour les trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue à l'évérolimus. L'impact sur le budget des établissements de santé de l'ajout de l'évérolimus aux listes de médicaments est cependant difficile à estimer. Néanmoins, l'INESSS est d'avis que les économies réalisées seront sans doute modestes en raison des faibles coûts des chimiothérapies utilisées à ce stade de la maladie.

RECOMMANDATIONS EN LIEN AVEC LES ORIENTATIONS SUR LES MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX

La recommandation de l'INESSS s'appuie principalement sur les éléments suivants :

- La valeur thérapeutique de l'évérolimus est reconnue. Cela est principalement basé sur les données d'efficacité qui démontrent que l'évérolimus prolonge la survie sans progression de 6,4 mois chez les personnes atteintes de tumeurs neuroendocrines pancréatiques bien ou modérément différenciées, non résécables et évolutives, à un stade avancé ou métastatique.
- Seules les teneurs de 5 mg et de 10 mg d'évérolimus sont jugées pertinentes, car elles concordent avec le régime posologique utilisé dans l'étude principale et permettent de faire les ajustements posologiques énoncés dans la monographie du produit pour la prise en charge des effets indésirables graves.
- Les bénéfices sont jugés majeurs pour les personnes atteintes d'une tumeur neuroendocrine pancréatique non résécable et évolutive, à un stade avancé ou métastatique.
- Absence de données de qualité de vie publiées.
- Les options de traitement sont des chimiothérapies à visée palliative dont la toxicité freine l'usage. L'évérolimus entraîne des effets indésirables fréquents et potentiellement graves, mais la prise en charge de ceux-ci permet d'en réduire la gravité.

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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'évérolimus s'administre par voie orale et ainsi entraîne des avantages pour le système de santé, car il permet une utilisation réduite des ressources humaines et hospitalières comparativement à l'administration des chimiothérapies.
- Le coût du traitement avec l'évérolimus, peu importe la teneur, est de 5 208 \$ pour un cycle de 28 jours. Ce coût est inférieur à celui du sunitinib à la dose usuelle recommandée, mais supérieur à celui de l'octréotide et à celui d'un cycle de la chimiothérapie à visée palliative. Par ailleurs, le comprimé de 5 mg, offert au même prix que celui de 10 mg, ne satisfait pas au critère de la justesse du prix.
- Le ratio coût-utilité différentiel de l'évérolimus en comparaison avec les meilleurs soins de soutien à ce stade de la maladie varie de 119 796 \$/QALY gagné à 136 035 \$/QALY gagné, ce qui le situe au-dessus des valeurs jugées normalement acceptables, d'autant plus si on considère l'incertitude sur la survie globale et les valeurs d'utilité. Seule une réduction du coût de traitement global permettrait de ramener le ratio coût-utilité à une valeur acceptable. Cet élément est nécessaire pour ajouter une indication reconnue à ce médicament.
- À défaut d'une réduction conséquente du prix du produit, l'ajout d'une indication reconnue à l'évérolimus entraînerait des dépenses supplémentaires de 4,9 M\$ pour le système de santé.
- Le bénéfice clinique important sur la survie sans progression et le potentiel élevé d'améliorer le traitement de cette maladie ainsi que l'efficacité du système de santé sont des éléments qui font de l'évérolimus un médicament à caractère jugé prometteur.

En conséquence, Afinitor^{MC} ne satisfait pas à l'ensemble des critères prévus à la loi pour l'ajout d'une indication reconnue, soit pour le traitement des tumeurs neuroendocrines pancréatiques. Cependant, en tenant compte des orientations émergeant des travaux sur les médicaments anticancéreux, l'INESSS considère qu'il s'agit d'un médicament à caractère prometteur.

L'INESSS recommande d'ajouter cette indication à Afinitor^{MC} conditionnellement à ce qu'une entente de partage de risque financier visant à réduire le coût de traitement afin d'atteindre un ratio coût-utilité acceptable à la lumière des éléments délibératifs mentionnés soit conclue. Cette mesure permettrait un accès qui est conforme aux valeurs d'équité (prise en charge des patients vulnérables), de justice (utilisation efficiente des ressources), ainsi que de transparence, de rigueur et d'excellence. Dans cette éventualité, l'indication reconnue serait la suivante :

- ◆ pour le traitement des tumeurs neuroendocrines pancréatiques bien ou modérément différenciées, non résécables et évolutives, à un stade avancé ou métastatique, chez les personnes présentant un statut de performance selon l'ECOG de 0 à 2;

L'autorisation initiale est pour une durée maximale 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. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer de 0 à 2. Les autorisations subséquentes sont pour des durées de 6 mois.

Les autorisations sont données à raison d'une dose quotidienne maximale de 10 mg.

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

Il est à noter que l'évérolimus n'est pas autorisé en association avec le sunitinib, ni à la suite d'un échec avec le sunitinib si ce dernier a été administré pour le traitement de cette condition.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.** Accessibilité à des médicaments anticancéreux à caractère jugé prometteur : État des lieux et bilan du projet pilote. Septembre 2012. <http://www.inesss.qc.ca/>
- **Lombard-Bohas C, VanCutsem E, Capdevila J, et coll.** Updated survival and safety data from RADIANT-3 - a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, phase III trial of everolimus in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumours (pNET). European Multidisciplinary Cancer Congress, Stockholm, Sweden, September 2011, Abstract 6561.
- **Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et coll.** Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364(6):501-13.
- **Raymond E, Niccoli P, Raoul J, et coll.** Updated overall survival and progression-free survival by blinded independent central review of sunitinib versus placebo for patients with advanced unresectable pancreatic neuroendocrine tumors. 2011 ASCO Annual meeting. *J Clin Oncol* 2011; 29 (Suppl): Abstract 4008.
- **Swinburn P, Chandiwana D et coll.** Quality of life in neuroendocrine tumours. ISPOR Europe 14th Annual Congress, Madrid, Spain; 5-8 November 2011.
- **Valle J, Faivre S, Raoul J, et coll.** Phase III trial of sunitinib versus placebo for treatment of pancreatic neuroendocrine tumors: impact of somatostatin analogue treatment on progression-free survival. 2010 ESMO Annual meeting. *Annals of Oncology* 2010; 21(suppl 8): Abstract 846P.
- **Valle J, Niccoli P, Raoul JL, et coll.** Updated overall survival from a phase III study of sunitinib vs. placebo with advanced, unresectable pancreatic neuroendocrine tumor. 2011 ECCO-ESMO Abstract 6569.
- **Yao JC, Shah MH, Ito T et coll.** Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364(6):514-23.

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

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

HALAVEN^{MC} – Cancer du sein métastatique

NOVEMBRE 2012

Marque de commerce : Halaven

Dénomination commune : Éribuline (mésylate d')

Fabricant : Eisai

Forme : Solution injectable intraveineuse

Teneur : 0,5 mg/ml

Ajout à la Liste – Établissement – Médicament d'exception, conditionnel à une entente de partage de risque financier

Un processus formel de collaboration a été instauré entre le Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) et le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) de la Direction québécoise du cancer du ministère de la Santé et des Services sociaux pour l'évaluation des médicaments anticancéreux. Ce processus prévoit d'abord le recours à une approche consensuelle entre les deux comités pour l'appréciation de la valeur thérapeutique du produit. Quant aux autres critères inscrits à la loi, les membres du CEPO sont consultés notamment sur certaines hypothèses cliniques nécessaires à l'analyse pharmacoéconomique en vue d'une recommandation par le CSEMI. En définitive, il revient à l'INESSS de faire la recommandation au ministre relativement à l'inscription des médicaments aux listes de médicaments selon l'ensemble des critères prévus à la loi.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le mésylate d'éribuline est un analogue synthétique de l'halichondrine B, une substance extraite d'une éponge marine. Cet agent antinéoplasique agit en inhibant la phase de croissance des microtubules, ce qui empêche la division et la prolifération des cellules cancéreuses. Il est indiqué « pour le traitement des patients atteints d'un cancer du sein métastatique qui ont déjà reçu au moins deux traitements chimiothérapeutiques pour le traitement de la maladie métastatique. Le traitement antérieur doit avoir compris une anthracycline et une taxane administrées dans le contexte adjuvant ou métastatique ». À ce stade de la maladie, divers agents de chimiothérapie peuvent être utilisés en monothérapie dont la capécitabine, la gemcitabine et la vinorelbine. Le carboplatine associé à la gemcitabine et l'association cyclophosphamide/méthotrexate/fluorouracile (CMF) sont également utilisés pour traiter le cancer du sein métastatique. Il s'agit de la première évaluation de Halaven^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, l'étude de Cortes (2011), complétée par des données supplémentaires sous la forme d'un abrégé de publication (Vahdat 2011), est celle retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude de Cortes (EMBRACE) est un essai ouvert de phase III, à répartition aléatoire et multicentrique qui compare l'efficacité et l'innocuité de l'éribuline à celles de divers traitements usuels choisis par les investigateurs. Elle a été réalisée chez 762 femmes atteintes d'un cancer

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

du sein localement récurrent ou métastatique, qui ont reçu de 2 à 5 traitements de chimiothérapie antérieurs, incluant une anthracycline et une taxane, dont au moins 2 régimes thérapeutiques pour le traitement d'une maladie localement récurrente ou métastatique. Ces femmes présentent un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 à 2. La répartition aléatoire a été effectuée selon un ratio 2:1 et par stratification selon la région géographique, le statut HER2 et l'usage antérieur de capécitabine. Les patientes reçoivent l'éribuline en monothérapie, administrée à raison de 1,4 mg/m² par voie intraveineuse, aux jours 1 et 8 d'un cycle de 21 jours. L'objectif principal était d'évaluer la survie médiane globale; deux analyses ont été effectuées. Quant à la survie médiane sans progression, elle a été évaluée par les investigateurs et par un comité indépendant. Les analyses d'efficacité ont été réalisées selon le principe de l'intention de traiter et les analyses de toxicité ont inclus les patientes ayant reçu au moins une dose de traitement. Les principaux résultats sont présentés au tableau suivant.

Principaux résultats de l'étude de Cortes (2011)

	Éribuline (n = 508)	Traitements choisis par les investigateurs (n = 254)	RRI (IC95 %) ^a ou valeur p
Paramètre d'évaluation de l'efficacité			
Survie médiane globale ^b	13,1 mois	10,6 mois	0,81 (0,66 à 0,99) p = 0,041
Survie médiane globale ^c	13,2 mois	10,5 mois	0,81 (0,67 à 0,96) p = 0,014
Survie médiane sans progression	3,6 mois	2,2 mois	0,76 (0,64 à 0,90) p = 0,002
Réponse tumorale objective ^d	12 % (n=468)	5 % (n=214)	p = 0,002
Survie globale à 12 mois	54 %	44 %	n.d.
Analyses de sous-groupes de l'efficacité			
Survie médiane globale – Région 1 ^e	13,1 mois	10,1 mois	0,72 (0,57 à 0,92) p = 0,009
Paramètre d'évaluation de l'innocuité			
Arrêt de traitement lié à des effets indésirables ^f	13 %	15 %	n.d.
Neutropénies (grade 3 et 4) ^f	21 % et 24 %	14 % et 7 %	n.d.
Neutropénies fébriles ^f	5 %	2 %	n.d.

a Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*) et intervalle de confiance à 95 %

b Analyse primaire (inclut un total de 422 décès)

c Analyse secondaire non planifiée (inclut un total de 589 décès)

d Pourcentage de patientes ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST)

e Amérique du Nord, Europe de l'Ouest ou Australie (n = 488)

f Pourcentage de patientes

n.d. Non disponible

Cette étude est de bonne qualité méthodologique, malgré qu'il s'agisse d'un devis sans insu. Elle inclut un nombre suffisant de femmes qui sont bien réparties entre les groupes selon leurs

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

caractéristiques de base. Notons que 16 % d'entre elles possèdent un statut HER2+, que 73 % ont déjà été traitées avec la capécitabine et que la presque totalité des femmes avaient une maladie métastatique (█████ femmes (████ %) ont une maladie localement récurrente). La population étudiée représente bien celle qui serait traitée à ce stade de la maladie au Québec. De plus, la majorité des patientes incluses à l'étude (64 %) proviennent d'Amérique du Nord, d'Europe de l'Ouest ou d'Australie, ce qui appuie la validité externe des résultats de cet essai. Le choix d'un ensemble de traitements comparateurs est jugé acceptable, car il existe plusieurs options de traitement utilisées en troisième intention ou plus du cancer du sein avancé ou métastatique et aucun traitement standard n'est actuellement reconnu. Dans ce groupe comparateur, la majorité des femmes reçoivent une chimiothérapie (96 %), administrée principalement en monothérapie et conformément à la pratique usuelle; les autres femmes reçoivent une hormonothérapie. À noter qu'aucune femme n'a reçu de traitement hormonal en concomitance avec une chimiothérapie. Les traitements choisis par les investigateurs correspondent à ceux qui sont utilisés au Québec; la majorité des patientes ayant reçu la vinorelbine, la gemcitabine ou la capécitabine. De plus, le choix de ce traitement était défini avant la répartition aléatoire, ce qui renforce la validité des résultats.

Les résultats démontrent que l'éribuline prolonge la survie médiane globale de 2,5 mois comparativement à l'ensemble des divers traitements choisis par les investigateurs. Ce gain est jugé cliniquement significatif, considérant qu'il s'agit d'un traitement de troisième intention ou plus. Les résultats d'une analyse secondaire non planifiée confirment également ce bénéfice sur la survie globale. Par ailleurs, les résultats d'analyses de sous-groupes planifiées *a priori* montrent que le bénéfice du traitement sur cet objectif se maintient quelles que soient les caractéristiques de base des patientes.

Pour ce qui est de la survie médiane sans progression, les résultats obtenus par le comité d'évaluateurs indépendants diffèrent de ceux des investigateurs. En effet, un gain statistiquement significatif de 1,4 mois, en faveur de l'éribuline, est obtenu par les investigateurs tandis qu'un gain non statistiquement significatif de 1,5 mois est obtenu à la suite des évaluations menées par le comité indépendant. Cependant, selon l'analyse *per protocole*, les résultats de survie médiane sans progression obtenus par les investigateurs et le comité indépendant sont semblables et statistiquement significatifs. Ainsi, malgré la possibilité d'un biais d'information dû au devis ouvert de l'étude, cette différence entre les données de survie médiane sans progression ne modifie pas l'appréciation du bénéfice clinique de l'éribuline puisque l'objectif principal, soit la survie médiane globale, est satisfait. Les autres objectifs d'évaluation, dont le pourcentage de patientes ayant une réponse objective, sont également en faveur de l'éribuline.

En ce qui concerne l'innocuité, les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents sont les neutropénies, les leucopénies et la neuropathie périphérique. Quelques cas de neutropénies fébriles sont également rapportés. La prise en charge de ces effets indésirables permet d'en réduire la gravité. En ce qui a trait au pourcentage de femmes ayant cessé le traitement en raison des effets indésirables, bien qu'il soit inférieur dans le groupe recevant l'éribuline, une comparaison avec le groupe contrôle ne peut pas être effectuée compte tenu de la diversité des traitements utilisés et des effets indésirables variés qui leurs sont associés. Par ailleurs, aucune donnée sur la qualité de vie n'est rapportée.

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

Une mise à jour de l'étude de Cortes a été présentée au congrès annuel de l'American Society of Clinical Oncology en 2011 (Vahdat). L'abrégé inclut des résultats de survie médiane globale chez un sous-groupe de 624 femmes (82 %) atteintes d'une maladie viscérale. Les données montrent qu'une survie globale médiane de 12,4 mois est obtenue chez les patientes recevant l'éribuline comparativement à 10,1 mois chez celles recevant les traitements choisis par les investigateurs, ce qui correspond à un gain de 2,3 mois en faveur de l'éribuline (RRI : 0,77, $p = 0,02$). Les résultats de cette analyse de sous-groupes non planifiée, d'un niveau de preuve inférieur à celui de l'étude EMBRACE, concordent avec ceux de l'étude principale.

En conclusion, les résultats d'une étude de phase III de bonne qualité méthodologique démontrent que l'éribuline prolonge la survie médiane globale de 2,5 mois chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique. Ce gain est jugé significatif, considérant qu'il s'agit d'un traitement de troisième intention ou plus. La survie médiane sans progression et la réponse tumorale objective sont également en faveur de l'éribuline. Bien que cet agent entraîne des effets indésirables importants dont des neutropénies, la prise en charge de ceux-ci permet d'en réduire la gravité. En conséquence, pour l'ensemble de ces considérations, les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que l'éribuline satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement des patients atteints d'un cancer du sein métastatique, qui ont reçu au moins deux traitements de chimiothérapie antérieurs. Le traitement antérieur doit avoir compris une anthracycline et une taxane administrées dans le contexte adjuvant ou métastatique.

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

Le prix d'une fiole d'éribuline (1 mg/2 ml) soumis par le fabricant pour les travaux de la Liste d'octobre 2012 [REDACTED]

[REDACTED]. Ainsi, le coût du traitement pour une personne avec une surface corporelle de $1,45 \text{ m}^2$, est de [REDACTED] \$ pour un cycle de 21 jours. Ce coût est supérieur à celui de la vinorelbine (49 \$ à 59 \$), de la gemcitabine (97 \$), de la capécitabine (623 \$), de l'association CMF (225 \$) et de la combinaison carboplatine/gemcitabine (217 \$), pour un cycle de 21 jours.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif d'estimer les ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels de l'éribuline comparativement aux traitements choisis par les investigateurs dans l'étude de Cortes pour le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein localement récurrent ou métastatique qui ont déjà reçu au moins deux traitements de chimiothérapie pour le traitement de la maladie localement récurrente ou métastatique. Cette analyse :

- se base sur un modèle de Markov qui simule l'évolution de la maladie selon trois états de santé : la survie sans progression de la maladie, la survie avec progression de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel à vie ;
- s'appuie sur les résultats de l'étude de Cortes pour les données d'efficacité de l'éribuline et de l'ensemble des traitements comparateurs;
- inclut les valeurs d'utilité provenant d'études publiées, principalement celles de Takeda (2007), de Lloyd (2006) et de Hutton (1996);
- est réalisée selon la perspective d'un ministère de la santé dans laquelle sont considérés les coûts en médicaments, les coûts d'administration du médicament, ceux des visites médicales, des tests de laboratoire et des procédures de diagnostic, les coûts associés à

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

la prise en charge des effets indésirables jugés significatifs ainsi que ceux des meilleurs soins de soutien nécessaires à la suite de la progression de la maladie, tout comme ceux des ressources nécessaires durant la phase terminale de la maladie.

Ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels de l'éribuline comparativement aux traitements choisis par les investigateurs de l'étude de Cortes pour le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein localement récurrent ou métastatique qui ont déjà reçu au moins deux traitements de chimiothérapie pour le traitement de la maladie localement récurrente ou métastatique

Fabricant ^a			
	Année de vie différentielle moyenne par patient	QALY différentiel moyen par patient	Coût différentiel total moyen par patient ^b
Éribuline	■	■	■ \$
Ratio coût-efficacité différentiel	■ \$/année de vie gagnée		
Ratio coût-utilité différentiel	■ \$/QALY gagné		
Analyses de sensibilité			
Univariées	n.d.		
Probabilistes	La probabilité est de ■ % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et de ■ % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.		
INESSS ^c			
Ratio coût-efficacité différentiel	De 48 863 \$/année de vie gagnée ^d à 75 961 \$/année de vie gagnée ^e (Scénario intermédiaire ^f : 59 199 \$/année de vie gagnée)		
Ratio coût-utilité différentiel	De 100 107 \$/QALY gagné ^d à 142 522 \$/QALY gagné ^e (Scénario intermédiaire ^f : 117 170 \$/QALY gagné)		
Analyses de sensibilité			
Probabilistes	La probabilité est de 0 % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et de 35 % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné (selon le scénario intermédiaire).		

a Les estimations sont celles du fabricant ■.

b Coûts additionnels moyens par patient engendrés par l'éribuline sur un horizon temporel à vie, selon les coûts considérés dans la perspective d'un ministère de la santé

c Les estimations sont celles de l'INESSS ■.

d Basé sur une hypothèse d'un gain de 4,3 mois en survie globale

e Basé sur une hypothèse d'un gain de 2,5 mois en survie globale

f Basé sur une hypothèse d'un gain de 3,4 mois en survie globale

n.d. Résultat non disponible

L'INESSS s'est interrogé sur certains éléments clés du modèle pharmacoéconomique susceptibles d'affecter l'estimation des ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels, et la validité ou l'interprétation des résultats qui en découlent, notamment :

- le choix des traitements choisis par les investigateurs comme principal comparateur pharmacoéconomique;
- les données de survie globale générées par le modèle;
- les valeurs d'utilité utilisées pour les périodes avant et après la progression de la maladie;
- la perte de productivité liée aux retraits du marché de travail.

Premièrement, l'INESSS s'est interrogé sur la pertinence de retenir les traitements choisis par les investigateurs comme principal comparateur dans le modèle pharmacoéconomique. Au Québec, diverses options thérapeutiques sont utilisées pour traiter les patientes atteintes d'un

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

cancer du sein localement récurrent ou métastatique qui ont déjà reçu au moins deux traitements de chimiothérapie pour le traitement de la maladie localement récurrente ou métastatique, mais la vinorelbine et la capécitabine sont les plus souvent administrées. Dans le modèle pharmacoeconomique, les données d'efficacité et d'innocuité considérées proviennent de l'étude de Cortes. Malgré que certains traitements administrés dans cet essai diffèrent de la pratique clinique au Québec, l'usage de la vinorelbine et de la capécitabine est prédominant dans le groupe comparateur. Ainsi, l'INESSS est d'avis que les résultats pharmacoeconomiques de la comparaison entre l'éribuline et les traitements choisis par les investigateurs de l'étude principale peuvent être retenus pour apprécier le rapport entre le coût et l'efficacité de l'éribuline.

Deuxièmement, le gain de survie globale généré par le modèle (moyenne de ■■■ mois) est supérieur à celui observé dans l'étude de Cortes (médiane de 2,5 mois). Le gain de survie globale généré par la modélisation a pu être surestimé et est donc une source d'incertitude. Ainsi, l'INESSS a analysé trois scénarios différents dans le but de bien quantifier l'incertitude associée à ce paramètre :

- Selon une analyse basée sur l'extrapolation des courbes de survie provenant des données de l'étude de Cortes, le gain de survie globale est de ■■■ mois. Il s'agit du gain modélisé dans le scénario de référence soumis par le fabricant.
- Selon une analyse plus conservatrice basée sur un gain moyen qui se rapproche du gain médian observé dans l'étude de Cortes, le gain de survie globale est de 2,5 mois.
- Selon une analyse basée sur un scénario intermédiaire, le gain moyen de survie globale en faveur de l'éribuline est estimé à 3,4 mois.

En prenant en considération ces hypothèses et les résultats découlant des deux derniers scénarios, les ratios cout-efficacité et cout-utilité obtenus sont supérieurs à ceux du scénario de référence soumis par le fabricant.

Troisièmement, les valeurs d'utilité en lien avec la qualité de vie pour les états de survie sans progression et avec progression de la maladie sont issues de différentes études publiées et les valeurs retenues par le fabricant aux fins de la modélisation peuvent être considérées comme arbitraires. Selon les experts consultés, les valeurs d'utilité retenues dans le modèle pharmacoeconomique semblent surestimées au regard des caractéristiques de base des femmes incluses dans l'étude de Cortes et du stade de la maladie. Selon les valeurs d'utilité retenues aux différents stades de la maladie, les ratios cout-efficacité et cout-utilité obtenus sont supérieurs à ceux du scénario de référence.

Finalement, l'INESSS s'est interrogé sur la pertinence de considérer les coûts indirects associés à la perte de productivité chez les patientes atteintes d'un cancer du sein à ce stade de la maladie. En effet, selon les experts, une certaine proportion des patientes continueraient leur occupation professionnelle en continu ou de façon intermittente. Par conséquent, la prise en compte de la perte de productivité considérée dans une perspective sociétale est jugée pertinente et pourrait être favorable à l'éribuline. Toutefois, en l'absence de données soumises par le fabricant à cet effet, l'ampleur de cette baisse n'a pas pu être estimée.

En conclusion, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, le ratio coût-utilité différentiel varie de 100 107 \$/QALY gagné à 142 522 \$/QALY gagné selon le gain de survie globale retenu. Il pourrait être encore plus élevé si on considérait l'incertitude sur le gain en survie

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

globale et les valeurs d'utilité. Pour l'ensemble de ces raisons, l'éribuline ne représente pas une option de traitement efficiente pour cette indication et l'INESSS est d'avis que le médicament ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

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)

Les conséquences de l'inscription de l'éribuline sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé sont partiellement prises en considération dans l'analyse des aspects économique et pharmacoéconomique. Le traitement du cancer du sein métastatique par l'éribuline entraîne des conséquences qui ne peuvent être entièrement traduites par ces critères.

L'éribuline représente une avancée significative dans le traitement de troisième intention ou plus du cancer du sein métastatique. Ce cancer, associé à une morbidité importante, est fréquent et est la première cause de décès par cancer chez les femmes au Québec. Ce nouvel agent utilisé comme thérapie palliative permet de modifier le cours naturel de la maladie. En effet, le gain médian de survie globale de 2,5 mois est important, considérant qu'il s'agit d'un traitement de troisième intention ou plus.

Il est déplorable qu'aucune donnée portant sur la qualité de vie ne soit publiée. Ces données représentent un élément important dans une approche de soins palliatifs où la préservation de l'état fonctionnel ou de la qualité de vie constitue le pivot de la démarche clinique. Dans le contexte oncologique, il est plus que souhaitable de pouvoir apprécier l'effet des traitements anticancéreux sur la qualité de vie.

L'éribuline s'administre par voie intraveineuse. Son administration implique le déplacement des patientes et de leurs aidants à la clinique d'hémo-oncologie. Cela a également des conséquences sur le système de santé car son usage augmente l'utilisation des ressources humaines et hospitalières.

En tenant compte des orientations émergeant des réflexions sur les médicaments anticancéreux (INESSS 2012), l'INESSS considère que l'éribuline est un médicament à caractère prometteur. En effet, elle offre un bénéfice clinique important sur la survie globale et elle a le potentiel d'améliorer le traitement de cette maladie comparativement aux options actuellement offertes.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente un impact budgétaire pour le remboursement de l'éribuline pour le traitement des femmes atteintes d'un cancer du sein localement récurrent ou métastatique ayant déjà reçu au moins deux traitements de chimiothérapie pour le traitement de la maladie localement récurrente ou métastatique. L'analyse est basée sur des données épidémiologiques de la maladie ainsi que sur des hypothèses découlant des données de l'étude de Cortes et d'autres sources de données pertinentes. Le fabricant estime que des parts de marché de ■■■ %, ■■■ % et ■■■ % par année seraient détenues par l'éribuline au cours des trois premières années suivant l'inscription du produit. Ces parts proviendraient du transfert vers l'éribuline des patientes recevant actuellement les traitements comparateurs pour cette intention de

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

traitement. Il a été supposé que la durée moyenne de traitement par patiente serait de ■ cycles de 21 jours avec l'éribuline.

Impact budgétaire net de l'inscription d'Halaven^{MC} à la Liste de médicaments – Établissements pour le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein localement récurrent ou métastatique qui ont déjà reçu au moins deux traitements de chimiothérapie pour le traitement de la maladie localement récurrente ou métastatique

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^a	Établissements	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Analyse de sensibilité	Pour trois ans, scénario le plus faible			■ \$
		Pour trois ans, scénario le plus élevé			■ \$
INESSS ^b	Établissements	2 240 902 \$	2 614 386 \$	2 987 870 \$	7 843 159 \$

a Les estimations sont celles du fabricant ■.

b Les estimations sont celles de l'INESSS ■.

La majorité des hypothèses émises par le fabricant sont jugées réalistes. Toutefois, dans le scénario de l'INESSS, des parts de marchés détenues par l'éribuline supérieures sont retenues.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 7,8 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements pour les trois premières années suivant l'inscription de l'éribuline à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments – Établissements*.

RECOMMANDATIONS EN LIEN AVEC LES ORIENTATIONS SUR LES MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX

La recommandation de l'INESSS s'appuie principalement sur les éléments suivants :

- La valeur thérapeutique de l'éribuline est reconnue. Cela est principalement basé sur les données d'efficacité qui démontrent que l'éribuline entraîne un gain de survie globale de 2,5 mois chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique, qui ont reçu entre deux et cinq traitements de chimiothérapie antérieurs, incluant une anthracycline et une taxane. Ce gain est jugé significatif, considérant qu'il s'agit d'un traitement de troisième intention ou plus.
- Les bénéfices sont jugés majeurs pour les personnes atteintes de cette condition.
- Quoique les effets indésirables soient fréquents et potentiellement graves, ceux-ci sont pris en charge afin d'en réduire la gravité.
- Absence de données de qualité de vie publiées.
- L'éribuline s'administre par voie intraveineuse et ainsi entraîne des déplacements pour les patientes et accroît l'utilisation des cliniques d'hémo-oncologie.
- Le coût du traitement avec l'éribuline, pour une personne avec une surface corporelle de 1,45 m², est de ■ \$ pour un cycle de 21 jours. Ce coût est supérieur à ceux des principales thérapies utilisées à cette intention de traitement (vinorelbine, gemcitabine, capécitabine).
- Le rapport entre le coût et l'efficacité de l'éribuline comparativement aux traitements choisis par les investigateurs se situe au-dessus des valeurs jugées normalement acceptables, d'autant plus si on considère l'incertitude sur la survie globale et les valeurs d'utilité. Seule une réduction du coût de traitement global permettrait de ramener le ratio coût-utilité à une valeur acceptable. Cet élément est nécessaire pour permettre de formuler une recommandation favorable à l'inscription de l'éribuline.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 défaut d'une réduction conséquente du prix du produit, l'inscription de l'éribuline entraînerait des dépenses supplémentaires sur le budget en médicaments des établissements de santé d'environ 7,8 M\$.
- Le bénéfice clinique important sur la survie globale et le potentiel d'améliorer le traitement de cette maladie sont des éléments qui font de l'éribuline un médicament à caractère jugé prometteur.

En conséquence, Halaven^{MC} ne satisfait pas à l'ensemble des critères prévus à la loi pour l'inscription sur la *Liste de médicaments - Établissements* pour le traitement du cancer du sein métastatique. Cependant, en tenant compte des orientations émergeant des travaux sur les médicaments anticancéreux, l'INESSS considère qu'il s'agit d'un médicament à caractère prometteur.

L'INESSS recommande d'ajouter Halaven^{MC} sur la *Liste de médicaments – Établissements* pour cette indication conditionnellement à ce qu'une entente de partage de risque financier visant à réduire le coût de traitement afin d'atteindre un ratio coût-utilité acceptable à la lumière des éléments délibératifs mentionnés soit conclue. Cette mesure permettrait un accès qui est conforme aux valeurs d'équité (prise en charge des patients vulnérables), de justice (utilisation efficiente des ressources), ainsi que de transparence, de rigueur et d'excellence. Dans cette éventualité, l'indication reconnue serait la suivante :

- ♦ en monothérapie, pour le traitement de troisième intention ou plus du cancer du sein métastatique chez les personnes :
 - présentant un statut de performance selon l'ECOG de 0 à 2;
 - ayant progressé malgré l'administration d'une anthracycline et d'une taxane administrées dans le contexte adjuvant ou métastatique, à moins d'une contre-indication à l'un de ces agents;

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 la progression de la maladie. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer de 0 à 2.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et coll.** Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011; 377(9769): 914-23.
- **Hutton J, Brown R, Borowitz M, Abrams K, Rothman M, Shakespeare A.** A new decision model for cost-utility comparisons of chemotherapy in recurrent metastatic breast cancer. *Pharmacoeconomics* 1996; 9 Suppl 2:8-22.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.** Accessibilité à des médicaments anticancéreux à caractère jugé prometteur : État des lieux et bilan du projet pilote. Septembre 2012. <http://www.inesss.qc.ca/>
- **Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J.** Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2006; 95:683-90.

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

- **Takeda AL, Jones J, Loveman E, Tan SA, Clegg AJ.** The clinical effectiveness and cost-effectiveness of gemcitabine for metastatic breast cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2007; 11(19).
- **Vahdat L, Cortes J, Twelves C, et coll.** Impact of eribulin on overall survival in patients with metastatic breast cancer with visceral disease. 2011 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 2011; 29 (Suppl 27): Abstract 239.

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

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

SUTENT^{MC} – Tumeurs neuroendocrines du pancréas

NOVEMBRE 2012

Marque de commerce : Sutent

Dénomination commune : Sunitinib (malate de)

Fabricant : Pfizer

Forme : Capsule

Teneurs : 12,5 mg, 25 mg et 50 mg

Ajout d'une indication reconnue – Médicament d'exception, conditionnel à une entente de partage de risque financier

Un processus formel de collaboration a été instauré entre le Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) et le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) de la Direction québécoise du cancer du ministère de la Santé et des Services sociaux pour l'évaluation des médicaments anticancéreux. Ce processus prévoit d'abord le recours à une approche consensuelle entre les deux comités pour l'appréciation de la valeur thérapeutique du produit. Quant aux autres critères inscrits à la loi, les membres du CEPO sont consultés notamment sur certaines hypothèses cliniques nécessaires à l'analyse pharmacoéconomique en vue d'une recommandation par le CSEMI. En définitive, il revient à l'INESSS de faire la recommandation au ministre relativement à l'inscription des médicaments aux listes de médicaments selon l'ensemble des critères prévus à la loi.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le sunitinib est un inhibiteur sélectif de la phosphorylation de multiples récepteurs tyrosine kinase (PDGFR, VEGF, KIT) qui s'administre par voie orale. Cette inhibition se traduit par une diminution de la prolifération des cellules tumorales et de la dissémination métastatique. Le sunitinib est indiqué « pour le traitement des tumeurs neuroendocrines pancréatiques bien différenciées, non résécables et évolutives, à un stade avancé ou métastatique ». Actuellement, une chimiothérapie à visée palliative peut être offerte à ce stade de la maladie : la streptozocine (Zanosar^{MC}) administrée en association avec la doxorubicine ou le fluoro-uracile. La streptozocine peut uniquement être obtenue grâce au Programme d'accès spécial de Santé Canada et son accès est très limité. Les analogues de la somatostatine tels l'octréotide (Sandostatine LAR^{MC}) sont régulièrement administrés pour réduire l'hypersécrétion des tumeurs fonctionnelles et pour leur potentiel effet antiprolifératif. L'évérolimus (Afinitor^{MC}), aussi indiqué pour le traitement des tumeurs neuroendocrines du pancréas, fait l'objet d'une recommandation dans les travaux actuels. Présentement, le sunitinib est inscrit en médicament d'exception pour le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales et pour le traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique selon certaines conditions. Il s'agit de la première évaluation de Sutent^{MC} par l'INESSS pour le traitement des tumeurs neuroendocrines pancréatiques. Comme la demande d'évaluation satisfait aux critères d'évaluation prioritaire pour motif thérapeutique, l'INESSS a procédé à celle-ci dans les meilleurs délais.

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

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, une étude de phase III (Raymond 2011), une étude de phase II (Kulke 2008) et des données supplémentaires sous la forme de trois abrégés de publication (Raymond ASCO 2011, Valle 2010, Valle 2011) sont celles retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude de Raymond est un essai à répartition aléatoire, multicentrique, réalisé à double insu qui compare le sunitinib à un placebo, tous deux en association avec les meilleurs soins de soutien, chez 171 patients atteints de tumeurs neuroendocrines pancréatiques bien différenciées à un stade avancé de la maladie avec un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 ou 1. La répartition aléatoire a été effectuée selon un ratio 1:1. Les sujets pouvaient recevoir un analogue de la somatostatine au cours de l'étude. L'objectif principal était d'évaluer la survie médiane sans progression. Les analyses d'efficacité ont été réalisées selon le principe de l'intention de traiter et les analyses de toxicité ont inclus les patients ayant reçu au moins une dose de traitement. Au moment de la progression de la maladie, les patients du groupe placebo avaient la possibilité de recevoir le sunitinib (*crossover*). L'analyse finale était prévue lorsque le critère d'évaluation principal était atteint chez 260 patients, avec une analyse intérimaire prévue après 130 événements. Au moment de cette analyse intérimaire, un comité de suivi indépendant a constaté plus de décès et de progression de la maladie sous placebo, ce qui a mené à la fin prématurée de l'étude. À ce moment, le sunitinib a été offert aux patients du groupe placebo, qu'ils aient eu une progression de la maladie ou non. Après un suivi médian de dix mois, les principaux résultats sont les suivants.

Principaux résultats de l'étude de Raymond (2011)

Paramètre d'évaluation de l'efficacité	Sunitinib (n = 86)	Placebo (n = 85)	RRI (IC95 %) ^a ou valeur p
Survie médiane sans progression	11,4 mois	5,5 mois	0,42 (0,26 à 0,66) p < 0,001
Survie sans progression à 6 mois	71,3 %	43,2 %	n.d.
Survie médiane globale	non atteinte	non atteinte	0,41 (0,19 à 0,89) p = 0,02
Survie globale à 6 mois	92,6 %	85,2 %	n.d.
Réponse tumorale objective ^b	9,3 %	0 %	p = 0,007
Délai médian avant la réponse	3,1 mois	n.d.	n.d.

a Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*) et intervalle de confiance à 95 %

b Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST)

n.d. Non disponible

Les résultats de l'analyse intérimaire démontrent que le sunitinib prolonge la survie médiane sans progression de 5,9 mois comparativement au placebo. Des analyses exploratoires planifiées *a priori* ont été réalisées afin de déterminer l'influence des caractéristiques de base des patients ou des tumeurs sur l'efficacité du traitement sans qu'il y ait eu une correction pour tests multiples. Les résultats montrent que le bénéfice se maintient ou tend à se maintenir quelles que soient les caractéristiques de base. L'usage d'un analogue de la somatostatine

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

avant ou en cours d'étude n'a pas eu d'effet sur la survie sans progression observée avec le sunitinib (Valle 2010). Les objectifs d'évaluation secondaires, soit la survie globale et le pourcentage de patients ayant une réponse objective, sont également en faveur du sunitinib. La qualité de vie a été déterminée avec un instrument validé, le *Quality-of-life questionnaire* (QLQ-30) de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (OERTC). Les résultats montrent que la qualité de vie des patients recevant le sunitinib est semblable à celle des patients qui ont reçu le placebo quant à la santé globale, aux facultés cognitives, à l'état émotionnel, aux capacités physiques, fonctionnelles et sociales ainsi qu'aux symptômes. Seul le résultat concernant la diarrhée est en défaveur du sunitinib.

Au regard de l'innocuité, le sunitinib entraîne de nombreux effets indésirables. Ceux de grade 3 ou 4 les plus fréquents sont les neutropénies (12 %) et l'hypertension (10 %). Le pourcentage de sujets ayant cessé le traitement en raison des effets indésirables est de 17 % dans le groupe recevant le sunitinib et de 8 % dans celui recevant le placebo. De l'avis des experts, l'absence de différence quant à la qualité de vie entre le sunitinib et le placebo peut être une indication que les effets indésirables du sunitinib sont probablement acceptables.

Cette étude est de bonne qualité méthodologique :

- Elle inclut un nombre suffisant de sujets considérant qu'il s'agit d'un cancer rare.
- La répartition aléatoire est adéquate et le double-insu est respecté.
- Les caractéristiques de base des sujets sont détaillées. Les sujets de l'étude sont en majorité européens et rien ne porte à croire que les patients québécois répondraient différemment au traitement.
- Les caractéristiques des sujets des deux groupes diffèrent pour certaines variables potentiellement confondantes : l'indice selon l'ECOG, le délai depuis le diagnostic, le nombre de sites de la maladie, le nombre de chimiothérapies reçues antérieurement et la présence de métastases extra-hépatiques. Ces différences pourraient avoir avantagé les résultats en faveur du sunitinib. Il aurait été pertinent de procéder à un ajustement statistique sur les caractéristiques qui ont une influence clinique.
- Les sujets de l'étude pouvaient recevoir un analogue de la somatostatine. Toutefois, les résultats d'une analyse de sous-groupes indiquent que l'utilisation d'analogues de la somatostatine avant ou en cours d'étude n'a pas eu d'effet sur l'amélioration de la survie sans progression observée avec le sunitinib (Valle 2010).
- Le placebo est un traitement comparateur acceptable car il n'existait pas de traitement standard reconnu et sécuritaire au moment où l'étude a commencé.
- La survie sans progression est le paramètre d'évaluation principal recommandé pour évaluer l'efficacité d'un traitement pour les tumeurs neuroendocrines à un stade avancé car la longue survie après progression possible rend difficile la mesure de la survie globale (Kulke 2011). Cependant, la corrélation entre la survie sans progression et la survie globale n'est pas connue.
- En général, l'arrêt prématuré d'un essai clinique tend à entraîner une surestimation du bénéfice éventuel du médicament à l'étude (Bassler 2010). Les membres sont d'avis que les bénéfices observés sur la survie sans progression sont d'une ampleur suffisamment importante pour contrebalancer cette limite méthodologique.

Une mise à jour de l'étude principale a été présentée au congrès annuel de l'American Society of Clinical Oncology en 2011 (Raymond ASCO 2011). D'une part, elle inclut les résultats sur la

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

survie médiane globale en date de juin 2010 : la survie médiane globale du groupe sunitinib est de 30,5 mois et celle du groupe placebo est de 24,4 mois, pour un rapport des risques instantanés (RRI, *hazard ratio*) de 0,74 (IC95 % : 0,47 à 1,17; $p = 0,1926$). En raison de la possibilité pour les patients du groupe placebo de recevoir le sunitinib à la progression de la maladie (38/85, 45 %) ou lors de l'arrêt prématuré de l'étude (21/85, 25 %), la prolongation de la survie globale avec le sunitinib de 6,1 mois peut être sous-estimée et n'atteint pas la différence statistiquement significative. D'autre part, cette mise à jour inclut les résultats sur la survie médiane sans progression, évaluée à l'insu par un comité d'évaluation indépendant. La survie médiane sans progression est de 12,6 mois avec le sunitinib et de 5,8 mois avec le placebo, pour un RRI de 0,32 (IC95 % : 0,18 à 0,55; $p = 0,000015$). Ces résultats confirment ceux obtenus par les investigateurs de l'étude.

Une analyse des résultats de survie globale de l'étude principale, ajustée pour le *crossover* des patients sous placebo qui ont bénéficié du sunitinib à la progression ou à la fin de l'étude, a été présentée au congrès de l'European Cancer Organisation et de l'European Society of Medical Oncology de 2011 (Valle 2011). Les résultats des trois méthodes utilisées sont les suivants :

- Selon la censure des données des patients du groupe placebo au moment du *crossover*, la survie médiane globale dans le groupe sunitinib a été estimée à 30,5 mois et celle dans le groupe placebo à 16,3 mois, pour un RRI de 0,42 (IC95 % : 0,23 à 0,75; $p = 0,0029$).
- Selon l'analyse avec un modèle de Cox dans lequel le patient qui a bénéficié du *crossover* est considéré dans le groupe placebo avant le *crossover* et dans le groupe sunitinib après le *crossover*, le RRI est de 0,47 (IC95 % : 0,27 à 0,82; $p = 0,0077$).
- Selon le modèle RPSFT (*rank-preserving structural failure time*), il est présumé que le traitement actif a prolongé la durée de la survie globale uniformément chez tous les patients. La survie globale des sujets du groupe placebo qui ont bénéficié du *crossover* est artificiellement réduite pour tenter de reproduire le cas où ils n'auraient pas reçu le traitement. L'estimation de la survie médiane globale dans le groupe placebo devient alors de 17,5 mois. Elle est comparée à la survie médiane globale dans le groupe sunitinib estimée à 30,5 mois, pour un RRI de 0,50 (IC95 % : 0,35 à 0,95; $p = 0,0035$).

Les résultats de ces analyses statistiques exploratoires sont incertains. Il s'agit d'estimations et en plus, celles-ci sont associées à de larges intervalles de confiance.

L'étude de Kulke (2008) est une étude multicentrique de phase II menée en mode ouvert visant à évaluer l'efficacité du sunitinib chez des patients atteints d'une tumeur neuroendocrine carcinoïde ($n = 41$) ou pancréatique ($n = 66$). L'objectif principal est d'évaluer le pourcentage de patients ayant une réponse objective, alors que les objectifs secondaires concernent le délai avant la réponse, le délai avant progression, la toxicité et la survie globale. La dose de sunitinib était de 50 mg par jour pour quatre semaines, suivies de deux semaines de repos, pour un cycle d'une durée totale de six semaines. Spécifiquement dans la cohorte de patients atteints de tumeurs neuroendocrines pancréatiques, après un suivi médian de 12,5 mois, le pourcentage de patients ayant une réponse objective est de 16,7 % et le pourcentage de patients avec une maladie stable est de 68,2 %. Le délai médian avant progression est de 7,7 mois et la survie globale à un an est de 81,1 %. Les résultats de cette étude concordent avec ceux de l'étude principale.

Puisqu'aucune donnée comparative entre le sunitinib et l'évérolimus provenant d'une étude à répartition aléatoire et contrôlée n'est disponible, les résultats obtenus pour le sunitinib dans

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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'étude de Raymond (2011) et ceux obtenus pour l'évérolimus dans l'étude de Yao (2011) sont mis en parallèle. À noter que les populations diffèrent quelque peu, notamment au regard de l'indice fonctionnel des patients et du stade d'évolution de la maladie. La comparaison indirecte des résultats observés avec l'évérolimus et le sunitinib laisse supposer une efficacité semblable des deux produits sur la survie médiane sans progression et sur la survie médiane globale des personnes atteintes de tumeurs neuroendocrines pancréatiques. Quant au profil d'effets indésirables du sunitinib, il apparaît moins favorable que celui de l'évérolimus. L'asthénie, les troubles gastro-intestinaux, l'hypertension artérielle et les érythrodysesthésies palmo-plantaire sont fréquemment rapportés lors du traitement avec le sunitinib tandis qu'avec l'évérolimus, les stomatites, les éruptions cutanées, l'anémie, les infections pulmonaires et l'hyperglycémie sont plus souvent observées.

En conclusion, les résultats démontrent que le sunitinib prolonge la survie médiane sans progression de près de 6 mois. Cependant, les résultats sur la survie globale ne démontrent pas de différence entre le sunitinib et le placebo. Comme ces résultats sont difficiles à interpréter en raison de la proportion élevée de patients du groupe placebo qui ont reçu le sunitinib après la progression de la maladie, la survie sans progression a été appréciée en prenant en considération les éléments suivants : le niveau de preuve élevé de l'étude et la bonne qualité méthodologique de celle-ci, l'ampleur du bénéfice jugée importante, la détermination de la progression validée par un comité indépendant et les données de qualité de vie qui suggèrent que le profil d'innocuité est acceptable. Comme pour d'autres cancers, la corrélation entre le gain de survie sans progression et le gain de survie globale aurait été souhaitable.

En conséquence, pour l'ensemble de ces considérations, les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que le sunitinib satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement des tumeurs neuroendocrines pancréatiques bien différenciées, non résécables et évolutives, à un stade avancé ou métastatique.

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

À la dose de 37,5 mg par jour, le coût pour 28 jours de traitement avec le sunitinib est de 5 305 \$. Ce coût est légèrement supérieur à celui de l'évérolimus (5 208 \$), mais nettement supérieur à celui de l'octréotide (2 022 \$) et d'un cycle de chimiothérapie à visée palliative comprenant la streptozocine, la doxorubicine et le fluoro-uracile (203 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif d'estimer les ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels du sunitinib comparativement au placebo, tous deux administrés en association avec les meilleurs soins de soutien, pour le traitement des patients atteints de tumeurs neuroendocrines pancréatiques non résécables et évolutives, à un stade avancé ou métastatique. Cette analyse :

- se base sur un modèle de Markov qui simule l'évolution de la maladie selon trois états, soit : la survie sans progression de la maladie, la survie avec progression de la maladie ou le décès;
- porte sur un horizon temporel de 10 ans représentant un horizon à vie pour la majorité des patients;
- s'appuie sur les données d'efficacité de l'étude de Raymond (2011);

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

- inclut les valeurs d'utilité provenant d'une conversion des données de qualité de vie obtenues dans l'étude de Raymond (2011);
- est réalisée selon la perspective d'un ministère de la santé dans laquelle sont considérés les coûts en médicaments, les coûts des visites médicales, des tests de laboratoire et des procédures diagnostiques, les coûts du traitement des effets indésirables jugés significatifs ainsi que les coûts des soins de soutien nécessaires à la suite de la progression de la maladie, tout comme ceux des ressources nécessaires durant la phase terminale de la maladie.

Ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels du sunitinib comparativement aux meilleurs soins de soutien pour le traitement de tumeurs neuroendocrines pancréatiques non résécables et évolutives, à un stade avancé ou métastatique

Fabricant			
	Année de vie différentielle moyenne par patient	QALY différentiel moyen par patient	Coût différentiel total moyen par patient
Sunitinib	1,18	0,7	55 806 \$ ^a
Ratio coût-efficacité différentiel	47 262 \$/année de vie gagnée		
Ratio coût-utilité différentiel	79 765 \$/QALY gagné		
Analyses de sensibilité			
Univariées	Entre 63 439 \$/QALY gagné et 100 545 \$/QALY gagné		
Probabilistes	La probabilité est de 4 % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et de 57 % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.		
INESSS			
Ratio coût-efficacité différentiel	De 67 995 \$/année de vie gagnée ^b à 85 219 \$/année de vie gagnée ^c		
Ratio coût-utilité différentiel	De 114 905 \$/QALY gagné ^b à 144 296 \$/QALY gagné ^c		
Analyses de sensibilité			
Univariées	Entre 89 675 \$/QALY gagné et 176 470 \$/QALY gagné		
Probabilistes	La probabilité est de 0 % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et de 13 % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.		

a Coûts additionnels moyens par patient engendrés par le sunitinib sur un horizon temporel de 10 ans selon les coûts considérés dans la perspective d'un ministère de la santé

b Basé sur une hypothèse d'un gain de 12 mois en survie globale

c Basé sur une hypothèse d'un gain de 9 mois en survie globale

L'INESSS s'est interrogé sur certains éléments clés du modèle pharmacoéconomique susceptibles d'affecter l'estimation des ratios et la validité ou l'interprétation des résultats, notamment :

- les données de survie globale générées par le modèle;
- les données d'utilité après la progression de la maladie;
- la prise en compte des coûts liés aux traitements subséquents.

Premièrement, le gain de survie globale généré par le modèle (moyenne de ■■■ mois) est supérieur au gain publié dans l'étude de Raymond (ASCO 2011) (médiane de 6,1 mois et statistiquement non significatif). Le gain de survie globale généré par la modélisation a pu être surestimé. D'autres méthodes permettant d'ajuster pour le crossover arrivent à des valeurs différentes de gain en survie globale. L'INESSS a analysé quatre scénarios différents pour estimer le gain en survie globale modélisé dans le but de bien quantifier l'incertitude associée à ce paramètre :

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

- Selon une analyse basée sur l'extrapolation des courbes de survie incluant la phase d'extension de l'étude de Raymond (2011), en intention de traiter, le gain de survie modélisé est de 9,1 mois.
- Selon une analyse basée sur la valeur du RRI obtenue par le modèle RPFST dans l'étude de Valle (2011), le gain de survie modélisé est de 11,6 mois.
- Selon une analyse basée sur l'extrapolation des courbes de survie de l'étude de Raymond (2011), en intention de traiter, le gain de survie modélisé est de ■■■ mois. Il s'agit du gain modélisé dans le scénario de référence soumis par le fabricant.
- Selon une analyse basée sur les résultats obtenus par la méthode de la censure des données des patients du groupe placebo au moment du *crossover*, la survie médiane globale dans le groupe sunitinib a été estimée à 14,2 mois (Valle 2011).

Il en ressort que le gain de survie globale varie de 6,1 mois à 14,2 mois, avec de larges intervalles de confiance. La durée réelle moyenne du gain en survie globale possible avec le sunitinib est donc entachée d'une part d'incertitude. Il a été jugé adéquat de retenir les scénarios dans lesquels le différentiel du gain en survie globale estimé est compris entre 9 mois et 12 mois. En prenant en considération ces résultats, le ratio de base se trouve affecté à la hausse et pourrait l'être davantage si les bénéfices réels sur la survie globale avec le sunitinib s'avéraient inférieurs.

Deuxièmement, il a été supposé que les valeurs d'utilité retenues pour la période après la progression de la maladie sont équivalentes à celles de la dernière mesure de l'utilité faite avant la progression. Toutefois, la condition des patients se détériorant généralement avec l'évolution de la maladie à la suite de la progression, la valeur d'utilité retenue dans la modélisation après la progression de la maladie (■■■ % de l'utilité optimale) pourrait être surestimée. L'estimation du ratio coût-utilité différentiel est donc limitée par l'incertitude entourant la valeur de l'utilité pour ce stade de la maladie. La valeur réelle du ratio coût-utilité différentiel pourrait s'avérer plus élevée.

Troisièmement, le scénario de base du fabricant ne tient pas compte de la proportion des patients recevant des traitements subséquents, ni des coûts qui y sont liés. Selon les experts consultés par l'INESSS, si le sunitinib était ajouté aux listes de médicaments pour cette indication, il constituerait un des premiers choix de traitement. Ils estiment aussi que près de 40 % des patients traités par le sunitinib recevraient ultérieurement de la chimiothérapie à la suite de la progression de la maladie. En considérant les coûts induits par les traitements subséquents, le ratio coût-utilité différentiel de base se trouve affecté à la hausse.

En conclusion, selon le scénario retenu par l'INESSS, le ratio coût-utilité varie de 114 905 \$/QALY gagné à 144 296 \$/QALY gagné selon le différentiel de survie considéré. Il pourrait être encore plus élevé si on considérait l'incertitude sur le gain en survie globale et les valeurs d'utilité. Pour l'ensemble de ces raisons, le sunitinib ne représente pas une option de traitement efficiente et l'INESSS est d'avis que, pour cette indication, il ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

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)

Les conséquences de l'inscription du sunitinib sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé sont partiellement prises en considération dans l'analyse des aspects économique et pharmacoéconomique. Le traitement des tumeurs neuroendocrines pancréatiques par le sunitinib entraîne des conséquences qui ne peuvent être entièrement traduites par ces critères.

Le sunitinib représente une avancée significative dans le traitement des tumeurs neuroendocrines pancréatiques à un stade avancé ou métastatique. Les traitements anticancéreux utilisés pour le traitement de ces tumeurs ont une toxicité importante qui freine leur usage en pratique, limitant l'espérance de vie des personnes atteintes. Lorsque ces traitements sont utilisés, leur toxicité interfère de façon significative avec les traitements de soins palliatifs en fin de vie. Le sunitinib entraîne de nombreux effets indésirables, mais ceux-ci sont jugés acceptables étant donné que les patients qui en reçoivent ont une qualité de vie semblable à ceux qui reçoivent un placebo. Ce produit, avec son profil d'effets indésirables distinct de celui de l'évérolimus, devient une nouvelle option thérapeutique.

Il s'agit d'une thérapie palliative qui permet de modifier le cours naturel de cette maladie rare. En effet, le gain de survie médiane sans progression de près de 6 mois et le gain estimé de 9 mois à 12 mois de survie médiane globale sont importants dans le cas d'une maladie pour laquelle il existe peu de thérapies. Les thérapies ayant pour but d'accroître la survie en fin de vie sont valorisées dans différentes juridictions dont le Québec. De plus, le sunitinib permet de préserver un état de santé acceptable, un élément jugé important dans une approche de soins palliatifs où la préservation de l'état fonctionnel ou de la qualité de vie constituent les pivots de la démarche clinique.

Le sunitinib s'administre par voie orale contrairement aux traitements de chimiothérapie actuellement offerts. Par conséquent, son usage permettrait de réduire le temps consacré aux déplacements et passé dans une clinique d'hémo-oncologie, deux éléments qui ont des répercussions pour les patients et leurs aidants. En outre, l'administration par voie orale entraîne également des avantages pour le système de santé, car elle permet une utilisation réduite des ressources humaines et hospitalières comparativement à l'administration des chimiothérapies intraveineuses.

En tenant compte des orientations émergeant des réflexions sur les médicaments anticancéreux (INESSS 2012), l'INESSS considère que le sunitinib est un médicament à caractère prometteur. En effet, il offre un bénéfice clinique important sur la survie sans progression et la survie globale et il a un potentiel élevé d'améliorer le traitement de cette maladie ainsi que l'efficacité du système de santé comparativement aux options actuellement offertes.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente un impact budgétaire pour le remboursement du sunitinib pour le traitement des tumeurs neuroendocrines pancréatiques non résécables et évolutives, à un stade avancé ou métastatique. L'analyse est basée sur des données épidémiologiques de la

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

maladie ainsi que sur des hypothèses découlant des données des études cliniques, de l'opinion d'experts ainsi que d'autres sources de données pertinentes. Le fabricant estime que des parts de marché de ■■■ % seraient détenues par le sunitinib au cours de chacune des trois premières années suivant l'inscription du produit. Ces parts proviendraient des cas incidents annuels de tumeurs neuroendocrines du pancréas et des patients recevant actuellement les meilleurs soins de soutien. Il a été supposé que la durée moyenne de traitement par patient serait de ■■■ semaines pour le sunitinib.

Impact budgétaire net de l'ajout d'une indication reconnue à Sutent^{MC} à la Liste de médicaments pour le traitement des tumeurs neuroendocrines pancréatiques non résécables et évolutives, à un stade avancé ou métastatique

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^a	RAMQ	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$
	Analyse de sensibilité	Pour trois ans, scénario le plus élevé			■■■ \$
		Pour trois ans, scénario le plus faible			■■■ \$
INESSS ^b	RAMQ	824 022 \$	824 022 \$	824 022 \$	2 472 067 \$

a Estimations excluant la marge bénéficiaire du grossiste et le coût des services professionnels du pharmacien
b Estimations tenant compte de la marge bénéficiaire du grossiste et du coût moyen des services professionnels du pharmacien de 8,20 \$

La majorité des hypothèses émises par le fabricant sont jugées réalistes. Toutefois, le nombre de patients admissibles au traitement et les parts de marchés attendues pour le sunitinib diffèrent des estimations du fabricant lorsque l'ajout ou non de l'évérolimus aux listes de médicaments est considéré. Ainsi, l'INESSS estime qu'il y aurait actuellement 37 patients au Québec atteints de tumeurs neuroendocrines pancréatiques non résécables et évolutives, à un stade avancé ou métastatique admissibles à un traitement. De ceux-ci, il est estimé que près de 30 % recevraient le sunitinib.

Selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 2,5 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ pour les trois premières années suivant l'ajout d'une indication au sunitinib à la section des médicaments d'exception. Toutefois, l'INESSS a pris en considération que le sunitinib est actuellement remboursé pour cette indication pour certaines personnes dans le cadre de la mesure du patient d'exception du régime général. Par conséquent, l'impact budgétaire net pour la RAMQ de l'ajout du sunitinib à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments pourrait s'avérer moins important que les sommes ci-dessus estimées. L'impact sur le budget des établissements de santé de l'ajout du sunitinib aux listes de médicaments serait faible, en raison des coûts peu élevés des chimiothérapies utilisées à ce stade de la maladie.

RECOMMANDATIONS EN LIEN AVEC LES ORIENTATIONS SUR LES MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX

La recommandation de l'INESSS s'appuie principalement sur les éléments suivants :

- La valeur thérapeutique du sunitinib est reconnue principalement sur la base d'un important gain de survie sans progression avec peu d'incertitude clinique, et ce, avec une préservation de la qualité de vie.
- Les bénéfices sont jugés majeurs pour les personnes atteintes d'une tumeur neuroendocrine pancréatique non résécable et évolutive, à un stade avancé ou métastatique.

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

- Les options de traitement sont des chimiothérapies à visée palliative dont la toxicité freine l'usage. Le sunitinib entraîne plusieurs effets indésirables, mais sa toxicité ne semble pas affecter la qualité de vie.
- Le sunitinib s'administre par voie orale et ainsi entraîne des avantages pour le système de santé, car il permet une utilisation réduite des ressources humaines et hospitalières comparativement à l'administration des chimiothérapies.
- À la dose de 37,5 mg par jour, le coût pour 28 jours de traitement avec le sunitinib est de 5 305 \$. Ce coût est légèrement supérieur à celui de l'évérolimus (5 208 \$), mais nettement supérieur à celui de l'octréotide (2 022 \$) et à celui d'un cycle de chimiothérapie à visée palliative comprenant la streptozocine, la doxorubicine et le fluorouracile (203 \$).
- Cependant, le ratio coût-utilité différentiel du sunitinib en comparaison avec les meilleurs soins de soutien à ce stade de la maladie varie de 114 905 \$/QALY gagné à 144 296 \$/QALY gagné, ce qui se situe au-dessus des valeurs jugées normalement acceptables, d'autant plus si on considère l'incertitude sur la survie globale et les valeurs d'utilité. Seule une réduction du coût de traitement global permettrait de ramener le ratio coût-utilité à une valeur acceptable. Cet élément est nécessaire pour ajouter une indication reconnue à ce médicament.
- À défaut d'une réduction conséquente du prix du produit, l'ajout d'une indication reconnue au sunitinib entraînerait des dépenses supplémentaires de 2,5 M\$ pour le système de santé.
- Le bénéfice clinique important sur la survie sans progression et le potentiel élevé d'améliorer le traitement de cette maladie ainsi que l'efficacité du système de santé sont des éléments qui font du sunitinib un médicament à caractère jugé prometteur.

En conséquence, Sutent^{MC} ne satisfait pas à l'ensemble des critères prévus à la loi pour l'ajout d'une indication reconnue, soit pour le traitement des tumeurs neuroendocrines pancréatiques. Cependant, en tenant compte des orientations émergeant des travaux sur les médicaments anticancéreux, l'INESSS considère qu'il s'agit d'un médicament à caractère prometteur.

L'INESSS recommande d'ajouter cette indication à Sutent^{MC} conditionnellement à ce qu'une entente de partage de risque financier visant à réduire le coût de traitement afin d'atteindre un ratio coût-utilité acceptable à la lumière des éléments délibératifs mentionnés soit conclue. Cette mesure permettrait un accès qui est conforme aux valeurs d'équité (prise en charge des patients vulnérables), de justice (utilisation efficiente des ressources), ainsi que de transparence, de rigueur et d'excellence. Dans cette éventualité, l'indication reconnue serait la suivante :

- ◆ pour le traitement des tumeurs neuroendocrines pancréatiques bien différenciées, non résécables et évolutives, à un stade avancé ou métastatique chez les personnes présentant un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1;

L'autorisation initiale est pour une durée maximale 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. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer à 0 ou 1. Les autorisations subséquentes sont pour des durées de 6 mois.

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

Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale quotidienne de 37,5 mg.

Il est à noter que le sunitinib n'est pas autorisé en association avec l'évérolimus, ni à la suite d'un échec avec l'évérolimus si ce dernier a été administré pour le traitement de cette condition.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bassler D, Briel M, Montori VM, et coll.** Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects. Systematic review and meta-regression analysis. JAMA 2010; 303(12): 1180-7.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.** Accessibilité à des médicaments anticancéreux à caractère jugé prometteur : État des lieux et bilan du projet pilote. Septembre 2012. <http://www.inesss.qc.ca/>
- **Kulke MH, Lenz HJ, Meropol NJ, et coll.** Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. J Clin Oncol 2008; 26(20): 3403-10.
- **Kulke MH, Siu LL, Tepper JE, et coll.** Future directions in the treatment of neuroendocrine tumors: Consensus report of the National Cancer Institute neuroendocrine tumor clinical trials planning meeting. J Clin Oncol 2011; 29: 934-43.
- **Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et coll.** Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med 2011; 364(6):501-13.
- **Raymond E, Niccoli P, Raoul J, et coll.** Updated overall survival and progression-free survival by blinded independent central review of sunitinib versus placebo for patients with advanced unresectable pancreatic neuroendocrine tumors. 2011 ASCO Annual meeting. J Clin Oncol 2011; 29 (Suppl): Abstract 4008.
- **Valle J, Faivre S, Raoul J, et coll.** Phase III trial of sunitinib versus placebo for treatment of pancreatic neuroendocrine tumors: impact of somatostatin analogue treatment on progression-free survival. 2010 ESMO Annual meeting. Annals of Oncology 2010; 21(suppl 8): Abstract 846P.
- **Valle J, Niccoli P, Raoul JL, et coll.** Updated overall survival from a phase III study of sunitinib vs. placebo with advanced, unresectable pancreatic neuroendocrine tumor. 2011 ECCO-ESMO Abstract 6569.
- **Yao JC, Shah MH, Ito T et coll.** Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med 2011; 364(6):514-23.

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

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

YERVOY^{MC} – Mélanome avancé ou métastatique

NOVEMBRE 2012

Marque de commerce : Yervoy

Dénomination commune : Ipilimumab

Fabricant : B.M.S.

Forme : Solution pour perfusion intraveineuse

Teneurs : 50 mg/10 ml et 200 mg/40 ml

Ajout à la Liste – Établissement – Médicament d'exception, conditionnel à une entente de partage de risque financier

Un processus formel de collaboration a été instauré entre le Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) et le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) de la Direction québécoise du cancer du ministère de la Santé et des Services sociaux pour l'évaluation des médicaments anticancéreux. Ce processus prévoit d'abord le recours à une approche consensuelle entre les deux comités pour l'appréciation de la valeur thérapeutique du produit. Quant aux autres critères inscrits à la loi, les membres du CEPO sont consultés notamment sur certaines hypothèses cliniques nécessaires à l'analyse pharmacoéconomique en vue d'une recommandation par le CSEMI. En définitive, il revient à l'INESSS de faire la recommandation au ministre relativement à l'inscription des médicaments aux listes de médicaments selon l'ensemble des critères prévus à la loi.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'ipilimumab est un anticorps monoclonal humain de la sous-classe des IgG1 qui se lie spécifiquement à l'antigène 4 associé aux lymphocytes T cytotoxiques. En bloquant cet antigène, l'ipilimumab réduit le mécanisme naturel d'inhibition du système immunitaire, ce qui permet aux cellules effectrices du système immunitaire de maintenir leur activité contre les cellules tumorales. L'ipilimumab s'administre par perfusion intraveineuse. Il est indiqué « pour le traitement du mélanome non résecable ou métastatique chez les patients qui n'ont pas répondu ou qui présentent une intolérance à d'autres traitements systémiques ayant été administrés contre la maladie au stade avancé ». Il n'y a pas de traitement standard reconnu pour le traitement de deuxième intention ou plus du mélanome avancé ou métastatique. Certains traitements à visée palliative peuvent être offerts tels une chimiothérapie cytotoxique en monothérapie ou en association (la dacarbazine, le témozolomide, le paclitaxel ou le carboplatine) ou un activateur de la réponse immunitaire (l'interféron alfa ou l'interleukine-2). Le vémurafénib (Zelboraf^{MC}), aussi indiqué pour le traitement du mélanome non résecable ou métastatique, fait l'objet d'une recommandation dans les travaux actuels.

Le mélanome est la forme la plus agressive de cancer de la peau. Il s'agit du deuxième cancer le plus répandu parmi les personnes de 20 ans à 39 ans et près du tiers des cas se déclarent avant l'âge de 50 ans. Le pronostic du mélanome dépend du stade de la maladie au moment du diagnostic. Chez les personnes dont le mélanome évolue vers un stade avancé et chez qui la maladie est inopérable, le pronostic vital est variable puisque le mélanome résiste à la

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

chimiothérapie. La survie médiane globale est de 6 mois et le taux de survie à un an de 25 %. Les patients peuvent souffrir de dyspnée, de douleur, de fatigue, de pertes de mémoire, de coordination et de vision, de lymphœdèmes et de perte de poids.

Il s'agit de la première évaluation de Yervoy^{MC} par l'INESSS. Comme la demande d'évaluation satisfait aux critères d'évaluation prioritaire pour motif thérapeutique, l'INESSS a procédé à celle-ci dans les meilleurs délais.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, une étude de phase III (Hodi 2010) et une étude de phase II (Wolchok février 2010) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude de Hodi est un essai à répartition aléatoire, multicentrique, réalisé à double insu chez 676 patients atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique ayant déjà reçu une thérapie systémique. Le but de l'étude est d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'ipilimumab, en association ou non avec le vaccin peptidique gp100 (vaccin gp100) comparativement au vaccin gp100 seul. Les patients inclus ont un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 ou 1, ainsi qu'un statut HLA-A*0201 positif. La répartition aléatoire a été effectuée selon un ratio 3:1:1 pour recevoir l'ipilimumab-gp100, l'ipilimumab et un placebo ou le vaccin gp100 et un placebo. Le traitement d'induction consiste à administrer une dose toutes les trois semaines pour un total de quatre doses. L'objectif principal initial était de comparer le pourcentage de patients ayant une réponse objective entre les groupes ipilimumab/vaccin gp100 et vaccin gp100 seul. L'objectif d'évaluation principal a été modifié au cours de l'étude pour devenir celui de la survie globale. La stratification a été réalisée selon le stade métastatique, un traitement préalable ou non avec l'interleukine-2, la concentration sérique du lactate déshydrogénase, l'âge et le sexe. Les analyses d'efficacité ont été réalisées selon le principe de l'intention de traiter et les analyses de toxicité ont inclus les patients ayant reçu au moins une dose de traitement. Les principaux résultats apparaissent au tableau suivant.

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

Principaux résultats de l'étude de Hodi (2010)

	Ipilimumab/ vaccin gp100 (n = 403) RRI (IC 95 %) ou valeur p^a	Ipilimumab/placebo (n = 137) RRI (IC 95 %) ou valeur p^a	Vaccin gp100/ placebo (n = 136)
Paramètre d'évaluation de l'efficacité			
Survie médiane globale	10 mois RRI 0,68 (0,55 à 0,85)	10,1 mois RRI 0,66 (0,51 à 0,87)	6,4 mois
Survie globale à 12 mois	43 %	45 %	25 %
Survie globale à 18 mois	30 %	33 %	16 %
Survie globale à 24 mois	21 %	23 %	13 %
Survie médiane sans progression	2,76 mois	2,86 mois	2,76 mois
Réponse tumorale objective ^b : À la suite de l'induction	5,7 % (23/403) p = 0,04	10,9 % (15/137) p = 0,04	1,5 % (2/136)
À la suite de la réinduction ^c	13 % (3/23)	37,5 % (3/8)	0 % (0/1)
Paramètre d'évaluation de l'innocuité			
Effets indésirables liés à l'immunité (tous grades) ^d	58 %	61 %	32 %
Effets indésirables liés à l'immunité (grade 3 et 4) ^d	10 %	14 %	3 %
Diarrhée (grade 3 et 4) ^d	5 %	5 %	1 %

a Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*) et intervalle de confiance à 95 % par rapport au groupe gp100+placebo

b Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST)

c Traitement d'induction additionnel offert au moment de la progression de la maladie chez les patients avec une maladie stable ou une réponse partielle ou complète depuis trois mois après la dernière dose administrée

d Pourcentage de patients

Cette étude est de bonne qualité méthodologique.

- La répartition aléatoire est adéquate et le double-insu est respecté.
- Le changement d'objectif d'évaluation principal avant la collecte des données améliore la portée clinique de l'étude. La survie globale est un paramètre d'évaluation objectif et recherché.
- Les caractéristiques de base des sujets sont détaillées. Les groupes sont jugés similaires sauf pour les métastases cérébrales (un facteur de mauvais pronostic) plus fréquentes dans le groupe du vaccin gp100. Comme le nombre de patients atteints est faible, les membres sont d'avis que les résultats seraient peu affectés par cette différence.
- Les patients éligibles étaient positifs pour le HLA-A*0201. Cette sélection a été faite en fonction des données d'efficacité du vaccin gp100. Les membres sont d'avis que le statut HLA-A*0201 n'influence pas la réponse à l'ipilimumab car son mécanisme d'action n'est pas dépendant du type HLA. De surcroît, les résultats d'une analyse rétrospective de

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

quatre études de phase II démontrent que l'effet de l'ipilimumab demeure le même quel que soit le statut HLA-A*0201 des sujets (Wolchok octobre 2010).

- En absence de traitement standard de deuxième intention, le vaccin gp100 a été retenu comme traitement comparateur. Il ne semble pas délétère aux patients, puisque les résultats obtenus avec le traitement ipilimumab-gp100 ne sont pas statistiquement différents de ceux obtenus avec l'ipilimumab seul. De plus, la survie observée dans le groupe gp100 correspond à la survie attendue chez ces patients (Korn 2008).

Les résultats démontrent que l'ipilimumab administré en association avec le vaccin gp100 prolonge la survie médiane globale de 3,6 mois comparativement au vaccin seul. Le gain de survie est de même ampleur avec l'ipilimumab administré seul (3,7 mois). Des analyses exploratoires planifiées *a priori* ont été réalisées afin de déterminer l'influence des caractéristiques de base des patients sans qu'il y ait eu une correction pour tests multiples. Les résultats montrent que le bénéfice se maintient ou tend à se maintenir quelles que soient les caractéristiques de base. Les pourcentages de patients ayant une réponse objective, ainsi que les résultats sur la survie à 12 mois, à 18 mois et à 24 mois, sont également en faveur des traitements comprenant l'ipilimumab. Cependant, il n'y a pas de différence entre les groupes pour la survie médiane sans progression. Cela peut s'expliquer par l'effet inflammatoire de l'ipilimumab. En effet, les critères d'évaluation RECIST ne sont pas idéals pour l'évaluation d'un médicament dont l'effet est de type immunitaire. Au moment de l'évaluation, des données non publiées fournies par le fabricant montrent que la qualité de vie des patients recevant l'ipilimumab, avec ou sans le vaccin gp100, déterminée avec un instrument validé, le *Quality-of-life questionnaire* (QLQ-30) de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (OERTC) est semblable à celle des patients qui ont reçu le vaccin gp100 seul. Comme ces données ne sont pas publiées et qu'elles sont peu détaillées, il est difficile d'en tirer des conclusions.

Au regard de l'innocuité, l'ipilimumab entraîne une incidence élevée d'effets indésirables dont plusieurs sont liés à l'immunité. Chez les patients traités avec l'ipilimumab, avec ou sans le vaccin gp100, les effets indésirables les plus fréquents sont des diarrhées, des nausées, des éruptions cutanées et de la fatigue. L'effet indésirable le plus craint est la colite leucocytaire inflammatoire auto-immune. Les diarrhées et la colite se traitent avec la corticothérapie. Les cas graves peuvent nécessiter l'hospitalisation et le traitement avec une dose d'infliximab. Des mesures préventives sont de mise, telles la formation des cliniciens, ainsi que la sensibilisation et l'éducation des patients.

Traitement de réinduction

Quarante patients ont reçu le traitement de réinduction. Les pourcentages de patients ayant une réponse tumorale objective observés dans les groupes recevant l'ipilimumab sont supérieurs à ceux observés après l'induction initiale chez la population totale. Cependant, en dépit de l'intérêt clinique, les membres ont jugé les preuves insuffisantes pour tirer des conclusions sur le traitement de réinduction car :

- huit patients ont été exclus de l'analyse d'efficacité sans explication;
- le nombre de patients traités à nouveau est faible;
- les patients répondant aux critères de réinduction n'ont pas tous été traités à nouveau et les raisons de ne pas traiter ne sont pas explicites.

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

En conclusion, les résultats d'une étude de bonne qualité méthodologique démontrent que l'ipilimumab prolonge la survie médiane globale de 3,7 mois des patients avec un mélanome non résecable ou métastatique ayant déjà reçu au moins une thérapie systémique. Ce gain est jugé d'ampleur importante, d'autant plus que chez ces patients, la survie attendue est d'environ six mois et qu'il n'existe pas de traitement actuellement qui permette de prolonger la survie. Le pourcentage de patients ayant une réponse objective est élevé, de même que les résultats sur la survie à 12 mois, à 18 mois et à 24 mois. La toxicité de l'ipilimumab est toutefois préoccupante. Il entraîne des effets indésirables d'ordre immunitaire dont certains sont sérieux. Les mesures préventives recommandées permettent de réduire l'incidence et la gravité de ces événements. En conséquence, pour l'ensemble de ces considérations, les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que le traitement d'induction avec l'ipilimumab satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement des patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique ayant déjà reçu au moins une thérapie systémique.

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

Le traitement d'induction ou de réinduction est composé de 4 doses de 3 mg/kg, chacune administrée à intervalle de 21 jours. À titre d'exemple, le coût d'un traitement d'induction pour un patient de 70 kg est de 116 000 \$. Lorsqu'un traitement de réinduction est administré, le coût total est le double. Le coût d'un traitement avec l'ipilimumab est supérieur à celui de six mois de traitement avec l'association carboplatine/paclitaxel (480 \$) ou le vémurafénib (62 550 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif d'estimer les ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels de l'ipilimumab comparativement à l'association carboplatine-paclitaxel pour le traitement des patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique ayant déjà reçu une thérapie systémique. D'autres comparaisons sont réalisées avec la dacarbazine, l'interleukine 2, l'interféron alfa, le temozolomide, le paclitaxel et les meilleurs soins de soutien. Cette analyse :

- se base sur un modèle de Markov qui simule l'évolution de la maladie selon trois états de santé, soit : la survie sans progression de la maladie, la survie avec progression de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 10 ans représentant un horizon à vie pour la majorité des patients;
- s'appuie sur les résultats de l'étude de Hodi pour les données d'efficacité de l'ipilimumab. En ce qui concerne les données d'efficacité des différents comparateurs, elles sont obtenues de façon indirecte à partir des résultats d'efficacité du vaccin gp100, après ajustement par l'algorithme de Korn;
- inclut les valeurs d'utilité provenant de l'étude d'Osenenko (2010);
- est réalisée selon la perspective d'un ministère de la santé dans laquelle sont considérés les coûts en médicaments et de leur administration, ceux des visites médicales, ceux des tests de laboratoire et des procédures diagnostiques, les coûts du traitement des effets indésirables jugés significatifs ainsi que les coûts des soins de soutien nécessaires à la suite de la progression de la maladie, tout comme ceux des ressources nécessaires durant la phase terminale de la maladie.

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

Ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels de l'ipilimumab comparativement à l'association carboplatine-paclitaxel pour le traitement des patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique ayant déjà reçu une thérapie systémique

Fabricant			
	Année de vie différentielle moyenne par patient	QALY différentiel moyen par patient	Coût différentiel total moyen par patient ^a
Ipilimumab	■	■	■ \$
Ratio coût-efficacité différentiel	■ \$/année de vie gagnée		
Ratio coût-utilité différentiel	■ \$/QALY gagné		
Analyses de sensibilité			
Univariées	Entre ■ \$/QALY gagné et ■ \$/QALY gagné		
Probabilistes	La probabilité est de ■ % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et de ■ % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.		
INESSS			
Ratio coût-efficacité différentiel	De 114 222 \$/année de vie gagnée ^b à 216 801 \$/année de vie gagnée ^c (Scénario intermédiaire ^d : 138 103 \$/année de vie gagnée)		
Ratio coût-utilité différentiel	De 166 440 \$/QALY gagné ^b à 287 552 \$/QALY gagné ^c (Scénario intermédiaire ^d : 202 153 \$/QALY gagné)		
Analyses de sensibilité			
Univariées	Entre 62 518 \$/QALY gagné et 408 848 \$/QALY gagné		
Probabilistes	La probabilité est de 0 % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et de 0 % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.		

a Coûts additionnels moyens par patient engendrés par l'ipilimumab sur un horizon temporel de 10 ans selon les coûts considérés dans la perspective d'un ministère de la santé

b Basé sur une hypothèse d'un gain de survie globale de 12 mois en faveur de l'ipilimumab

c Basé sur une hypothèse d'un gain de survie globale de 6 mois en faveur de l'ipilimumab

d Basé sur une hypothèse d'un gain de survie globale de 9,7 mois en faveur de l'ipilimumab

L'INESSS s'est interrogé sur certains éléments clés du modèle pharmacoéconomique susceptibles d'affecter l'estimation des ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels, et la validité ou l'interprétation des résultats, notamment :

- le choix de l'association carboplatine-paclitaxel comme principal comparateur pharmacoéconomique;
- l'hypothèse ■ d'efficacité entre le vaccin gp100 et les comparateurs de l'analyse pharmacoéconomique;
- les données de survie globale générées par le modèle.

Premièrement, l'INESSS s'est interrogé sur la pertinence du choix de l'association carboplatine-paclitaxel comme principal comparateur dans le modèle pharmacoéconomique. Dans la pratique clinique actuelle, pour le traitement de deuxième intention du mélanome non résecable ou métastatique, la majorité des patients sont recrutés dans des essais cliniques. Les autres reçoivent les meilleurs soins de soutien et une faible proportion des patients sont traités par la chimiothérapie, notamment l'association carboplatine-paclitaxel. Le principal comparateur pharmacoéconomique de l'ipilimumab s'avère donc le traitement par les meilleurs soins de soutien. Toutefois, la documentation scientifique disponible sur les données d'efficacité comparatives entre le traitement par les meilleurs soins de soutien et l'association carboplatine-paclitaxel ne permet pas d'établir une différence quant au gain de survie globale. Pour ces raisons, l'INESSS est d'avis que les résultats pharmacoéconomiques de la comparaison entre

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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'ipilimumab et le traitement par les meilleurs soins de soutien d'une part et d'autre part entre l'ipilimumab et l'association carboplatine-paclitaxel peuvent être retenus. Néanmoins, seuls les ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels de l'ipilimumab comparativement à l'association carboplatine-paclitaxel sont présentés. Ceux estimés lors de la comparaison avec les meilleurs soins de soutien sont encore moins favorables.

Deuxièmement, l'hypothèse clé à la base du modèle pharmacoéconomique est [REDACTED] d'efficacité entre le vaccin gp100 et les différents comparateurs retenus dans le modèle, notamment l'association carboplatine-paclitaxel. Ainsi, en l'absence de données d'efficacité comparatives entre l'ipilimumab et l'association carboplatine-paclitaxel, cette hypothèse [REDACTED]. Elle est toutefois une source d'incertitude importante dans l'estimation du ratio coût-utilité différentiel. L'impact réel de cette hypothèse sur la valeur du ratio et le sens de sa variation est difficile à estimer.

Troisièmement, le gain de survie globale généré par le modèle (moyenne de [REDACTED] mois) est supérieur au gain publié dans l'étude de Hodi (médiane de 3,7 mois) et pourrait être surestimé. La moyenne du gain en survie globale possible avec l'ipilimumab est donc entachée d'incertitude. L'INESSS a analysé trois scénarios différents dans le but de bien quantifier l'incertitude associée à ce paramètre :

- Selon une analyse basée sur l'extrapolation des courbes de survie de l'étude de Hodi, le gain de survie modélisé est de [REDACTED] mois. Il s'agit du gain modélisé dans le scénario de référence soumis par le fabricant.
- Selon une analyse basée sur l'hypothèse d'une corrélation entre la survie sans progression et la survie globale, le gain de survie globale modélisé est de 6 mois.
- Selon une analyse basée sur les résultats obtenus dans le scénario intermédiaire entre les deux scénarios précédents, le gain moyen de survie globale est estimé à 9,7 mois.

Selon les trois scénarios précédents, le gain de survie globale modélisé varie de 6 mois à [REDACTED] mois. En prenant en considération les gains de survie globale obtenus selon les différents scénarios ainsi que les autres hypothèses retenues, le ratio se trouve affecté à la hausse.

Par ailleurs, l'INESSS s'est questionné sur le rapport entre le coût et l'efficacité du traitement de réinduction. Lorsqu'un traitement de réinduction est administré, le coût total de traitement est le double (232 000 \$) de celui d'un traitement d'induction. De plus, les bénéfices cliniques liés au traitement de réinduction ne sont pas spécifiquement démontrés. Par conséquent, les ratios coût-efficacité différentiels de l'ipilimumab chez le sous-groupe de patients ayant bénéficié du traitement de réinduction ne peuvent être estimés en raison de l'absence de données et de l'incertitude sur les gains de survie globale obtenus par la réinduction.

En conclusion, l'INESSS est d'avis que le ratio coût-utilité différentiel d'un traitement d'induction par l'ipilimumab varie de 166 440 \$/QALY gagné à 287 552 \$/QALY selon le gain de survie globale retenu. Il pourrait être encore plus élevé lorsqu'on considère l'incertitude sur les données de survie globale ou dans la comparaison avec les meilleurs soins de soutien. Pour l'ensemble de ces raisons, l'ipilimumab ne représente pas une option de traitement efficiente et l'INESSS est d'avis qu'il ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

CONSEQUENCES 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)

Les conséquences de l'inscription de l'ipilimumab sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé sont partiellement prises en considération dans l'analyse des aspects économique et pharmacoéconomique. Le traitement du mélanome non résecable ou métastatique par l'ipilimumab entraîne des conséquences qui ne peuvent être entièrement traduites par ces critères.

L'ipilimumab représente une avancée significative dans le traitement du mélanome non résecable ou métastatique ayant déjà été traité. Il s'agit d'une thérapie qui permet de modifier le cours naturel de la maladie. En effet, le gain médian de survie globale de 3,7 mois est important dans le cas d'une maladie pour laquelle il existe peu d'options et il n'y a pas eu de nouveau traitement depuis 30 ans. De plus, à cette étape, il n'y a pas de traitement standard reconnu. La chimiothérapie a démontré des effets sur la réponse tumorale, mais pas sur la survie et l'interleukine-2 entraîne des toxicités importantes qui freinent son usage en pratique. De nombreuses lignes directrices officielles de traitement recommandent la participation aux essais cliniques comme option privilégiée pour les patients atteints d'un mélanome de stade avancé. L'ipilimumab entraîne de fréquents effets indésirables de type immunologique. La plupart touchent le système gastro-intestinal et la diarrhée est l'effet le plus fréquent. La colite leucocytaire inflammatoire de type auto-immun est l'effet le plus craint et les cas graves doivent être hospitalisés. Heureusement, l'application de mesures préventives efficaces peut réduire la gravité des effets indésirables rencontrés. La formation des cliniciens et la sensibilisation des patients permettront dans bien des cas de détecter rapidement les symptômes et de les traiter avant que la situation ne s'aggrave. Dans un sondage canadien réalisé auprès de personnes atteintes d'un mélanome de stade avancé, les patients témoignent qu'ils sont prêts à tolérer les effets indésirables potentiels en sachant que le traitement pourrait prolonger leur vie.

Il est déplorable qu'aucune donnée portant sur la qualité de vie ne soit publiée. Ces données représentent un élément important dans une approche de soins palliatifs où la préservation de l'état fonctionnel et la qualité de vie constituent les pivots de la démarche clinique. Dans le contexte oncologique, il est plus que souhaitable de pouvoir apprécier l'effet des traitements anticancéreux.

En tenant compte des orientations émergeant des réflexions sur les médicaments anticancéreux (INESSS 2012), l'INESSS considère que l'ipilimumab est un médicament à caractère prometteur. En effet, il offre un bénéfice clinique important sur la survie globale et il a un potentiel élevé d'améliorer le traitement de cette maladie pour laquelle les médicaments actuels sont insatisfaisants.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente un impact budgétaire pour le remboursement de l'ipilimumab pour le traitement des patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique ayant déjà reçu une thérapie systémique. L'analyse est basée sur des données épidémiologiques de la maladie ainsi que sur des hypothèses découlant des données des études cliniques, de l'opinion d'experts ainsi que d'autres sources de données pertinentes. Le fabricant estime que des parts de marché de ■■■ %, ■■■ % et ■■■ % par année seraient détenues par l'ipilimumab au cours

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

des trois premières années suivant son inscription. Dans le scénario de référence du fabricant, ces parts proviendraient des cas [REDACTED] de mélanomes et du transfert vers l'ipilimumab des patients recevant actuellement [REDACTED]. Il a été supposé que la durée médiane de traitement par patient serait de [REDACTED] cycles de 21 jours pour le traitement d'induction par l'ipilimumab et pour le traitement de réinduction. Pour l'association carboplatine-paclitaxel, la durée médiane de traitement serait de [REDACTED] semaines.

Impact budgétaire net de l'inscription de Yervoy^{MC} à la Liste de médicaments – Établissements pour le traitement des patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique ayant déjà reçu une thérapie systémique

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant	Établissements	[REDACTED] \$	[REDACTED] \$	[REDACTED] \$	[REDACTED] \$
	Analyse de sensibilité	Pour trois ans, scénario le plus faible			[REDACTED] \$
		Pour trois ans, scénario le plus élevé			[REDACTED] \$
INESSS	Établissements	6 357 741 \$	7 133 042 \$	7 923 214 \$	21 413 998 \$

La majorité des hypothèses émises par le fabricant sont jugées réalistes. Toutefois, quelques hypothèses ont été modifiées par l'INESSS, notamment :

- des parts de marché détenues par l'ipilimumab supérieures;
- un transfert plus important des patients qui auraient été recrutés pour les essais cliniques vers l'ipilimumab;
- des parts de marché prises à l'association paclitaxel-carboplatine plus importantes puisque cette association n'a pas démontré d'efficacité sur la survie globale.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 21,4 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements pour les trois premières années suivant l'inscription de l'ipilimumab à la *Liste de médicaments – Établissements*.

RECOMMANDATIONS EN LIEN AVEC LES ORIENTATIONS SUR LES MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX

La recommandation de l'INESSS s'appuie principalement sur les éléments suivants :

- Les données cliniques démontrent que l'ipilimumab entraîne un important gain de survie globale de 3,7 mois chez les patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique ayant déjà reçu une thérapie systémique. Chez ces patients, la survie attendue est d'environ 6 mois. Les résultats sur le taux de réponse objective et sur le pourcentage de patients en vie à 12 mois, 18 mois et 24 mois sont également en faveur de l'ipilimumab.
- Quoique les effets indésirables soient fréquents et potentiellement graves, ceux-ci peuvent être en partie prévenus et les bénéfices observés surpassent les risques.
- Au moment de l'évaluation, aucune donnée de qualité de vie n'était publiée.
- Le coût du traitement d'induction est de 116 000 \$ pour une personne pesant 70 kg. Ce coût est supérieur au coût de six mois de traitement avec l'association paclitaxel et carboplatine (480 \$) ou avec le vémurafénib (62 550 \$).
- Le rapport entre le coût et l'efficacité de l'ipilimumab comparativement à l'association carboplatine-paclitaxel ou aux meilleurs soins de soutien, en traitement d'induction, se situe au-dessus des valeurs jugées normalement acceptables, d'autant plus si on considère l'incertitude sur la survie globale. Seule une réduction du coût de traitement global permettrait de ramener le ratio coût-utilité à une valeur acceptable. Cet élément est

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

nécessaire pour permettre de formuler une recommandation favorable à l'inscription de l'ipilimumab.

- Le rapport entre le coût et l'efficacité de l'ipilimumab en traitement de réinduction ne peut être apprécié adéquatement à cause d'un manque de données cliniques et pharmacoéconomiques spécifiques.
- À défaut d'une réduction conséquente du prix du produit, l'inscription de Yervoy^{MC} entraînerait des dépenses supplémentaires sur le budget des établissements de santé d'environ 21,4 M\$.
- Le bénéfice clinique important sur la survie globale et le potentiel d'améliorer le traitement d'une maladie dont le traitement actuel n'a pas d'effet sur la survie globale et entraîne des toxicités qui freinent son usage sont des éléments qui font de l'ipilimumab un médicament jugé à caractère prometteur.

En conséquence, Yervoy^{MC} ne satisfait pas à l'ensemble des critères prévus à la loi pour l'inscription sur la *Liste de médicaments - Établissements* pour le traitement du mélanome non résecable ou métastatique. Cependant, en tenant compte des orientations émergeant des travaux sur les médicaments anticancéreux, l'INESSS considère qu'il s'agit d'un médicament à caractère prometteur.

L'INESSS recommande d'ajouter Yervoy^{MC} sur la *Liste de médicaments – Établissements* pour cette indication conditionnellement à ce qu'une entente de partage de risque financier visant à réduire le coût de traitement afin d'atteindre un ratio coût-utilité acceptable à la lumière des éléments délibératifs mentionnés soit conclue. Cette mesure permettrait un accès qui est conforme aux valeurs d'équité (prise en charge des patients vulnérables), de justice (utilisation efficiente des ressources), ainsi que de transparence, de rigueur et d'excellence. Dans cette éventualité, l'indication reconnue serait la suivante :

- ♦ en monothérapie pour le traitement d'un mélanome non résecable ou métastatique, chez les personnes :
 - ayant déjà reçu au moins un traitement systémique pour le traitement du mélanome avancé ou métastatique et;
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1;

L'autorisation est donnée pour un traitement d'induction composé de 4 doses de 3 mg/kg.

Il est à noter que l'ipilimumab n'est pas autorisé à la suite d'un échec avec le vémurafénib si ce dernier a été administré pour le traitement de cette condition.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et coll.** Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363(8):711-23.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.** Accessibilité à des médicaments anticancéreux à caractère jugé prometteur : État des lieux et bilan du projet pilote. Septembre 2012. <http://www.inesss.qc.ca/>
- **Korn EL, Liu PY, Lee SJ, et coll.** Meta-analysis of phase II Cooperative Group Trial in metastatic stage IV melanoma to determine progressive-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. *J Clin Oncol* 2008; 26(4):527-34.

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

- **O'Day SJ, Maio M, Chiarion-Sileni V, et coll.** Efficacy and safety of ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a multicenter single-arm phase II study. *Ann Oncol* 2010; 21(8):1712-7.
- **Osenenko K, Szabo SM, Hogg D, et coll.** Standard gamble utilities for advanced melanoma health states elicited from the Canadian general public. *Melanoma Congress*. 2010.
- **Wolchok JD, Neyns B, Linette G, et coll.** Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol* February 2010;11:155-64.
- **Wolchok JD, Weber JS, Hamid I, et coll.** Ipilimumab efficacy and safety in patients with advanced melanoma: a retrospective analysis of HLA subtype from four trials. *Cancer Immunity* October 2010; 10(9): 1-6.

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

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

ZELBORAF^{MC} – Mélanome avancé ou métastatique

NOVEMBRE 2012

Marque de commerce : Zelboraf

Dénomination commune : Vémurafénib

Fabricant : Roche

Forme : Comprimé

Teneur : 240 mg

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception, conditionnel à une entente de partage de risque financier

Un processus formel de collaboration a été instauré entre le Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) et le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) de la Direction québécoise du cancer du ministère de la Santé et des Services sociaux pour l'évaluation des médicaments anticancéreux. Ce processus prévoit d'abord le recours à une approche consensuelle entre les deux comités pour l'appréciation de la valeur thérapeutique du produit. Quant aux autres critères inscrits à la loi, les membres du CEPO sont consultés notamment sur certaines hypothèses cliniques nécessaires à l'analyse pharmacoéconomique en vue d'une recommandation par le CSEMI. En définitive, il revient à l'INESSS de faire la recommandation au ministre relativement à l'inscription des médicaments aux listes de médicaments selon l'ensemble des critères prévus à la loi.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le vémurafénib, un inhibiteur sélectif de la kinase *Rapidly Accelerated Fibrosarcoma B* (BRAF) possédant une mutation V600, empêche l'activation de la voie MEK-ERK ayant comme conséquence l'inhibition de la prolifération cellulaire des cellules cancéreuses et stimulant l'apoptose. Le vémurafénib s'administre par voie orale. Il est indiqué « en monothérapie dans le traitement du mélanome non résécable ou métastatique à mutation BRAF V600 ». La dacarbazine, inscrite sur la *Liste de médicaments – Établissements*, est le traitement standard de première intention de cette indication. Il n'y a pas de thérapie standard reconnue pour le traitement de deuxième intention ou plus du mélanome avancé ou métastatique. Certains traitements à visée palliative peuvent être offerts, tels une chimiothérapie cytotoxique en monothérapie ou en association (la dacarbazine, le témozolomide, le paclitaxel ou le carboplatine) ou un activateur de la réponse immunitaire (l'interféron alfa ou l'interleukine-2). L'ipilimumab (Yervoy^{MC}), aussi indiqué pour le traitement du mélanome non résécable ou métastatique, fait l'objet d'une recommandation dans les travaux actuels.

Le mélanome est la forme la plus agressive de cancer de la peau. Il s'agit du deuxième cancer le plus répandu parmi les personnes de 20 ans à 39 ans et près du tiers des cas se déclarent avant l'âge de 50 ans. Le pronostic du mélanome dépend du stade de la maladie au moment du diagnostic. Chez les personnes dont le mélanome évolue vers un stade avancé et chez qui la maladie est inopérable, le pronostic vital est variable puisque le mélanome résiste à la chimiothérapie. La survie médiane globale est de 6 mois et le taux de survie à un an de 25 %.

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

Les patients peuvent souffrir de dyspnée, de douleur, de fatigue, de pertes de mémoire, de coordination et de vision, de lymphœdèmes et de perte de poids.

Il s'agit de la première évaluation de Zelboraf^{MC} par l'INESSS. Comme la demande d'évaluation satisfait aux critères d'évaluation prioritaire pour motif thérapeutique, l'INESSS a procédé à celle-ci dans les meilleurs délais.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, l'étude de phase III BRIM-3 (Chapman 2011), complétée par des données supplémentaires sous la forme d'un abrégé de publication (Chapman 2012), est celle retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique du traitement de première intention. L'étude de phase II (Sosman 2012) est celle retenue pour le traitement de deuxième intention.

Première intention de traitement

L'étude de Chapman (2011) est un essai à répartition aléatoire, multicentrique, réalisé sans insu chez 675 patients atteints d'un mélanome non résecable de stade avancé ou métastatique n'ayant jamais été traités et présentant une mutation BRAF V600E. Le but de l'étude est de comparer l'efficacité et l'innocuité du vémurafénib à celles de la dacarbazine. Les patients inclus ont un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 ou 1. La répartition aléatoire a été effectuée selon un ratio 1:1. L'objectif d'évaluation principal initial était la survie globale. La survie sans progression a été ajoutée comme objectif principal en cours d'étude. La stratification a été réalisée selon le stade de la maladie, l'indice fonctionnel, la région géographique et la concentration sérique du lactate déshydrogénase. Les analyses d'efficacité ont été réalisées selon le principe de l'intention de traiter et les analyses de toxicité ont inclus les patients ayant reçu au moins une dose de traitement. Au moment de l'analyse intermédiaire, le comité d'évaluation indépendant a constaté plus de décès dans le groupe recevant la dacarbazine et a recommandé que le protocole soit amendé afin que les patients qui progressent avec ce traitement aient l'opportunité de recevoir le vémurafénib (*crossover*). Les principaux résultats apparaissent au tableau suivant.

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

Principaux résultats de l'étude de Chapman (2011)

	Vémurafénib (n = 337)	Dacarbazine (n = 338)	RRI (IC95 %) ^a ou valeur p
Paramètre d'évaluation de l'efficacité			
Survie globale à 6 mois ^b	84 %	64 %	0,37 (0,26 à 0,55) p < 0,001
Survie médiane sans progression	5,3 mois	1,6 mois	0,26 (0,20 à 0,33) p < 0,001
Réponse tumorale objective ^c	48 %	5 %	p < 0,001
Délai avant réponse	1,45 mois	2,7 mois	n.d.
Paramètre d'évaluation de l'innocuité			
Effets indésirables (grade 3 ou 4) ^b	35 %	13 %	n.d.
Carcinome cutané (grade 3 et 4) ^b	12 %	< 1 %	n.d.
Neutropénie (grade 3 ou 4) ^b	< 1 %	8 %	n.d.
Ajustement de doses ou arrêt lié aux effets indésirables ^b	38 %	16 %	n.d.

a Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*) et intervalle de confiance à 95 %

b Pourcentage de patients

c Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST)

n.d. Non disponible

Cette étude est de bonne qualité méthodologique. La répartition aléatoire est adéquate et l'objectif d'évaluation principal, la survie globale, est robuste. Les caractéristiques de base des sujets sont détaillées et les groupes sont similaires. Le stade de la maladie des patients est avancé. Dans l'ensemble, les sujets correspondent aux patients québécois devant être traités. Le traitement comparateur est pertinent car il s'agit d'un traitement de première intention standard reconnu. Toutefois, l'étude a été menée sans insu. Le double insu est toujours souhaitable. Dans le contexte d'une telle comparaison, il est certes compliqué à assurer, mais réalisable. Les résultats démontrent que le vémurafénib prolonge la survie globale comparativement à la dacarbazine. En effet, le pourcentage de survie à 6 mois est plus élevé de 20 % dans le groupe recevant le vémurafénib. Il prolonge également la survie sans progression de 3,7 mois. De plus, le pourcentage de patients ayant une réponse objective obtenu avec le vémurafénib est très élevé. Ces résultats sont jugés d'ampleur importante.

Une mise à jour de l'étude principale a été présentée à l'*American Society of Clinical Oncology* en 2012 (Chapman 2012). Après un suivi médian de 10,5 mois avec le vémurafénib et de 8,4 mois avec la dacarbazine, 81 patients (24 %) du groupe dacarbazine ont reçu le vémurafénib au moment de la progression de la maladie. Lorsque les données des patients du groupe dacarbazine au moment du *crossover* sont censurées, les résultats démontrent que le vémurafénib prolonge la survie médiane globale de 3,6 mois. En effet, la survie médiane globale est de 13,2 mois (IC95 % : 12 mois à 15 mois) dans le groupe recevant le vémurafénib et de 9,6 mois (IC95 % : 7,9 mois à 11,8 mois) dans le groupe recevant la dacarbazine.

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

Au regard de l'innocuité, le vémurafénib entraîne une incidence élevée d'effets indésirables de grade 3 ou 4. Les effets les plus fréquents sont les suivants : arthralgies, éruptions cutanées, fatigue, kérato-acanthomes et carcinomes spinocellulaires cutanés. Ces derniers nécessitent un suivi étroit en dermatologie. La gravité de ces cancers est moindre et ils se traitent par chirurgie. Aucune donnée de qualité de vie ne permet d'apprécier les répercussions des effets indésirables sur les patients.

Deuxième intention de traitement

La publication de Sosman est une étude multicentrique de phase II, ouverte, sans traitement comparateur qui a été réalisée auprès de 132 patients atteints d'un mélanome métastatique ayant reçu un traitement systémique préalable, présentant une mutation BRAF V600. L'objectif principal est d'évaluer le pourcentage de patients ayant une réponse objective. La réponse a été évaluée par les investigateurs et confirmée par un comité indépendant. Après un suivi médian de 12,9 mois pour l'évaluation de l'efficacité et de 10,4 mois pour l'évaluation de l'innocuité, les principaux résultats, réalisés selon le principe de l'intention de traiter, sont les suivants :

- Le pourcentage de patients ayant une réponse objective, mesuré par les investigateurs, est de 57 %. Il est de 53 % lorsqu'il est évalué par le comité indépendant.
- La survie médiane globale est de 15,9 mois.
- Le pourcentage de patients en vie à 6 mois et à 12 mois est respectivement de 77 % et de 58 %.
- La survie médiane sans progression est de 6,8 mois.
- L'incidence des carcinomes cutanés de grade 3 ou 4 est de 26 %. La dose du vémurafénib a été réduite ou interrompue en raison des effets indésirables chez 45 % et 64 % des patients, respectivement.
- Aucune donnée de qualité de vie n'est disponible.

Il s'agit d'une étude de niveau de preuve inférieur à celui exigé habituellement. Cependant, les résultats observés sont jugés d'une ampleur importante. Le pourcentage de patients ayant une réponse objective est aussi élevé que celui observé en première intention de traitement. Il en est de même pour les durées médianes de survie globale et de survie sans progression. Ces résultats sont cliniquement significatifs, d'autant plus que les sujets ont reçu préalablement de une à trois thérapies systémiques. Les résultats observés sur la survie sont supérieurs aux résultats attendus à cette étape du traitement de la maladie, la survie globale attendue étant d'environ 6 mois. De plus, il n'existe pas de traitement standard reconnu en deuxième intention de traitement.

En conclusion, pour le traitement de première intention, les résultats d'une étude de phase III de bonne qualité méthodologique démontrent que le vémurafénib prolonge la survie médiane globale de 3,6 mois. Ce gain est jugé d'ampleur importante. De plus, les pourcentages de patients en vie à 6 mois et à 12 mois ainsi que le pourcentage des patients ayant une réponse tumorale objective sont élevés. Le vémurafénib entraîne plusieurs effets indésirables de grade 3 ou 4, dont des carcinomes cutanés. Les mesures préventives recommandées telles que le suivi en dermatologie et l'excision des lésions permettent de réduire la gravité des événements. En conséquence, pour l'ensemble de ces considérations, les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que le vémurafénib satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le

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

traitement de première intention des patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique et présentant une mutation BRAF V600.

Concernant le traitement de deuxième intention, les données proviennent d'une étude de phase II, ouverte, sans traitement comparateur et dont le devis a un niveau de preuve inférieur à celui exigé habituellement. Cependant, les résultats observés sont d'ampleur semblable à ceux observés en première intention, ce qui est au-delà des résultats attendus chez des patients ayant déjà été traités. En effet, les résultats observés sont supérieurs à ceux constatés historiquement. Ainsi, les membres du CSEMI-CEPO sont majoritairement d'avis que le vémurafénib satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement du mélanome métastatique chez des personnes ayant déjà reçu un traitement systémique et présentant une mutation BRAF V600.

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

Première intention

Le coût du traitement avec le vémurafénib est de 10 424 \$ pour 28 jours à la dose de 960 mg deux fois par jour. Ce coût est nettement supérieur à celui du traitement avec la dacarbazine, qui est de 261 \$ à la dose de 1 g/m² de surface corporelle pour un adulte de 1,73 m².

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif d'estimer les ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels du vémurafénib comparativement à la dacarbazine pour la première intention de traitement des patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique et présentant une mutation BRAF V600. Cette analyse :

- se base sur un modèle de Markov qui simule l'évolution de la maladie selon trois états de santé, soit : la survie sans progression de la maladie, la survie avec progression de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel de cinq ans représentant un horizon à vie pour la majorité des patients;
- s'appuie sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude de Chapman;
- inclut les valeurs d'utilité de l'étude de Beusterien (2009) et des données non publiées recueillies pendant l'étude de Chapman;
- est réalisée selon la perspective d'un ministère de la santé dans laquelle sont considérés principalement les coûts des médicaments et de leur administration, ceux des tests de laboratoire, ceux du traitement des effets indésirables jugés significatifs, les coûts des meilleurs soins de soutien ainsi que ceux des ressources nécessaires durant la phase terminale de la maladie.

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

Ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels du vémurafénib comparativement à la dacarbazine pour la première intention de traitement des patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique et présentant une mutation BRAF V600

Fabricant			
	Année de vie différentielle moyenne par patient	QALY différentiel moyen par patient	Coût différentiel total moyen par patient ^a
Vémurafénib	■	■	■ \$
Ratio coût-efficacité différentiel	■ \$/année de vie gagnée		
Ratio coût-utilité différentiel	■ \$/QALY gagné		
Analyses de sensibilité			
Univariées	Entre ■ \$/QALY gagné et ■ \$/QALY gagné		
Probabilistes	La probabilité est de ■ % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et de ■ % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.		
INESSS			
Vémurafénib	0,30	0,26	75 729 \$
Ratio coût-efficacité différentiel	250 513 \$/année de vie gagnée		
Ratio coût-utilité différentiel	282 170 \$/QALY gagné		
Analyses de sensibilité			
Probabilistes	La probabilité est de 0 % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et de 0 % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.		

a Coûts additionnels moyens par patient engendrés par le vémurafénib sur un horizon temporel de cinq ans selon les coûts considérés dans la perspective d'un ministère de la santé
n.d. Résultat non disponible

Il s'agit d'un modèle pharmacoeconomique de bonne qualité méthodologique et en cohérence avec les résultats de l'étude de Chapman. L'INESSS s'est toutefois interrogé sur certains éléments clés du modèle pharmacoeconomique susceptibles d'affecter l'estimation des ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels, et la validité ou l'interprétation des résultats, notamment :

- les données de survie globale générées par le modèle;
- la prise en compte des coûts de certains effets indésirables induits par l'utilisation du vémurafénib;
- la disponibilité, les délais et les coûts des tests diagnostiques de la mutation BRAF V600.

Premièrement, le gain moyen en survie globale généré par le modèle est de ■ mois. Dans l'étude de Chapman, la médiane de survie globale n'était pas encore atteinte au moment de l'analyse intérimaire. Une mise à jour des données de survie a permis d'estimer le gain médian de survie globale en faveur du vémurafénib à 3,6 mois (Chapman ASCO 2012). Toutefois, ce gain est un résultat obtenu après ajustement de l'effet de la permutation de groupe. La méthode de la censure des patients du groupe dacarbazine qui ont reçu le vémurafénib au moment de la progression (*censored at crossover*), utilisée pour l'ajustement du *crossover*, est entachée de la présence possible d'un biais et n'est pas jugée conservatrice. La durée réelle moyenne du gain en survie globale possible avec le vémurafénib comporte une part d'incertitude. Néanmoins, selon l'hypothèse d'une corrélation entre la survie sans progression et la survie globale, non démontrée mais jugée plausible dans ce cas, le gain en survie globale modélisé de ■ mois avec le vémurafénib est jugé possible.

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

Deuxièmement, l'usage du vémurafénib est lié à un risque accru de développement de carcinomes cutanés. Selon les experts consultés par l'INESSS, la prise en charge de cet effet indésirable mobilise des ressources médicales. La mise en place d'un suivi préventif est essentielle dès le début du traitement par le vémurafénib. En considérant les coûts induits par ce suivi dermatologique, le ratio coût-utilité différentiel de base se trouve légèrement affecté à la hausse.

Troisièmement, l'INESSS s'est interrogé sur la disponibilité et l'accessibilité des tests diagnostiques de la mutation BRAF V600 ainsi que sur les coûts qui y sont liés. Près de la moitié des patients de l'étude de Chapman présentaient la mutation BRAF V600 lors de l'inclusion à l'étude. Toutefois, dans la pratique courante, tous les patients seront testés afin d'identifier les porteurs de la mutation. Par conséquent, il est pertinent de considérer l'ensemble de ces coûts dans l'analyse. Il en découle un ratio coût-utilité différentiel légèrement affecté à la hausse.

En conclusion, selon le scénario retenu par l'INESSS, le ratio coût-utilité différentiel est estimé à 282 170 \$/QALY gagné. Pour cette raison, le vémurafénib ne représente pas une option de traitement efficiente pour le traitement de première intention et l'INESSS est d'avis qu'il ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique dans cette indication.

Deuxième intention

Le traitement avec le vémurafénib est de 62 550 \$ pour six mois. Ce coût est supérieur au coût de traitement avec l'association paclitaxel et carboplatine (480 \$). En guise de comparaison, le traitement d'induction avec l'ipilimumab est de 116 000 \$, pour quatre doses de 3 mg/kg par dose pour un patient de 70 kg.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle consiste en une étude de minimisation des coûts non publiée comparant le vémurafénib à l'ipilimumab pour le traitement de deuxième intention des patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique et présentant une mutation BRAF V600.

L'INESSS s'est toutefois interrogé sur le choix de l'ipilimumab comme comparateur puisqu'il n'est pas inscrit aux listes de médicaments au Québec ainsi que sur l'hypothèse d'équivalence d'efficacité entre le vémurafénib et l'ipilimumab à la base de l'analyse pharmacoéconomique. L'efficacité du vémurafénib est différente de celle de l'ipilimumab. Pour l'ensemble de ces raisons, l'INESSS ne reconnaît pas la pertinence d'une analyse de minimisation des coûts entre le vémurafénib et l'ipilimumab pour le traitement de deuxième intention des patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique et présentant une mutation BRAF V600.

Le fabricant a soumis une analyse complémentaire, non publiée, afin de présenter les résultats d'une analyse de minimisation des coûts du vémurafénib contre l'association carboplatine-paclitaxel. Il ressort de cette analyse que l'usage du vémurafénib engendre des coûts additionnels de ■■■ \$ comparativement à l'association carboplatine-paclitaxel. Toutefois, l'INESSS est d'avis que l'hypothèse d'équivalence d'efficacité, entre le vémurafénib et l'association carboplatine-paclitaxel, à la base de cette deuxième analyse n'est pas pertinente. Une analyse coût-efficacité ou une analyse coût-utilité comparant le vémurafénib à l'association

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

carboplatine-paclitaxel ou aux meilleurs soins de soutien aurait permis de mieux apprécier l'efficacité du vémurafénib.

En conclusion, sur la base des données cliniques disponibles et en l'absence de données pharmacoéconomiques adéquates permettant une analyse avec les comparateurs retenus, l'INESSS ne peut apprécier adéquatement le rapport entre le coût et l'efficacité du vémurafénib en deuxième intention de traitement et est d'avis que cet élément comporte une grande part d'incertitude. Ainsi, les données cliniques et pharmacoéconomiques disponibles sont insuffisantes pour conclure que le vémurafénib satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique. Toutefois, considérant le coût élevé du vémurafénib par rapport à celui de l'association carboplatine-paclitaxel ou des meilleurs soins de soutien, l'INESSS est d'avis que le ratio coût-utilité différentiel de cette comparaison serait très élevé.

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)

Les conséquences de l'inscription du vémurafénib sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé sont partiellement prises en considération dans l'analyse des aspects économique et pharmacoéconomique. Le traitement du mélanome non résecable ou métastatique par le vémurafénib entraîne des conséquences qui ne peuvent être entièrement traduites par ces critères.

Le vémurafénib représente une avancée significative dans le traitement du mélanome non résecable ou métastatique. Il s'agit d'une thérapie palliative qui permet de modifier le cours naturel de la maladie. En effet, en traitement de première intention, le gain médian de survie globale de 3,6 mois est important dans le cas d'une maladie pour laquelle il existe peu d'options et il n'y a pas eu de nouveau traitement depuis 30 ans. En traitement de deuxième intention, les résultats observés sont importants. De plus, à cette étape du traitement, il n'y a pas de traitement standard reconnu. La chimiothérapie a démontré des effets sur la réponse tumorale, mais pas sur la survie et l'interleukine-2 entraîne des toxicités importantes qui freinent son usage en pratique. De nombreuses lignes directrices officielles de traitement recommandent la participation aux essais cliniques comme option privilégiée pour les patients atteints d'un mélanome de stade avancé. Le vémurafénib entraîne plusieurs effets indésirables graves, notamment des carcinomes cutanés. Ces effets indésirables nécessitent un suivi étroit en dermatologie. Les membres sont préoccupés de la faisabilité de ce suivi compte tenu des délais et de la difficulté à obtenir un rendez-vous en dermatologie. Dans un sondage canadien réalisé auprès de personnes atteintes d'un mélanome de stade avancé, les patients témoignent qu'ils sont prêts à tolérer les effets indésirables potentiels en sachant que le traitement pourrait prolonger leur vie.

Il est déplorable qu'aucune donnée portant sur la qualité de vie ne soit disponible. Ces données représentent un élément important dans une approche de soins palliatifs où la préservation de l'état fonctionnel et de la qualité de vie constitue le pivot de la démarche clinique. Dans le contexte oncologique, il est plus que souhaitable de pouvoir apprécier l'effet des traitements anticancéreux sur la qualité de vie.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à 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 vémurafénib s'administre par voie orale contrairement aux chimiothérapies actuellement offertes. Par conséquent, son usage permettrait de réduire le temps consacré aux déplacements et passé dans une clinique d'hémo-oncologie, deux éléments qui ont des répercussions pour les patients et leurs aidants. En outre, l'administration par voie orale entraîne également des avantages pour le système de santé, car elle permet une diminution de l'utilisation des ressources humaines et hospitalières comparativement à l'administration des chimiothérapies intraveineuses.

En tenant compte des orientations émergeant des réflexions sur les médicaments anticancéreux (INESSS 2012), l'INESSS considère que le vémurafénib est un médicament à caractère prometteur. En effet, il offre un bénéfice clinique important sur la survie globale et il a un potentiel élevé d'améliorer le traitement de cette maladie ainsi que l'efficacité du système de santé comparativement aux options actuellement disponibles.

Analyse d'impact budgétaire

Pour la première intention de traitement, le fabricant présente un impact budgétaire pour le remboursement du vémurafénib pour le traitement des patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique et présentant une mutation BRAF V600. L'analyse est basée sur des données épidémiologiques de la maladie ainsi que sur des hypothèses découlant des données des études cliniques, de l'opinion d'experts ainsi que d'autres sources de données pertinentes. Le fabricant estime que des parts de marché de ■■■ %, ■■■ % et ■■■ % par année seraient détenues par le vémurafénib au cours des trois premières années suivant l'inscription du produit. Dans le scénario de référence du fabricant, ces parts proviendraient des cas ■■■ de mélanomes et du transfert vers le vémurafénib des patients recevant actuellement ■■■. Il a été supposé que la durée médiane de traitement par patient serait de ■■■ mois pour le traitement par le vémurafénib.

Impact budgétaire net de l'ajout de Zelboraf^{MC} à la Liste de médicaments pour le traitement de première intention des patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^a	Première intention de traitement				
	RAMQ	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$
	Analyse de sensibilité	Pour trois ans, scénario le plus élevé			■■■ \$
		Pour trois ans, scénario le plus faible			■■■ \$
INESSS ^b	Première intention de traitement				
	RAMQ	2 708 331 \$	2 886 768 \$	3 077 209 \$	8 672 308 \$

a Estimations excluant la marge bénéficiaire du grossiste et le coût des services professionnels du pharmacien

b Estimations tenant compte de la marge bénéficiaire du grossiste et du coût moyen des services professionnels du pharmacien de 8,20 \$

La majorité des hypothèses émises par le fabricant sont jugées réalistes, quoique les prévisions semblent sous évaluées. Le scénario retenu par l'INESSS tient plutôt compte des hypothèses suivantes :

- une inscription du vémurafénib pour la première et la deuxième intention de traitement ne considérant pas ■■■;

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

- des parts de marché détenues par le vémurafénib supérieures;
- un transfert plus important des patients qui auraient été recrutés dans les essais cliniques vers le vémurafénib;
- des parts de marché prises aux autres comparateurs plus importantes puisque ceux-ci n'ont pas démontré d'efficacité sur la survie globale.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 8,7 M\$ pour la première intention de traitement pourraient s'ajouter au budget des établissements pour les trois premières années suivant l'inscription du vémurafénib. Notons que de faibles économies pourraient être réalisées pour le budget des centres hospitaliers à cause d'une faible diminution de l'usage de la dacarbazine en première intention.

RECOMMANDATIONS EN LIEN AVEC LES ORIENTATIONS SUR LES MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX

La recommandation de l'INESSS s'appuie principalement sur les éléments suivants :

- La valeur thérapeutique de Zelboraf^{MC} est reconnue pour le traitement des patients présentant un mélanome non résecable ou métastatique n'ayant jamais été traité et présentant une mutation BRAF V600 sur la base des bénéfices cliniques observés sur la survie globale, sur le pourcentage de patients en vie à 6 mois et à 12 mois ainsi que sur le taux de réponse objective élevé comparativement au traitement avec la dacarbazine, un traitement standard reconnu.
- En deuxième intention de traitement, la valeur thérapeutique est également reconnue, mais cela repose sur les résultats d'une étude de phase II d'ampleur semblable à ceux observés dans l'étude menée en première intention. De plus, la durée de la survie observée est meilleure que celle attendue à cette étape du traitement.
- En ce qui concerne l'innocuité, le vémurafénib entraîne notamment des kérato-acanthomes et des carcinomes spinocellulaires cutanés. Ils nécessitent un suivi étroit en dermatologie et se traitent par excision chirurgicale.
- Le coût de traitement avec le vémurafénib est de 10 424 \$ pour 28 jours de traitement.
- Pour la première intention de traitement, le ratio coût-utilité estimé à près de 280 000 \$/QALY gagné en comparaison avec la dacarbazine se situe au-dessus des valeurs jugées normalement acceptables. Seule une réduction du coût de traitement global permettrait de ramener le ratio coût-utilité à une valeur acceptable. Cet élément est nécessaire pour permettre de formuler une recommandation favorable à l'inscription du vémurafénib.
- Pour la deuxième intention, l'analyse de la relation entre le coût et l'efficacité du vémurafénib comporte une grande part d'incertitude. De plus, considérant le coût élevé du vémurafénib par rapport à celui de l'association carboplatine-paclitaxel ou des meilleurs soins de soutien, l'INESSS est d'avis que le ratio coût-utilité différentiel de cette comparaison serait très élevé. Toutefois, les données cliniques et pharmacoéconomiques disponibles ne permettent pas à l'INESSS d'apprécier adéquatement le rapport entre le coût et l'efficacité.
- À défaut d'une réduction conséquente du prix du produit, l'inscription de Zelboraf^{MC} entraînerait des dépenses supplémentaires d'environ 8,7 M\$ pour la première intention de traitement sur le budget des établissements de santé.
- Le bénéfice clinique important sur la survie globale, le potentiel d'améliorer le traitement d'une maladie pour laquelle le traitement actuel est insatisfaisant, ainsi que le potentiel d'améliorer l'efficience du système de santé comparativement aux options actuellement

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

offertes sont des éléments qui font du vémurafénib un médicament jugé à caractère prometteur.

En conséquence, Zelboraf^{MC} ne satisfait pas à l'ensemble des critères prévus à la loi pour l'inscription aux listes de médicaments pour le traitement du mélanome non résecable ou métastatique. Cependant, en tenant compte des orientations émergeant des travaux sur les médicaments anticancéreux, l'INESSS considère qu'il s'agit d'un médicament à caractère prometteur.

L'INESSS recommande d'inscrire Zelboraf^{MC} sur les listes de médicaments pour cette indication, conditionnellement à ce qu'une entente de partage de risque financier visant à réduire le coût de traitement afin d'atteindre un ratio coût-utilité acceptable à la lumière des éléments délibératifs mentionnés soit conclue. Cette mesure permettrait un accès qui est conforme aux valeurs d'équité (prise en charge des patients vulnérables), de justice (utilisation efficiente des ressources), ainsi que de transparence, de rigueur et d'excellence. Dans cette éventualité, l'indication reconnue serait la suivante :

- ♦ en monothérapie pour le traitement de première intention d'un mélanome non résecable ou métastatique présentant une mutation BRAF V600, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

L'autorisation initiale est pour une durée maximale 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 ou basée sur l'examen physique. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer à 0 ou 1. Les autorisations subséquentes sont pour des durées de 4 mois.

Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale quotidienne de 960 mg.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Beusterien KM, Szabo SM, Kotapati S, et coll.** Societal preference values for advanced melanoma health states in the United Kingdom and Australia. *Br J Cancer* 2009;101(3):387-9.
- **Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et coll.** Improved survival with vémurafénib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011; 364(26):2507-16.
- **Chapman PB, Hauschild Q, Robert C, et coll.** Updated overall survival results for BRIM-3, a phase III randomized, open-label, multicenter trial comparing the BRAF inhibitor, vémurafénib with dacarbazine in previously untreated patients with BRAF V600E-mutated metastatic melanoma. 2012 ASCO Annual meeting. Abstract 8502.
- **Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et coll.** Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363(8):711-23.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.** Accessibilité à des médicaments anticancéreux à caractère jugé prometteur : État des lieux et bilan du projet pilote. Septembre 2012. <http://www.inesss.qc.ca/>
- **Sosman JA, Kim KB, Schuchter L et coll.** Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vémurafénib. *N Engl J Med* 2012; 366:707-14.

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

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

2. AUTRE RECOMMANDATION

Comme il a été décrit dans le rapport de l'Institut intitulé « Accessibilité à l'innovation médicamenteuse en cancer : État des lieux et bilan du projet pilote », des mécanismes d'introduction de l'innovation, qui existent dans plusieurs provinces et dans le monde, permettent d'augmenter l'accès à certains médicaments qui pourraient être une percée significative dans le traitement d'une maladie tout en assurant une utilisation efficiente des ressources dans un constant souci de préserver la pérennité du régime.

À titre d'exemple, en Colombie-Britannique, la British Columbia Cancer Agency (BCCA) et Pharmacare signent systématiquement des ententes de partage de risque financier avec le fabricant, d'une durée maximale de trois ans. Il en est de même pour l'Ontario et l'Alberta.

Selon des sources confidentielles, les expériences hors Québec de négociation d'ententes de partage de risque financier peuvent entraîner des diminutions de coûts variant de 5 % à 30 % selon les médicaments incluant l'oncologie.

Or la réglementation en vigueur au Québec précise que les fabricants doivent s'engager envers le ministre à ce que le prix soumis ne soit pas supérieur à tout prix de vente consenti par celui-ci pour le même médicament en vertu des autres programmes provinciaux d'assurance médicaments.

En conséquence, l'INESSS recommande que le règlement relatif aux conditions de reconnaissance des fabricants soit révisé afin que la notion de prix qui y est prévue tienne compte de l'existence d'ententes dans d'autres provinces pour chaque médicament. Ceci permettrait un meilleur respect de l'esprit du concept du meilleur prix au Canada.

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

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation
B.M.S.	Yervoy	ipilimumab	Sol. Perf. I.V.	5 mg/mL	Ajout Liste Établissements - Méd. d'exc. - Conditionnel à une entente de partage de risque financier
EISAI	Halaven	éribuline (mésylate d')	Sol. Inj. I.V.	0.5 mg/mL (2 mL)	Ajout Liste Établissements - Méd. d'exc. - Conditionnel à une entente de partage de risque financier
NOVARTIS	Afinitor	évérolimus	Co.	10 mg	Ajout indication - Méd. d'exc. - Conditionnel à une entente de partage de risque financier
NOVARTIS	Afinitor	évérolimus	Co.	2.5 mg	Avis de refus - Valeur thérapeutique
NOVARTIS	Afinitor	évérolimus	Co.	5 mg	Avis de refus
PFIZER	Sutent	sunitinib (malate de) (cancer pancréatique avancé ou métastatique)	Caps.	12.5 mg	Ajout indication - Méd. d'exc. - Conditionnel à une entente de partage de risque financier
PFIZER	Sutent	sunitinib (malate de) (cancer pancréatique avancé ou métastatique)	Caps.	25 mg	Ajout indication - Méd. d'exc. - Conditionnel à une entente de partage de risque financier
PFIZER	Sutent	sunitinib (malate de) (cancer pancréatique avancé ou métastatique)	Caps.	50 mg	Ajout indication - Méd. d'exc. - Conditionnel à une entente de partage de risque financier
ROCHE	Zelboraf	vémurafénib	Co.	240 mg	Ajout aux listes - Méd. d'exc. - Conditionnel à une entente de partage de risque financier