

AVIS À LA MINISTRE

DE

**L'INSTITUT NATIONAL D'EXCELLENCE
EN SANTÉ ET EN SERVICES SOCIAUX**

AVIS TRANSMIS À LA MINISTRE EN MARS 2019

Date de transmission à la ministre de la Santé et des Services sociaux :
11 mars 2019

TABLE DES MATIÈRES

ENTUZITY ^{MC} KWIKPEN ^{MC} – Diabète	4
PMS-FLUOXETINE ^{MC} – Toutes indications	13
VIZIMPRO ^{MC} – Cancer du poumon non à petites cellules	16
XTANDI ^{MC} – Cancer de la prostate.....	23

Les recommandations émises par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux dans le présent avis font suite à des évaluations réalisées par le Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription ou la Direction du médicament, conformément à leurs mandats respectifs.

Annexe I : Tableau des avis de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux transmis à la ministre le 11 mars 2019

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 à la 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.

Président

M. Roger Paquet, consultant

Membres

D^r Howard Bergman, directeur département de médecine familiale, Centre universitaire de santé McGill

D^r Luc Boileau, président-directeur général, Institut national d'excellence en santé et en services sociaux

M^{me} Lucille Juneau, infirmière directrice adjointe du programme soutien à l'autonomie des personnes âgées – Centre d'excellence sur le vieillissement de Québec

M^{me} Patricia Lefebvre, pharmacienne, directrice de la qualité, de la sécurité des patients et de la performance, Centre universitaire de santé McGill

M^{me} Pascale Lehoux, titulaire de la Chaire de l'Université de Montréal sur l'innovation responsable en santé

D^r Robert Maguire, médecin retraité du réseau de la santé et des services sociaux

M. Jean Maher, comptable retraité, directeur général adjoint aux opérations Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

D^{re} Maryse Turcotte, directrice des services professionnels par intérim, CHU de Québec – Université Laval

M^{me} Helen-Maria Vasiliadis, professeur titulaire faculté de médecine et de science de la santé Université de Sherbrooke

Président

D^r Stéphane P. Ahern, interniste-intensiviste, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal (Hôpital Maisonneuve-Rosemont), professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université de Montréal

Vice-présidente

D^{re} Sylviane Forget, gastroentérologue pédiatre – Hôpital de Montréal pour enfants – Centre universitaire de santé McGill

Membres

D^r Jacques Bouchard, médecin de famille, CIUSSS de la Capitale-Nationale. Professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université Laval

M. Jean Bournival, pharmacien d'établissement, CISSS Chaudière-Appalaches (Hôtel-Dieu de Lévis)

M. Martin Darveau, pharmacien, chef adjoint au département de pharmacie, services pharmaceutiques – CHU de Québec – Université Laval

M. Kristian Filion, professeur adjoint au Département de médecine et au Département d'épidémiologie, de biostatistique et de santé au travail – Université McGill

D^r Vincent Gaudreau, pneumologue et intensiviste, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Chargé d'enseignement clinique, Faculté de médecine, Université Laval

M. Bernard Keating, professeur associé, Faculté de théologie et de sciences religieuses, Université Laval

M^e Thérèse Leroux, professeure titulaire, Centre de recherche en droit public, Faculté de droit, Université de Montréal

D^r Jacques Morin, gériatre, chef du département de gériatrie, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus)

M. Luc Poirier, pharmacien d'établissement, CHU de Québec – Université Laval

M. Daniel Reinharz, professeur, Département de médecine sociale et préventive – Université Laval

D^r Daniel Rizzo, médecin de famille, Médiclinique de la Capitale, Urgence CHU de Québec – Université Laval, professeur agrégé de médecine, Faculté de médecine, Université Laval

D^{re} Geneviève Soucy, microbiologiste médicale et infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus et Hôpital du Saint-Sacrement)

Spécialité des autres experts consultés : endocrinologie, oncologie, pharmacie, pneumologie et radio-oncologie.

Les avis de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux portant sur l'inscription ou le refus d'inscrire des médicaments sur la *Liste des médicaments* du régime général ainsi que sur la *Liste des médicaments — Établissements* apparaissent à l'annexe I. Le présent rapport décrit les principaux dossiers évalués.

ENTUZITY^{MC} KWIKPEN^{MC} – Diabète

Avis transmis à la ministre en mars 2019

Marque de commerce : Entuzity KwikPen

Dénomination commune : Insuline zinc cristalline biosynthétique de séquence humaine

Fabricant : Lilly

Forme : Solution injectable sous-cutanée

Teneur : 500 U/ml (3 ml)

Inscription

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre d'inscrire Entuzity^{MC} KwikPen^{MC} sur les listes des médicaments.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Entuzity^{MC} KwikPen^{MC} contient une solution d'insuline de zinc cristalline biosynthétique de séquence humaine, dont la teneur est de 500 U/ml. Cette formulation d'insuline possède une activité tant prandiale que basale. Elle est indiquée pour la maîtrise de la glycémie des enfants et des adultes diabétiques ayant besoin de plus de 200 unités d'insuline par jour. Cette insuline, du nom d'Humulin^{MC} R 500, a été disponible pendant de nombreuses années par le programme d'accès spécial de Santé Canada. Plusieurs insulines sont inscrites sur les listes des médicaments, avec ou sans condition, dont les insulines basales (action intermédiaire, action prolongée ou ultra prolongée), les insulines prandiales (courte action ou analogues à action rapide) ainsi que les insulines prémélangées (courte action/action intermédiaire ou analogue à action rapide/action intermédiaire). Il s'agit de la première évaluation d'Entuzity^{MC} KwikPen^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique de l'insuline de zinc cristalline biosynthétique a déjà été reconnue par l'INESSS. Parmi les publications analysées, l'étude de De la Peña (2011) ainsi que celle de Hood (2015), complétée par des données de qualité de vie (Kabul 2016), sont retenues.

Étude pharmacocinétique et pharmacodynamique

L'étude de De la Peña est un essai à répartition aléatoire, réalisé à double insu et en chassé-croisé sur 24 personnes âgées de 21 à 65 ans dont l'indice de masse corporelle (IMC) est de 30 à 40 kg/m². Elle a pour but de comparer les profils pharmacocinétique et pharmacodynamique de l'insuline de zinc cristalline biosynthétique de séquence humaine à la teneur de 500 U/ml à ceux de la teneur de 100 U/ml. Les doses évaluées pour chaque teneur, soit 50 et 100 unités, correspondent à des doses

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

élevées et au besoin supérieur d'insuline de la population concernée. Les patients ont reçu l'insuline aux posologies suivantes :

- A : 50 unités d'insuline 500 U/ml;
- B : 100 unités d'insuline 500 U/ml;
- C : 50 unités d'insuline 100 U/ml;
- D : 100 unités d'insuline 100 U/ml.

Le paramètre d'évaluation principal est l'exposition globale à l'insuline, exprimée par l'aire sous la courbe de la concentration sérique d'insuline en fonction du temps. Les principaux paramètres secondaires sont l'effet global (taux de glucose total perfusé au cours d'un clamp euglycémique) ainsi que le profil d'effets indésirables.

Les résultats de l'étude montrent que l'exposition globale à l'insuline a été similaire avec les deux formulations. En effet, l'exposition globale au médicament, représentée par l'aire sous la courbe de la concentration sérique en fonction du temps, et l'effet global (taux de glucose total perfusé au cours d'un clamp euglycémique) sont semblables pour les deux teneurs, aux doses de 50 et 100 unités. Quant à la quantité totale de glucose perfusée après l'injection, elle est semblable pour les deux teneurs. En s'appuyant sur ces constats, Santé Canada conclut que les deux formulations ont le même effet sur la réduction de la glycémie.

L'insuline 500 U/ml a affiché une plus longue durée d'action que celle de 100 U/ml. Toutefois, sa concentration maximale est inférieure et elle survient plus tard. En effet, les concentrations maximales médianes d'insuline avec la 500 U/ml ont été atteintes dans un délai de 4 heures à la dose de 50 unités et de 8 heures à la dose de 100 unités. Le temps écoulé avant l'atteinte de la concentration maximale médiane d'insuline a été de 3 heures pour les deux doses (50 et 100 unités) de la teneur de 100 U/ml. La demi-vie moyenne de l'insuline a été d'environ 4,5 heures pour la teneur de 500 U/ml et de 3,6 heures pour l'autre teneur.

D'un point de vue clinique, les résultats de cette étude confirment que le passage de la teneur de 100 U à celle de 500 U peut se faire unité pour unité, sans effectuer de conversion de doses. Toutefois, comme pour tout changement de régime insulinaire, un suivi des glycémies avec ajustement des doses est requis. De plus, le profil pharmacocinétique de la teneur de 500 U/ml montre que cette formulation possède des propriétés basale et prandiale; c'est pourquoi, comme le précise la monographie, une injection d'insuline basale en combinaison avec cette insuline à la concentration plus élevée n'est pas recommandée.

Études cliniques

L'étude de Hood est un essai multicentrique de phase III à répartition aléatoire et à devis ouvert, dont la durée est de 24 semaines. Elle a pour objectif de comparer l'efficacité et l'innocuité de deux posologies d'insuline de zinc cristalline biosynthétique de séquence humaine à la concentration de 500 U/ml. Cette étude a été réalisée sur 325 diabétiques de type 2, dont les glycémies n'étaient pas contrôlées adéquatement par de hautes doses d'insuline à la concentration de 100 U/ml, avec ou sans antidiabétiques oraux. Le paramètre d'évaluation principal est la variation de l'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) après 24 semaines de traitement, par rapport à sa valeur initiale.

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

Les résultats, à 24 semaines, démontrent que l'insuline concentrée à 500 U/ml administrée deux fois par jour est non inférieure à celle administrée trois fois par jour, sur le contrôle glycémique. Cependant, la comparaison des posologies deux ou trois fois par jour est peu informative. L'INESSS est d'avis qu'il aurait été pertinent de maintenir un groupe traité à l'insuline 100 U/ml. En l'absence d'une telle comparaison, on ne peut tirer de conclusion sur l'efficacité comparative d'un traitement insulinique par l'insuline 500 U/ml sur le contrôle glycémique.

La proportion de patients ayant subi au moins un épisode d'hypoglycémie grave est semblable dans les deux groupes. Cependant, l'incidence des épisodes objectivés d'hypoglycémie nocturne (glycémie $\leq 3,9$ mmol/l) est inférieure dans le groupe recevant l'insuline trois fois par jour. En l'absence de comparaison directe avec la teneur de 100 U/ml, on ne peut savoir si une différence existe entre ces deux teneurs quant à la fréquence des épisodes d'hypoglycémies.

Qualité de vie

La publication de Kabul présente l'effet sur la qualité de vie du passage de l'insuline 100 U/ml à celle de 500 U/ml chez les 325 patients de l'étude de Hood. Les résultats globaux au score *Treatment Related Impact Measure-Diabetes* (Trim-D), questionnaire validé, spécialement conçu pour les diabétiques, évaluent le fardeau du traitement, la vie quotidienne, la gestion du diabète, l'observance et la santé psychologique. Les résultats montrent que ces cinq domaines s'améliorent chez les utilisateurs de l'insuline 500 U/ml de manière statistiquement significative par rapport au début de l'étude. Notons que les patients qui s'injectaient cette teneur deux fois par jour ont rapporté des scores plus favorables sur cette échelle par rapport à ceux dont la fréquence d'injection était de trois fois par jour. Par contre, les résultats au questionnaire *EuroQol Group 5-Dimensions 5-level* (EQ-5D-5L), obtenus à 24 semaines, sont similaires dans les deux groupes et ne sont pas différents de ceux mesurés au début de l'étude. Il est possible que ce questionnaire, non spécifique au traitement du diabète, ne permette pas de capter les particularités propres aux patients diabétiques. Finalement, le score *Visual Analog Scale-Injection Site Pain* (VAS-ISP), qui permet d'évaluer la douleur au site d'injection au cours des 24 heures précédentes, montre une amélioration significative par rapport au score du début de l'étude. Toutefois, aucune différence n'est notée sur ce paramètre dans le groupe de patients s'injectant l'insuline 500 U/ml deux ou trois fois par jour. En l'absence de comparaison directe de l'insuline 100 U/ml à celle de 500 U/ml, on ne peut tirer de conclusion sur l'efficacité comparative d'un traitement insulinique par l'insuline 500 U/ml sur la qualité de vie.

Perspective du clinicien

L'INESSS n'a reçu aucune lettre de clinicien au cours de l'évaluation. Les éléments mentionnés proviennent des cliniciens qu'il a consultés.

Certaines personnes atteintes de diabète de type 2 nécessitent de hautes doses d'insuline afin de maîtriser leur glycémie. Cela implique l'administration de leur dose journalière en plusieurs injections, ce qui peut être douloureux. L'insuline Entuzity^{MC} KwikPen^{MC} faciliterait la gestion du diabète chez les personnes qui présentent une résistance importante à l'insuline et qui nécessitent de hautes doses quotidiennes d'insuline. Le passage d'un traitement par l'insuline à la concentration de 100 U/ml à celui par l'insuline 500 U/ml nécessite un suivi clinique. Toutefois, ce suivi est le même que celui des diabétiques traités à l'insuline 100 U/ml. L'inscription sur les listes des médicaments d'Entuzity^{MC}

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

KwikPen^{MC} diminuerait la lourdeur administrative liée à la complétion et à l'envoi du formulaire nécessaire au paiement de cette insuline.

Quelle que soit la concentration d'insuline, l'effet secondaire principal est l'hypoglycémie. Selon des experts, l'incidence d'hypoglycémie grave observée dans l'étude de Hood correspond au profil connu de l'Humulin^{MC} R 500, autrefois disponible par le programme d'accès spécial de Santé Canada. Le risque d'erreur de médication entraînant une hypoglycémie grave est théoriquement plus élevé avec la teneur de 500 U/ml qu'avec celle de 100 U/ml. La majorité des cas d'erreurs médicamenteuses liées à l'insuline Humulin^{MC} R 500 résulteraient d'erreurs de dispensation ou d'administration avec le flacon de cette insuline et de seringues à insuline non consacrées à cette teneur. Par conséquent, l'usage du stylo injecteur jetable prérempli KwikPen^{MC} pourrait diminuer ce type d'erreur.

Besoin de santé

La dose d'insuline administrée avec le stylo injecteur Entuzity^{MC} KwikPen^{MC} correspond à un volume cinq fois moindre que celui de l'insuline 100 U/ml. Chez les patients utilisant de fortes doses d'insuline, soit plus de 200 unités par jour, l'injection d'un volume plus petit ainsi que la diminution du nombre quotidien d'injections peuvent contribuer à faciliter le traitement de cette maladie. De plus, une seule formulation d'insuline peut être nécessaire avec la teneur de 500 U/ml, car sa durée d'action reflète une activité prandiale et basale. Par conséquent, cette insuline répond à un besoin de santé chez ces patients.

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

Le prix de vente garanti d'un stylo prérempli d'Entuzity^{MC} KwikPen^{MC} contenant 1 500 unités d'insuline est de 35,50 \$. Son coût pour une unité d'insuline (0,0237 \$) se situe dans l'intervalle de coût :

- des insulines basales (0,0171 à 0,0658 \$), à savoir celles à action intermédiaire (gammes Humulin^{MC} N et Novolin^{MC} ge NPH), celles analogues à action prolongée (Lantus^{MC} ainsi que les gammes Basaglar^{MC} et Levemir^{MC}) et celles analogues à action ultra prolongée (gamme Tresiba^{MC} FlexTouch^{MC});
- des insulines prandiales (0,0171 à 0,0343 \$), soit celles à courte action (gammes Humulin^{MC} R et Novolin^{MC} ge Toronto) et celles analogues à action rapide (gammes NovoRapid^{MC}, Apidra^{MC} et Humalog^{MC});
- des insulines prémélangées (0,0171 à 0,0348 \$), soit les insulines à courte action/intermédiaire (les gammes Humulin^{MC} et Novolin^{MC} ge) et les insulines analogues à action rapide/intermédiaire (NovoMix30^{MC} et la gamme Humalog Mix 25^{MC}).

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. S'appuyant sur une efficacité et une innocuité jugées similaires entre les produits, elle a comme objectif de comparer le coût annuel de traitement par Entuzity^{MC} KwikPen^{MC} à celui par associations d'insuline à courte action et à action intermédiaire, chez les diabétiques ayant besoin de plus de 200 unités d'insuline par jour. Parmi les hypothèses retenues, notons que l'utilisation quotidienne moyenne d'insuline est de 339 unités (Hood), que seuls les stylos et les cartouches d'insuline à la teneur de 100 U/ml sont considérés et que les insulines à courte action et à action intermédiaire sont utilisées selon un ratio de 50 % - 50 %. De plus, les coûts annuels tiennent compte du coût des services professionnels du pharmacien ainsi que de la marge bénéficiaire du grossiste.

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

Selon le fabricant, le coût de traitement annuel avec Entuzity^{MC} KwikPen^{MC} est de ■■■ \$, ce qui est ■■■■ à celui des régimes à base d'insuline à courte action en association avec une insuline à action intermédiaire, qui varie de ■■■ à ■■■ \$.

Selon l'INESSS, cette analyse est adéquate. Des éléments susceptibles d'affecter le différentiel des coûts ont toutefois été relevés et des modifications ont été apportées :

- Comparateurs : Les insulines analogues à action rapide sont ajoutées comme comparateurs, ces dernières étant également inscrites dans la section régulière des listes. De plus, lorsqu'elles sont disponibles, les fioles (10 ml) de chacun des comparateurs retenus sont également considérées. Ces ajouts s'appuient sur le fait que les personnes qui utilisent plus de 200 unités d'insuline par jour de ces produits sont susceptibles d'utiliser Entuzity^{MC} KwikPen^{MC}.
- Coût des aiguilles à usage unique : Il est considéré par l'INESSS puisqu'Entuzity^{MC} KwikPen^{MC} permet de réduire le nombre d'injections quotidiennes d'insuline et, donc, le nombre d'aiguilles requis. Aux fins de cette analyse, il est supposé que ce nombre serait en moyenne de trois par jour pour celui-ci, alors qu'il serait de cinq par jour pour chacun des comparateurs constitués d'une association d'insuline à action intermédiaire et d'une insuline prandiale. Selon l'étude de Hood, il appert que certains patients pourraient plutôt recevoir en moyenne deux injections par jour avec Entuzity^{MC} KwikPen^{MC}; cette considération entraînerait une diminution de son coût annuel d'environ 125 \$.
- Ratio basal-prandial : En s'appuyant sur l'avis des experts consultés, l'INESSS suppose plutôt que les insulines seraient utilisées dans une proportion d'usage de 67 % pour les insulines basales à action intermédiaire et de 33 % pour les insulines prandiales (soit à courte action ou analogue à action rapide).

Cette analyse de l'INESSS comporte toutefois une limite, laquelle concerne les parts de marché des comparateurs. Elles sont obtenues à partir des statistiques de facturation de la RAMQ, selon le nombre d'ordonnances concomitantes des formulations d'insulines basales à action intermédiaire et d'insulines prandiales, sans égard à l'utilisation quotidienne totale d'insuline. La répartition des parts de marché entre celles-ci n'est donc pas spécifique à celle observée chez les utilisateurs de plus de 200 unités par jour. Toutefois, rien ne porte à croire qu'elle pourrait varier significativement.

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

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant Entuzity^{MC} KwikPen^{MC} à la prise concomitante d'une insuline basale à action intermédiaire et d'une insuline prandiale, pour la maîtrise de la glycémie chez des diabétiques ayant besoin de plus de 200 unités d'insuline par jour (INESSS)

Médicament	Coût annuel ^a	Parts de marché ^b
Entuzity ^{MC} KwikPen ^{MC}	3 408 \$	s.o.
Coût moyen pondéré des insulines (ratio basal-prandial : 67 % - 33 %)	4 161 \$	
Basale à action intermédiaire (gamme Humulin ^{MC} N ^c) + prandiale ^{c,d}	3 745 à 4 179 \$	44 %
Basale à action intermédiaire (Humulin ^{MC} N) + prandiale ^d (en fioles)	3 031 à 3 400 \$	2,5 %
Basale à action intermédiaire (Novolin ^{MC} ge NPH Penfill ^{MC}) + prandiale ^{c,d}	3 832 à 4 266 \$	52 %
Basale à action intermédiaire (Novolin ^{MC} ge NPH) + prandiale ^d (en fioles)	3 136 à 3 506 \$	1,5 %
BORNE INFÉRIEURE		
Coût moyen pondéré des insulines (ratio basal-prandial : 80 % - 20 %) ^e	4 010 \$	s.o.
BORNE SUPÉRIEURE		
Coût moyen pondéré des insulines (ratio basal-prandial : 50 % - 50 %) ^f	4 359 \$	s.o.

s.o. : Sans objet.

- a Le coût annuel comprend celui d'acquisition en médicament (pour 339 unités par jour), des services professionnels du pharmacien, des aiguilles et, le cas échéant, des seringues.
- b Ces parts sont estimées à partir des statistiques de facturation de la RAMQ de 2018, selon le nombre d'ordonnances concomitantes des insulines basales à action intermédiaire et des prandiales.
- c Seuls les stylos et les cartouches sont considérés.
- d Les insulines prandiales comprennent celles à courte action (gammes Humulin^{MC} R et Novolin^{MC} ge Toronto) et les analogues à action rapide (gammes NovoRapid^{MC}, Apidra^{MC} et Humalog^{MC}).
- e Les insulines sont plutôt utilisées dans une proportion d'usage de 50 % - 50 % pour les insulines basales à action intermédiaire et les insulines prandiales, selon l'hypothèse du fabricant.
- f Les insulines sont plutôt utilisées dans une proportion d'usage de 80 % pour les insulines basales à action intermédiaire et de 20 % pour les insulines prandiales, selon l'opinion d'experts.

Il ressort de cette analyse que le coût de traitement annuel avec Entuzity^{MC} KwikPen^{MC} (3 408 \$) est inférieur au coût moyen pondéré de ses comparateurs inscrits dans la section régulière des listes, et ce, peu importe la proportion d'usage des insulines basales à action intermédiaire et des insulines prandiales.

Bien que certaines soient inscrites dans la section régulière des listes, les insulines prémélangées n'ont pas été incluses dans l'analyse, par souci de simplification. Il convient toutefois de noter que leur inclusion n'aurait pas modulé les conclusions de l'analyse, leur coût pondéré étant de 3 953 \$. Par ailleurs, lorsque la comparaison est réalisée avec un traitement qui associe une insuline prandiale à une des insulines basales à action prolongée, ces dernières étant inscrites dans la section des médicaments d'exception, leur coût de traitement annuel (5 651 \$ à 7 691 \$) est supérieur à celui d'Entuzity^{MC} KwikPen^{MC}.

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)

Un protocole médical ainsi qu'une ordonnance collective sont en vigueur pour l'ajustement des antihyperglycémifiants et de l'insuline. Le protocole ne contient pas l'ajustement de l'insuline de zinc

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

cristalline à la teneur de 500 U/ml. Cet ajout permettrait aux professionnels habilités de poursuivre le suivi conjoint avec le médecin traitant de la personne diabétique. En raison de la concentrée élevée de cette insuline et des risques inhérents à son usage, il serait prudent de prévoir un accompagnement clinique plus étroit, au moins lors des premières utilisations.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant a soumis une analyse d'impact budgétaire réalisée à partir de données épidémiologiques et de données de facturation pour cibler le nombre de patients ayant besoin de plus de 200 unités d'insuline par jour pour maîtriser leur glycémie. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau suivant.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Proportion des patients diabétiques qui utilisent plus de 200 unités d'insuline par jour	■ %	2,8 %
Provenance des patients diabétiques	Insulines à action intermédiaire associées aux insulines à courte action (stylos et cartouches)	Insulines basales associées aux insulines prandiales (stylos, cartouches et fioles)
Nombre de patients à traiter (3 ans)	■, ■ et ■	1 024, 1 099 et 1 174
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché d'Entuzity ^{MC} KwikPen ^{MC} (3 ans)	■ %, ■ % et ■ %	20 %, 40 % et 60 %
Provenance des parts de marché	Insulines à action intermédiaire associées aux insulines à courte action (■)	Insulines basales associées aux insulines prandiales (proportionnellement)
FACTEURS INFLUENÇANT LES COÛTS DE TRAITEMENT		
Nombre d'unités quotidiennes utilisées	■	339
Ratio basal-prandial	■ % - ■ %	67 % - 33 %
Nombre moyen annuel d'ordonnances par personne	■	5,7
Coût des services professionnels du pharmacien	■ \$	8,97 \$ (stylos et cartouches) 10,12 \$ (fioles) ^a
Coût unitaire pour l'administration ^b Aiguille jetable Seringue (pour l'utilisation des fioles)	s.o.	0,34 \$ 0,03 \$

s.o. : Sans objet.

a Ce coût tient compte de celui lié à la mise en seringue pour une certaine proportion des fioles.

b Selon les statistiques de facturation de la RAMQ de 2018.

Selon le fabricant, des économies d'environ ■ \$ sont estimées sur le budget de la RAMQ, pour le traitement de ■ patients-années.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Les principales modifications apportées sont les suivantes :

- Proportion des patients diabétiques qui utilisent plus de 200 unités d'insuline par jour : Afin de l'estimer, le fabricant utilise une donnée de source américaine. Celle-ci étant jugée surestimée,

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

l'INESSS retient plutôt la proportion de 2,8 %, laquelle reflète le contexte canadien selon une étude de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (CADTH 2019).

- Parts de marché : Celles prévues par le fabricant ont été modifiées à la baisse, selon l'avis d'experts. Cela a pour effet de diminuer les économies anticipées.
- Comparateurs : Les insulines analogues à action prolongée, de même que celles à action rapide, ont été considérées dans l'analyse de l'INESSS. Puisqu'elles sont plus coûteuses qu'Entuzity^{MC} KwikPen^{MC}, leur inclusion entraîne des économies importantes. Également, pour celles inscrites sur les listes, les fioles des différentes insulines ont été ajoutées. Les insulines prémélangées sont quant à elles prises en compte dans l'analyse de sensibilité.
- Ratio basal-prandial : Les insulines basales et prandiales sont utilisées dans une proportion de 67 % et de 33 %, respectivement, selon l'avis d'experts.
- Nombre moyen annuel d'ordonnances par personne : Un nombre moyen de 5,7 ordonnances standardisées de 30 jours, tiré des données de facturations de la RAMQ de 2018, est utilisé. Cette modification à la baisse par rapport à l'analyse du fabricant entraîne une diminution des économies.
- Coût unitaire pour l'administration : Puisqu'il y a une diminution du nombre quotidien d'aiguilles avec Entuzity^{MC} KwikPen^{MC}, leur coût a été considéré dans l'analyse de l'INESSS. Cet ajout a pour effet d'augmenter les économies estimées.

Impacts budgétaires de l'inscription d'Entuzity^{MC} KwikPen^{MC} sur la Liste des médicaments (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	281 000 \$	603 108 \$	966 322 \$	1 850 430 \$
Nombre de personnes	205	439	704	1 348 ^b
IMPACT NET^c				
RAMQ	-301 500 \$	-638 644 \$	-1 010 560 \$	-1 950 704 \$
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles ^d			-1 378 814 \$
	Pour 3 ans, économies les plus élevées ^e			-2 049 434 \$

- a Les estimations ne prennent pas en compte le coût des services professionnels du pharmacien ni la marge bénéficiaire du grossiste.
- b Nombre de personnes-années.
- c Les estimations prennent en compte le coût moyen des services professionnels du pharmacien (liés à l'ordonnance et, dans une certaine proportion, à la mise en seringue), de la marge bénéficiaire du grossiste, des aiguilles et, le cas échéant, des seringues.
- d Les estimations sont réalisées en tenant compte de parts de marché plus faibles (15 %, 30 % et 40 %).
- e Les estimations sont réalisées en tenant compte des insulines prémélangées, qui représentent 7 % des ordonnances selon les statistiques de facturation de la RAMQ de 2018.

Ainsi, selon l'INESSS, l'inscription d'Entuzity^{MC} KwikPen^{MC} pourrait générer des économies d'environ 1,95 M\$ sur le budget de la RAMQ au cours des trois années suivant son inscription.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

L'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

- La valeur thérapeutique de l'insuline de zinc cristalline biosynthétique de séquence humaine a déjà été reconnue.

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

- À doses équivalentes, les teneurs d'insuline de 100 U/ml et de 500 U/ml ont le même effet sur la réduction de la glycémie. Cela est appuyé par les résultats d'une étude de pharmacocinétique et de pharmacodynamie.
- Entuzity^{MC} KwikPen^{MC} administré deux fois par jour est non inférieur à Entuzity^{MC} KwikPen^{MC} administré trois fois par jour, quant au contrôle glycémique.
- L'injection d'un plus petit volume, ainsi que la diminution du nombre quotidien d'injections peut contribuer à faciliter le traitement de cette maladie chez les patients qui ont besoin de plus de 200 unités par jour. De plus, une seule formulation d'insuline est nécessaire avec la teneur de 500 unités/ml, car sa durée d'action reflète une activité prandiale et basale. Par conséquent, cette insuline répond à un besoin de santé chez ces patients.
- L'ajout de l'insuline de zinc cristalline à la teneur de 500 U/ml au protocole médical et à l'ordonnance collective en vigueur pour l'ajustement de l'insuline permettrait aux professionnels habilités de poursuivre le suivi conjoint avec le médecin traitant de la personne diabétique.
- Entuzity^{MC} KwikPen^{MC} est jugé efficace, comparativement à l'administration concomitante d'une insuline basale et d'une insuline prandiale, pour la maîtrise de la glycémie des diabétiques ayant besoin de plus de 200 unités d'insuline par jour.
- L'inscription d'Entuzity^{MC} KwikPen^{MC} pourrait générer des économies d'environ 1,95 M \$ sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Canadian Agency for Drugs and Technologies of Health (CADTH).** Concentrated U-500 insulin regular for injection: pharmacology and prospective utilization. 2019: 35p.
- **De la Peña A, Riddle M, Morrow LA, et coll.** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of high-dose human regular U-500 insulin versus human regular U-100 insulin in healthy obese subjects. *Diabetes Care* 2011;34(12):2496-501.
- **Hood RC, Arakaki RF, Wysham C, et coll.** Two treatment approaches for human regular U-500 insulin in patients with type 2 diabetes not achieving adequate glycemic control on high-dose U-100 insulin therapy with or without oral agents: A randomized, titration-to-target clinical trial. *Endocr Pract* 2015;21(7):782-93.
- **Kabul S, Hood RC, Duan R, et coll.** Patient-reported outcomes in transition from high-dose U-100 insulin to human regular U-500 insulin in severely insulinresistant patients with type 2 diabetes: analysis of a randomized clinical trial. *Health Qual Life Outcomes* 2016;14(1):139-48.

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

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

PMS-FLUOXETINE^{MC} – Toutes indications

Avis transmis à la ministre en mars 2019

Marque de commerce : pms-Fluoxetine

Dénomination commune : Fluoxétine (chlorhydrate de)

Fabricant : Phmscience

Forme : Capsule

Teneurs : 40 mg et 60 mg

Inscription

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre d'inscrire les teneurs de 40 et 60 mg de pms-Fluoxetine^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de la dépression, de la boulimie et du trouble obsessionnel compulsif.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La fluoxétine est un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine; elle est indiquée pour le traitement de la dépression, de la boulimie et du trouble obsessionnel compulsif. Les capsules de pms-Fluoxetine^{MC} sont actuellement inscrites sur les listes des médicaments, aux teneurs de 10 et 20 mg. Le produit de référence canadien, Prozac^{MC}, est également inscrit sur les listes des médicaments, aux mêmes teneurs. Il s'agit de la première évaluation de pms-Fluoxetine^{MC}, aux teneurs de 40 et 60 mg par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique de la fluoxétine a déjà été reconnue par l'INESSS pour le traitement de la dépression, de la boulimie et du trouble obsessionnel compulsif.

L'appréciation de la valeur thérapeutique des teneurs de 40 et 60 mg repose sur une étude non publiée effectuée sur des sujets sains à jeun, qui visait à comparer la biodisponibilité d'une dose unique d'une capsule de 60 mg de pms-Fluoxetine^{MC} à celle de trois capsules de 20 mg du produit de référence. Puisque les deux formulations de 40 et de 60 mg de pms-Fluoxetine^{MC} sont proportionnelles entre elles, selon la politique « Bioéquivalence des formulations proportionnelles – Formes pharmaceutiques orales solides » de Santé Canada, une étude comparative de biodisponibilité n'est requise que pour une seule teneur, de préférence la plus forte. La teneur de 40 mg est donc dispensée de cette étude. Les normes de biodisponibilité ayant été satisfaites, la bioéquivalence entre une capsule de 60 mg de pms-Fluoxetine^{MC} et trois capsules de 20 mg de Prozac^{MC} a été reconnue. De plus, aucun effet indésirable n'a été répertorié chez les patients ayant complété cette étude.

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

Le fabricant soumet également une étude comparant le profil de dissolution *in vitro* d'une capsule de pms-Fluoxetine^{MC} 40 mg à celui d'une capsule de pms-Fluoxetine^{MC} 60 mg. Conformément aux critères établis par Santé Canada, les résultats obtenus montrent que le profil de dissolution d'une capsule de 40 mg de pms-Fluoxetine^{MC} est similaire à celui de la capsule de 60 mg de pms-Fluoxetine^{MC}.

La posologie recommandée de fluoxétine chez les adultes est de 20 à 60 mg par jour pour le traitement de la dépression et du trouble obsessionnel compulsif, et de 60 mg par jour pour le traitement de la boulimie. Puisqu'à l'heure actuelle, seules les teneurs de 10 et 20 mg sont inscrites sur les listes, les patients nécessitant des doses supérieures à 20 mg doivent prendre plus d'une capsule par jour. L'inscription des nouvelles teneurs de pms-Fluoxetine^{MC} sur les listes des médicaments réduirait le nombre quotidien total de capsules, ce qui pourrait en faciliter la prise chez certains patients.

En conclusion, l'INESSS est d'avis que les teneurs de 40 et 60 mg satisfont au critère de la valeur thérapeutique.

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

Le prix de vente garanti d'une capsule de 40 mg de pms-Fluoxetine^{MC} est de 0,66 \$. À raison d'une dose quotidienne de 40 mg, le coût de traitement mensuel est de 20 \$. Il est identique à celui de deux capsules de 20 mg de fluoxétine présentement aux listes. Pour une capsule de 60 mg de pms-Fluoxetine^{MC}, le prix de vente garanti est de 0,99 \$. À raison d'une dose par jour, le coût de traitement mensuel est de 30 \$. Il est identique à celui de trois capsules de 20 mg de fluoxétine.

Du point de vue pharmacoéconomique, pour une efficacité et une innocuité jugées comparables entre l'utilisation d'une capsule unique de 40 mg ou de 60 mg et celle d'une dose équivalente obtenue avec les capsules de 20 mg, il appert que les coûts de traitement respectifs sont identiques.

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)

L'inscription des nouvelles teneurs de 40 et 60 mg de pms-Fluoxetine^{MC} pourrait engendrer une perte de produit en cas de réduction de la dose en cours de traitement. La teneur de 10 mg offre une plus grande flexibilité lors d'un éventuel ajustement posologique.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant a soumis une analyse d'impact budgétaire réalisée à partir de données épidémiologiques et de données de facturation, pour cibler le nombre de patients ayant besoin d'une dose quotidienne de 40 mg ou de 60 mg. Les principales hypothèses sont que les parts de marché des nouvelles teneurs proviendraient uniquement des ordonnances de doses quotidiennes de deux ou trois capsules de 20 mg de fluoxétine, lesquelles sont estimées respectivement à ■ % et à ■ % de l'ensemble des ordonnances. Également, il est estimé que ■ de ces parts serait transférée aux capsules de 40 mg et 60 mg. En somme, leur ajout ■ pour la RAMQ.

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

Selon l'INESSS, les hypothèses émises par le fabricant concernant les parts de marché apparaissent sous-estimées. Mais en considérant les coûts de traitements identiques, il estime que l'impact budgétaire net serait nul sur le budget de la RAMQ.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

Il est recommandé à la ministre d'inscrire les nouvelles teneurs de pms-Fluoxetine^{MC} sur les listes des médicaments. Cet avis repose sur les éléments suivants :

- La valeur thérapeutique de la fluoxétine a déjà été reconnue.
- La teneur de 60 mg de pms-Fluoxetine^{MC} est jugée bioéquivalente à trois capsules de 20 mg du produit de référence canadien.
- Le profil de dissolution des deux nouvelles teneurs est similaire.
- La pertinence clinique des teneurs de 40 et 60 mg est reconnue puisqu'elles sont adaptées à la dose quotidienne recommandée de fluoxétine, qui varie de 20 à 60 mg.
- Les capsules de pms-Fluoxetine^{MC} 40 mg et 60 mg sont jugées efficaces.
- L'impact budgétaire net serait nul sur le budget de la RAMQ.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Santé Canada.** LIGNE DIRECTRICE sur la dispense de démonstration de bioéquivalence fondée sur le système de classification des produits biopharmaceutiques. Émis le 3 février 2014. 19 p. [En ligne. Page consultée le 17 janvier 2019]
https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-ld/bcs_guide_ld_scb-fra.pdf.
- **Santé Canada.** LIGNE DIRECTRICE sur la conduite et l'analyse des études de biodisponibilité comparatives. Entrée en vigueur le 1^{er} juillet 2018. 41 p. [En ligne. Page consultée le 17 janvier 2019]
<https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/bioavailability-bioequivalence/conduite-analyse-etudes.pdf>.
- **Santé Canada.** LIGNE DIRECTRICE sur les normes en matière d'études de biodisponibilité comparatives : Formes pharmaceutiques de médicaments à effets systémiques. Entrée en vigueur le 1^{er} juillet 2018. 17 p. [En ligne. Page consultée le 17 janvier 2019]
https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-ld/bio/normes-matiere-etudes-biodisponibilite-comparatives-formes.pdf.

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

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

VIZIMPRO^{MC} – Cancer du poumon non à petites cellules

Avis transmis à la ministre en mars 2019

Marque de commerce : Vizimpro

Dénomination commune : Dacomitinib

Fabricant : Pfizer

Forme : Comprimé

Teneurs : 15 mg, 30 mg et 45 mg

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre de ne pas inscrire Vizimpro^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) au stade localement avancé ou métastatique, car la valeur thérapeutique n'est pas reconnue.

À l'intention du public

Le dacomitinib (Vizimpro^{MC}) est un médicament commercialisé pour traiter le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) avancé ou qui s'est propagé à d'autres organes, et qui présente une anomalie génétique. Cette anomalie est une mutation du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR). Il s'agit d'un type de cancer peu fréquent et grave. Au moment du diagnostic, la maladie a souvent déjà atteint le cerveau, d'où l'importance d'avoir un traitement efficace pour cet organe. Sans traitement, les patients atteints de cette maladie vivent rarement plus de cinq ans. Malheureusement, à ce stade, il n'existe aucun traitement pour guérir ce type de cancer. Le dacomitinib, comme les autres traitements offerts tels que le géfitinib (Iressa^{MC}) et l'afatinib (Giotrif^{MC}), vise à ralentir la progression de la maladie et à améliorer le confort des patients.

L'INESSS a analysé une étude qui évalue l'efficacité et l'innocuité du dacomitinib chez les personnes atteintes d'un CPNPC au stade localement avancé ou métastatique et porteur d'une mutation activatrice de l'EGFR. Il juge que les résultats de cette étude sont trop incertains pour reconnaître que ce traitement est bénéfique. Le dacomitinib a plus d'effets indésirables que le géfitinib, ce qui a un effet négatif sur la qualité de vie. En conséquence, l'INESSS n'est pas en mesure de reconnaître la valeur thérapeutique du dacomitinib.

La valeur thérapeutique du dacomitinib n'étant pas reconnue, les quatre autres aspects prévus par la loi (justesse du prix, rapport entre le coût et l'efficacité du traitement, conséquences de l'inscription du médicament sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé et des services sociaux, ainsi que l'opportunité de l'inscription du médicament sur la liste au regard de l'objet du régime général) n'ont pas été évalués.

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

Évaluation

L'appréciation de la valeur thérapeutique a été effectuée par les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) en collaboration avec les membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), composé d'hématologues et oncologues médicaux, de radio-oncologues, de chirurgiens et de pharmaciens spécialisés en oncologie.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le dacomitinib est un inhibiteur sélectif et irréversible du récepteur de croissance épidermique humain (EGFR). L'activation de la tyrosine kinase de l'EGFR déclenche une cascade de signalisation intracellulaire qui a un effet sur la prolifération et la survie des cellules tumorales, ainsi que sur l'angiogenèse.

Santé Canada a émis un avis de conformité pour « le traitement de première intention des patients adultes atteints de cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC), localement avancé ou métastatique, non résécable, avec présence confirmée d'une mutation de type délétion dans l'exon 19 ou d'une mutation de substitution L858R dans l'exon 21 du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) ». Il s'agit de la première évaluation de Vizimpro^{MC} par l'INESSS, celle-ci ayant commencé avant l'octroi de l'avis de conformité, dans le cadre d'un processus d'évaluation simultanée avec Santé Canada et l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer du poumon est une maladie grave. Il représente le cancer le plus fréquemment diagnostiqué ainsi que la première cause de décès par cancer au Québec. En 2017, il est estimé qu'environ 8 700 nouveaux cas de cancer du poumon ont été diagnostiqués et que 6 700 personnes sont décédées des suites de cette maladie. Le CPNPC représente 80 à 85 % des cas de cancer du poumon et la majorité de ceux-ci sont détectés au stade localement avancé ou métastatique. À ce stade de la maladie, le taux de survie relative à cinq ans est de 1 à 10 % (Goldstraw 2016). Environ 15 % des patients atteints d'un CPNPC seraient porteurs d'une mutation de l'EGFR (EGFR+); la délétion de l'exon 19 (del19) et la mutation de substitution L858R comptent pour 90 % de celles-ci. Lors du diagnostic, 10 à 30 % des patients ont des métastases cérébrales et 25 à 40 % en développeront au cours de l'évolution de la maladie (Abdahall 2018, Lim 2014, Park 2016, Soria 2017). Au Québec, les principaux traitements offerts aux patients ayant un CPNPC EGFR+ en première intention sont le gécitinib et l'afatinib, deux inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) de l'EGFR de première et de deuxième génération, respectivement. L'osimertinib, un ITK de l'EGFR de troisième génération, a aussi été évalué par l'INESSS. La valeur thérapeutique a été reconnue et une recommandation d'inscription avec conditions a été transmise à la ministre ([INESSS 2018](#)); sa décision est en sursis. Un autre ITK de l'EGFR, l'erlotinib, est disponible, mais n'a pas été évalué par l'INESSS à cette intention.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude ARCHER 1050 (Wu 2017), complétée par des données de survie globale (Mok 2018), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

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

L'étude ARCHER 1050 est un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et sans insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du dacomitinib à celles du géfitinib. Il a été réalisé sur 452 adultes atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique, non préalablement traités et qui présentaient une del19 ou une mutation de substitution L858R du gène codant pour l'EGFR. Ces patients devaient présenter un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 ou 1 et ne devaient pas avoir de métastases cérébrales au moment de la répartition aléatoire. La stratification a été effectuée selon l'origine ethnique et le type de mutation activatrice de l'EGFR. Les sujets ont été répartis pour recevoir, par voie orale, le dacomitinib à la dose de 45 mg ou le géfitinib à 250 mg, administrés une fois par jour. Des ajustements de doses étaient prévus au protocole en cas de toxicité. Le traitement était poursuivi jusqu'à la progression de la maladie, le décès ou une toxicité inacceptable. Le *crossover* n'était pas permis.

L'objectif d'évaluation principal est la survie sans progression évaluée par un comité indépendant. Afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type I (alpha) de l'analyse statistique, le paramètre principal ainsi que les paramètres secondaires clés ont été testés selon l'approche hiérarchisée suivante : survie sans progression, réponse tumorale objective, puis survie globale. Les principaux résultats obtenus chez la population en intention de traiter sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats de l'étude ARCHER 1050 (Wu 2017, Mok 2018)

Paramètres d'efficacité	Dacomitinib (n = 227)	Géfitinib (n = 225)	RRI, différence (IC 95 %) ou valeur p
ANALYSE PRIMAIRE APRÈS UN SUIVI MÉDIAN DE 15,3 MOIS (DACOMITINIB) ET 12 MOIS (GÉFITINIB)			
Survie médiane sans progression ^a	14,7 mois	9,2 mois	0,59 (0,47 à 0,74) p < 0,0001
Survie sans progression moyenne restreinte à un horizon temporel de 33,1 mois ^{a,b}	16,9 mois	11,9 mois	5,0 mois (3,0 à 7,0) ^c p < 0,0001
Réponse tumorale objective ^{a,d}	75 %	72 %	p = 0,4234 ^e
Durée de la réponse ^{a,f}	14,8 mois	8,3 mois	0,40 (0,31 à 0,53) p < 0,0001
MISE À JOUR APRÈS UN SUIVI MÉDIAN DE 31,1 MOIS (DACOMITINIB) ET DE 31,4 MOIS (GÉFITINIB)			
Survie globale	34,1 mois	26,8 mois	0,760 (0,582 à 0,993) p = 0,0438 ^g
Survie globale moyenne restreinte à un horizon temporel de [] mois ^{b,h}	[] mois	[] mois	[] mois ([] à []) ^c p = []

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; RRI : Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*).

a Résultats évalués par le comité indépendant.

b L'analyse statistique de ce paramètre est exploratoire puisqu'il est ajouté *post hoc* au plan d'analyse statistique.

c Exprimée par la différence entre les deux groupes.

d Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle, déterminée selon les critères d'évaluation RECIST v1.1 (Eisenhauer 2009).

e Valeur p du test d'hypothèse log-rank non stratifiée.

f Parmi les patients ayant obtenu une réponse tumorale objective (dacomitinib n = 170, géfitinib n = 161).

g Analyse statistique exploratoire, car le seuil de significativité prédéfini pour la réponse tumorale objective n'a pas été atteint et l'analyse prévue des paramètres secondaires clés était hiérarchisée.

h Données non publiées.

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

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

- Bien qu'il s'agisse d'un essai de phase III à répartition aléatoire, cette étude est jugée de faible qualité méthodologique en raison de l'absence d'insu et d'un nombre élevé de déviations au protocole.
- Un biais de détection concernant les paramètres subjectifs, soit la progression, l'innocuité et la qualité de vie, ne peut être exclu compte tenu de l'absence d'insu. Un comité indépendant a évalué la progression, ce qui permet d'en uniformiser l'évaluation. Considérant que les deux traitements s'administrent par voie orale et qu'ils ont des effets indésirables similaires, une étude à double insu aurait pu être réalisée.
- Des déviations au protocole majeures ou critiques sont survenues chez 49 % des patients, dont 20 % concernent les critères d'inclusion et d'exclusion, ce qui est jugé important. Cela sème un doute sur la qualité de la réalisation de l'étude et la validité interne en est affectée.
- Bien que la survie globale soit préférée, l'objectif d'évaluation principal est jugé pertinent afin d'évaluer l'efficacité d'un traitement de première intention du CPNPC.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Les sujets à l'étude sont d'un âge médian de 62 ans, avec une légère majorité de femmes. La plupart des patients avaient un ECOG de 1 et un cancer au stade métastatique. Les patients avec des métastases au système nerveux central (SNC) au moment de la répartition aléatoire étaient exclus, ce qui ne représente pas la population à traiter. Les sujets sans métastase cérébrale pourraient avoir un meilleur pronostic. De plus, notons une proportion de patients asiatiques (76,5 %) plus importante que ce qui est estimé concernant la population à traiter au Québec. Ces deux derniers éléments influencent négativement la validité externe de l'étude.
- Le géfitinib est un comparateur adéquat. En effet, le géfitinib est actuellement l'option la plus souvent utilisée en première intention de traitement au Québec.

Selon cette étude, le dacomitinib pourrait prolonger la survie sans progression de 5,5 mois, comparativement au géfitinib, des patients atteints d'un CPNPC EGFR+ localement avancé ou métastatique. Cependant, en raison des nombreuses déviations au protocole et de la sélection de la population à l'étude, les résultats obtenus sont incertains. L'hypothèse de proportionnalité des risques est requise pour interpréter adéquatement la réduction du risque. Les courbes de Kaplan-Meier concernant la survie sans progression se croisent, ce qui contredit cette hypothèse. Le rapport des risques instantanés associés à ce paramètre est par conséquent difficilement interprétable. Une analyse *a posteriori* de la survie sans progression moyenne restreinte à un horizon temporel a été réalisée, car elle permet une meilleure évaluation de la différence de l'effet entre les deux groupes lorsque l'hypothèse de proportionnalité des risques n'est pas respectée. Le gain observé en faveur du dacomitinib (5,0 mois) est assez concordant avec celui observé pour l'analyse primaire. Selon une analyse exploratoire, l'ampleur de l'effet du dacomitinib sur la survie sans progression a été globalement homogène dans tous les sous-groupes, à l'exception des sujets non asiatiques, chez qui elle pourrait être moindre, et ce, malgré le fait que cette population était sous-représentée. Les résultats portant sur l'ethnicité soulèvent une préoccupation particulière, étant donné la proportion importante de patients traités au Québec, d'origine caucasienne. La durée de la réponse semble plus longue dans le groupe dacomitinib que dans le groupe géfitinib, et ce, malgré une réponse tumorale objective similaire. En raison d'une maturité des données d'environ 25 % au moment de l'analyse principale, la médiane de la survie globale n'est pas atteinte dans les deux groupes de traitement.

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

En ce qui a trait à l'innocuité, les effets indésirables de tous grades qui ont été rapportés, avec une plus grande incidence pour le dacomitinib, sont la diarrhée (87 %), la paronychie (62 %), la dermatite acnéiforme (49 %) et la stomatite (44 %). Pour le géfitinib, il s'agit de la diarrhée (56 %) et de l'augmentation des ALT/AST (39 %/36 %). Les principaux effets indésirables de grades 3 ou plus chez les patients sous dacomitinib, comparativement au géfitinib, sont la dermatite acnéiforme (14 % contre 0 %), la diarrhée (8 % contre 1 %) et l'augmentation des ALT (1 % contre 8 %). Les effets indésirables graves sont survenus chez 27 % des patients du groupe dacomitinib, comparativement à 22 % des patients du groupe géfitinib, alors que ceux pouvant être associés au traitement sont présents chez 9 % des patients comparativement à 4 %, respectivement. Une réduction de dose a été nécessaire pour 66 % des patients dans le groupe dacomitinib, comparativement à 8 % pour le géfitinib. Cependant, les abandons de traitement en raison des effets indésirables sont de 10 % ou moins dans les deux groupes. En conclusion, le profil d'innocuité du dacomitinib est considéré comme défavorable par rapport à celui du géfitinib.

Les données de qualité de vie sont issues des questionnaires *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of life Questionnaire Core 30 items* (EORTC QLQ-C30), *Supplementary Lung Cancer Module* (QLQ-LC13) et *EuroQoL Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire* (EQ-5D), qui sont des outils reconnus et validés. Les patients répondaient à ces questionnaires chaque semaine pendant trois semaines, puis mensuellement. Le taux de réponse aux questionnaires a atteint 90 %. Pour le EORTC QLQ-30 et QLQ-LC13, une différence de 10 points ou plus par rapport à la valeur de base est considérée comme cliniquement significative. La diminution des douleurs thoraciques, l'augmentation de la diarrhée et des douleurs buccales dans le groupe dacomitinib ainsi que la diminution de la toux dans les deux groupes sont considérées comme cliniquement significatives. Le délai d'aggravation des symptômes était similaire dans les deux groupes. Cela pourrait s'expliquer par une réponse tumorale objective similaire dans les deux groupes de traitement. L'augmentation des symptômes liés au traitement par le dacomitinib, soit la diarrhée et les douleurs buccales, est statistiquement significative. La qualité de vie globale est statistiquement en faveur du géfitinib; toutefois, cette différence n'est pas cliniquement significative. Selon les experts, les effets indésirables du dacomitinib influencent négativement la qualité de vie. Rappelons que le devis ouvert a pu influencer, en faveur du dacomitinib, l'évaluation des paramètres subjectifs, telle la qualité de vie. Dans l'ensemble, les experts reconnaissent une qualité de vie qui pourrait être inférieure pour les patients traités par le dacomitinib.

Les données de survie globale plus matures de l'étude ARCHER 1050 ont fait l'objet d'une autre publication (Mok 2018). L'analyse de survie globale devait être réalisée après 201 décès. En raison de l'analyse hiérarchisée, la survie globale est considérée comme exploratoire. De plus, les courbes de Kaplan-Meier se croisent à deux moments, ce qui rend l'hypothèse de proportionnalité des risques non respectée. La différence observée entre les deux groupes concernant la survie globale moyenne restreinte à un horizon temporel [REDACTED] statistiquement significative. En raison de ces limites, l'INESSS ne reconnaît pas de gain de survie globale. Aucune donnée supplémentaire concernant la survie sans progression, l'innocuité ou la qualité de vie n'est présentée.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de cliniciens. Les éléments mentionnés proviennent des cliniciens que l'INESSS a consultés.

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

Pour les patients ayant un CPNPC EGFR+, les ITK actuellement remboursés en traitement de première intention sont le géfitinib et l’afatinib. Une progression tumorale survient généralement après une période médiane de 9 à 13 mois, en raison de l’apparition d’une résistance secondaire à ces ITK (Sullivan 2016, Sun 2017). L’efficacité différentielle du dacomitinib, en comparaison de celle du géfitinib, est incertaine en raison des limites méthodologiques et de l’exclusion des patients ayant des métastases cérébrales dans l’étude évaluée. Les effets indésirables sont plus fréquents avec le dacomitinib et nécessitent souvent une diminution de dose en comparaison des autres ITK utilisés à ce stade de la maladie. De plus, la toxicité du dacomitinib semble affecter la qualité de vie des patients. Par ailleurs, les cliniciens consultés considèrent que l’osimertinib, un ITK de troisième génération, répond mieux au besoin de santé que le dacomitinib puisqu’il pénètre bien au niveau du SNC, a une activité démontrée en présence de la mutation T790M et que son profil d’innocuité est considéré comme acceptable.

Perspective du patient

Pendant l’évaluation du dacomitinib, l’INESSS n’a reçu aucune lettre de patients ou de groupes de patients.

Besoin de santé

Il y a dans cette population un besoin de santé non comblé afin de retarder la progression de la maladie et de prolonger la survie. Les nouveaux traitements devraient idéalement permettre d’obtenir une réponse durable, de diminuer l’apparition d’une mutation de résistance, d’avoir une bonne pénétration au niveau du SNC et d’avoir un profil d’effets indésirables qui n’affecte pas la qualité de vie. Par son mécanisme d’action, le dacomitinib n’a pas d’activité démontrée en présence de la mutation T790M. De plus, son effet sur les métastases cérébrales reste incertain et son profil d’innocuité est défavorable. C’est pourquoi les données évaluées ne permettent pas d’établir qu’il pourrait combler ce besoin.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d’avis que la valeur thérapeutique de Vizimpro^{MC} n’est pas reconnue pour le traitement de première intention du CPNPC EGFR+ au stade localement avancé ou métastatique.

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

Motifs de la position unanime

- Les limites méthodologiques de l’étude ARCHER 1050, notamment les nombreuses déviations majeures ou critiques au protocole, affectent de façon importante la validité interne et rendent incertain le résultat concernant le gain de survie sans progression.
- L’exclusion des patients ayant des métastases au SNC, situation clinique fréquemment rencontrée, empêche d’évaluer l’efficacité du dacomitinib dans cette population ayant un pronostic défavorable.
- Les résultats de la survie globale sont exploratoires et incertains en raison de l’analyse statistique hiérarchisée et de la violation de l’hypothèse de proportionnalité des risques

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

pour les courbes de Kaplan-Meier.

- Ce médicament présente un profil d'innocuité défavorable en comparaison du géfitinib, ce qui se reflète sur la qualité de vie. Des réductions de dose sont souvent nécessaires pour en améliorer la tolérance.
- Bien qu'il existe un besoin de santé chez les patients atteints du CPNPC EGFR+ localement avancé ou métastatique, en raison du pronostic sombre, les données évaluées ne permettent pas de reconnaître que le dacomitinib comblerait ce besoin.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Abdallah SM, Wong A.** Brain metastases in non-small-cell lung cancer: are tyrosine kinase inhibitors and checkpoint inhibitors now viable options? *Curr Oncol* 2018;25(Suppl 1):S103-14.
- **Comité directeur des statistiques sur le cancer de la Société canadienne du cancer.** Statistiques canadiennes sur le cancer 2017. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer, 2017.
- **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et coll.** New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;228-47.
- **Food and drug administration.** Multi-discipline review Vizimpro^{MC}. FDA; 2018. Disponible à : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/211288Orig1s000MultidisciplineR.pdf
- **Goldstraw P, Chansky K, Crowley J et coll.** The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (Eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11(1):39-51.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Tagrisso^{MC} – Cancer du poumon non à petites cellules. Québec. QC : INESSS; 2018. Disponible à : https://www.INESSS.gc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Decembre_2018/Tagrisso_2018_11.pdf
- **Lim SH, Lee JY, Sun JM, et coll.** Comparison of clinical outcomes following gefitinib and erlotinib treatment in non-small-cell lung cancer patients harboring an epidermal growth factor receptor mutation in either exon 19 or 21. *J Thor Oncol* 2014;9(4):506-11.
- **Mok TS, Cheng Y, Zhou X, et coll.** Improvement in overall survival in a randomized study that compared dacomitinib with gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer and EGFR-activating mutations. *J Clin Oncol* 2018;36:2244-50.
- **Park K, Tan EH, O'Byrne K, et coll.** Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17(5):577-89.
- **Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et coll.** Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;11;378(2):113-25.
- **Sullivan I, Planchard D.** Osimertinib in the treatment of patients with epidermal growth factor receptor T790M mutation-positive metastatic non-small cell lung cancer: clinical trial evidence and experience. *Ther Adv Respir Dis* 2016;10(6):549-65.
- **Sun JM et Park K.** Can we define the optimal sequence of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for the treatment of epidermal growth factor receptor-mutant non-small cell lung cancer? *Curr Opin Oncol* 2017;29(2):89-96.
- **Wu YL, Cheng Y, Zhou X, et coll.** Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1454-66.

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

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

XTANDI^{MC} – Cancer de la prostate

Avis transmis à la ministre en mars 2019

Marque de commerce : Xtandi

Dénomination commune : Enzalutamide

Fabricant : Astellas

Forme : Capsule

Teneur : 40 mg

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre d'ajouter une indication reconnue à Xtandi^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement du cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration (CPRCnm), si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique.

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ pour le traitement du cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration, chez les personnes :
 - exposées à un risque élevé de développer des métastases à distance malgré un traitement de privation androgénique. Le risque élevé est défini par un temps de doublement de l'antigène prostatique spécifique inférieur ou égal à 10 mois;
 - et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie.

À l'intention du public

L'enzalutamide (Xtandi^{MC}) est un médicament utilisé pour traiter le cancer de la prostate lorsque le traitement hormonal n'est plus efficace, mais que le patient n'a pas encore de métastases. À ce stade de la maladie, les patients vivent habituellement moins de cinq ans en l'absence de traitement et il n'existe aucun traitement pour guérir ce type de cancer. Actuellement, les patients ne reçoivent généralement pas de traitement anticancéreux; ils continuent leur traitement hormonal et ils sont suivis par leur médecin qui vérifie périodiquement que des métastases ne sont pas apparues. Lorsque

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

des métastases sont détectées, les patients peuvent être traités à l'abiratéron (Zytiga^{MC}) ou l'enzalutamide, ou encore par chimiothérapie.

L'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité de l'enzalutamide repose sur une étude de bonne qualité. Les résultats de cette étude montrent qu'il retarde l'apparition des métastases de près de deux ans par rapport à un placebo. Par contre, on ne sait pas si ce médicament prolonge la vie des patients, mais il ne semble pas détériorer leur qualité de vie par rapport au placebo.

Le coût de traitement à l'enzalutamide, en ajout au traitement hormonal, est élevé. Le rapport entre son coût et son efficacité (les effets sur la durée de vie et la qualité de vie) est aussi élevé lorsqu'il est comparé au traitement hormonal seul. Par ailleurs, l'INESSS estime qu'au cours des 3 prochaines années, l'enzalutamide entraînerait des dépenses additionnelles d'environ 22 millions de dollars sur le budget de la RAMQ.

Bien que cette maladie ne puisse pas être guérie à ce stade, l'INESSS est conscient de l'importance, pour les patients et leurs proches, de retarder la progression de la maladie et de conserver une bonne qualité de vie le plus longtemps possible. Dans un contexte de ressources limitées, il doit formuler des recommandations pour que ces ressources soient investies de façon responsable, afin de permettre d'aider le plus grand nombre possible de personnes dans l'ensemble du système de santé. Dans ce cas, l'INESSS recommande à la ministre d'uniquement rembourser l'enzalutamide à la condition que son utilisation soit encadrée par une indication reconnue pour le paiement et que le fabricant contribue à réduire le fardeau économique pour le système de santé.

Évaluation

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

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'enzalutamide est un inhibiteur des récepteurs des androgènes, qui agit sur plusieurs étapes de la voie de signalisation de ces récepteurs, ce qui entraîne la diminution de la croissance cellulaire tumorale et l'apoptose. Il est administré par voie orale et est notamment indiqué « pour le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (CPRCnm) ». Il s'agit de la première évaluation de Xtandi^{MC} pour cette indication, laquelle a commencé avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada.

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

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer de la prostate est une maladie fréquente et grave. De fait, il représente le type de cancer le plus fréquemment diagnostiqué ainsi que la troisième cause de décès par cancer chez les hommes au Québec. La Société canadienne du cancer estime qu'en 2017, 4 800 nouveaux cas ont été diagnostiqués au Québec et que 880 personnes sont décédées des suites de cette maladie.

La majorité des cancers de la prostate sont diagnostiqués à un stade relativement précoce et ils sont efficacement traités par chirurgie ou radiothérapie. Malgré ces traitements, environ 20 à 30 % des patients auront une récurrence, laquelle se présente sous la forme d'une progression biochimique caractérisée par l'élévation du taux sérique d'antigène prostatique spécifique (APS); elle peut être accompagnée ou non d'une aggravation des symptômes ou d'une progression de la tumeur (Crona 2017, Huang 2018). À ce stade, le traitement consiste dans la privation androgénique par castration chirurgicale ou administration d'agonistes ou d'antagonistes de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LHRH). Chez la plupart des patients, le cancer va initialement répondre au blocage androgénique. Une récurrence de la maladie surviendra toutefois inexorablement dans les 18 à 36 mois environ, malgré une castration efficace (Crona 2017, Huang 2018). Le cancer est dès lors désigné comme résistant à la castration et considéré comme incurable. Les patients qui n'ont pas de signe visible de métastases selon les méthodes d'imagerie conventionnelles, mais qui ont une augmentation rapide de leurs marqueurs biologiques, en particulier de la concentration de l'APS, présentent un risque élevé d'évolution vers une maladie métastatique au cours des deux années suivantes (Terada 2017). Actuellement, l'ajout d'un antiandrogène de première génération (bicalutamide ou nilutamide) à la thérapie de privation androgénique (TPA) peut être offert aux patients atteints d'un CPRCnm.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude PROSPER (Hussain 2018), complétée par des données de qualité de vie (Attard 2018), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude PROSPER est un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'enzalutamide à celles d'un placebo, tous deux en association avec une TPA. Elle inclut 1 401 hommes atteints d'un CPRCnm et exposés à un risque élevé de développer des métastases. Un risque élevé est défini par un temps de doublement de la concentration de l'APS inférieur ou égal à 10 mois. Les sujets devaient présenter un statut fonctionnel selon l'ECOG de 0 ou 1. La répartition aléatoire a été effectuée selon un ratio 2:1 et par stratification selon le temps de doublement de l'APS et l'usage d'agents ciblant le remodelage osseux. L'enzalutamide, ou le placebo, était administré par voie orale à raison d'une dose quotidienne de 160 mg jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, leur administration pouvait être interrompue ou la dose pouvait être réduite.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie sans métastase, évaluée par un comité indépendant. L'analyse de ce paramètre a été réalisée après la survenue de 447 événements témoignant de l'apparition de métastases ou du décès. Le plan statistique permettait de contrôler l'inflation du risque alpha pour le paramètre principal et les paramètres secondaires clés (délai avant la progression selon

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

l'APS, délai avant l'instauration d'une thérapie antinéoplasique et survie globale). Les principaux résultats, obtenus dans la population en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude PROSPER (Hussain 2018)

Paramètre d'efficacité ^a	Enzalutamide (n = 933)	Placebo (n = 468)	RRI (IC95 %) et valeur p
Survie médiane sans métastase ^b selon le comité indépendant	36,6 mois ^c	14,7 mois	0,29 (0,24 à 0,35) p < 0,001
Délai médian avant la progression selon l'APS ^d	37,2 mois ^c	3,9 mois	0,07 (0,05 à 0,08) p < 0,001
Délai médian avant l'instauration d'une thérapie antinéoplasique	39,6 mois ^c	17,7 mois	0,21 (0,17 à 0,26) p < 0,001
Survie médiane globale	Non atteinte	Non atteinte	0,80 (0,58 à 1,09) p = 0,15
Réponse selon l'APS ^e	76 %	2 %	s.o.

APS : Antigène prostatique spécifique; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; RRI : Rapport des risques instantanés; s.o. : Sans objet.

a Analyse principale de la survie sans métastase, réalisée après un suivi médian de 18,5 mois dans le groupe enzalutamide et de 15,1 mois dans le groupe placebo.

b Déterminée selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) version 1.1 (Eisenhauer 2009).

c La médiane a été estimée à partir d'un très faible nombre d'événements.

d Définie par une augmentation du taux d'APS selon les critères d'évaluation *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2* (PCWG2) (Scher 2008).

e Pourcentage de patients présentant une diminution du taux d'APS d'au moins 50 % par rapport à la valeur initiale.

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

- Cette étude est d'un niveau de preuve élevé et elle est jugée de bonne qualité méthodologique.
- Les risques de biais de sélection, de performance, de détection et d'attrition sont considérés comme faibles : l'étude comporte un nombre suffisant de sujets, l'insu semble avoir été bien préservé, la répartition aléatoire a été réalisée adéquatement, les caractéristiques des patients sont bien réparties entre les groupes, une stratification a été effectuée selon des éléments jugés pertinents, très peu de sujets ont été perdus de vue au suivi et peu de déviations majeures au protocole ont été relevées. De plus, le plan statistique est adéquat.
- Le paramètre d'évaluation principal est jugé approprié dans le contexte d'une maladie non métastatique.

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

- Le placebo est un comparateur jugé acceptable en l'absence de traitement standard à ce stade de la maladie.
- Les caractéristiques initiales des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci étaient d'un âge médian de 74 ans et présentaient un statut de performance selon l'ECOG de 0 (81 %) ou 1 (19 %). Environ 11 % des patients avaient été traités par un agent ciblant le remodelage osseux avant ou pendant l'étude. Le temps médian écoulé entre le diagnostic et la répartition aléatoire était de 7,4 ans. Le temps de doublement de la concentration d'APS a été inférieur ou égal à 6 mois chez la majorité des patients (77 %) et le taux médian de l'APS se situait entre 10 et 11 ng/ml.

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

- Bien que la population étudiée semble un peu plus âgée que celle rencontrée en pratique clinique, les cliniciens consultés estiment qu'elle correspond globalement à celle qui serait traitée au Québec à ce stade de la maladie.

Les résultats de l'analyse principale démontrent que l'enzalutamide prolonge de près de deux ans la survie sans métastase des hommes atteints d'un CPRCnm, comparativement à un placebo. L'ampleur de ce gain est jugée importante, mais elle est difficile à estimer avec précision puisque la médiane dans le groupe enzalutamide est basée sur un faible nombre d'événements. Par contre, une nette séparation des courbes de survie sans métastase est constatée tout au long du suivi et la diminution de 71 % du risque de progression ou de décès est jugée substantielle. Le bénéfice sur la survie sans métastase est par ailleurs corroboré par l'évaluation des investigateurs et il est également observé dans tous les sous-groupes prédéfinis, ce qui renforce la portée des conclusions. De plus, les résultats obtenus quant aux délais avant la progression selon l'APS et avant l'instauration d'une thérapie antinéoplasique confortent ceux de la survie sans métastase. En ce qui concerne la survie globale, aucune différence entre les groupes n'a été observée lors de cette analyse. Le pourcentage de patients en vie est élevé et semblable entre les groupes (89 % contre 87 %). Des données à plus long terme sont nécessaires pour bien évaluer ce paramètre.

Quant à l'innocuité, des effets indésirables de grade 3 ou plus sont survenus chez 31 % des patients traités à l'enzalutamide, comparativement à 23 % chez ceux ayant reçu le placebo. Les principaux avec l'enzalutamide sont l'hypertension (5 % contre 2 %), les événements cardiovasculaires majeurs (4 % contre 2 %) et la fatigue (3 % contre 1 %). La fréquence des abandons en raison des effets indésirables est relativement semblable dans les deux groupes (10,3 % contre 7,5 %), tandis que le pourcentage de patients pour qui une réduction de dose (10,1 % contre 2,8 %) ou un arrêt temporaire du traitement (15,4 % contre 8,6 %) a été requis est un peu plus élevé dans le groupe enzalutamide. L'INESSS considère que l'enzalutamide est un traitement bien toléré. Les effets indésirables qu'il provoque sont connus et peuvent être pris en charge.

Des analyses de la qualité de vie et de la douleur, réalisées sur la population en intention de traiter de l'étude PROSPER, ont été appréciées (Attard). Les questionnaires utilisés, soit le *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate* (FACT-P) et le *Brief Pain Inventory – Short Form* (BPI-SF), sont des outils validés. Notons qu'environ 95 % des sujets évaluable ont répondu aux questionnaires jusqu'à la semaine 97. Il ressort notamment de ces analyses une absence de différence statistiquement et cliniquement significative quant à la variation moyenne du score total FACT-P dans le temps, par rapport aux valeurs initiales, dans les deux groupes. De plus, aucune différence cliniquement significative concernant la qualité de vie et la douleur entre les groupes n'a été mise en évidence. L'INESSS est d'avis que, comparé à un placebo, l'enzalutamide ne semble pas avoir d'effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients. À ce stade de la maladie, les patients ont généralement une bonne qualité de vie et elle semble se maintenir avec l'enzalutamide.

Perspective du clinicien

Aucune lettre de cliniciens n'a été reçue au cours de l'évaluation. Les éléments mentionnés proviennent de l'opinion de ceux que l'INESSS a consultés.

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

Contrairement au CPRC métastatique, les options thérapeutiques sont limitées pour le traitement des patients atteints d'un CPRCnm. Actuellement, il n'existe pas de traitement standard à ce stade de la maladie. Des antiandrogènes de première génération peuvent être administrés, mais leur efficacité est très limitée. Ainsi, en l'absence de métastase détectée par imagerie conventionnelle (tomodensitométrie, imagerie par résonnance magnétique, scintigraphie osseuse), les patients résistants à la castration font généralement l'objet d'une surveillance active. Les cliniciens reconnaissent que l'attente de la détection de métastases pour recevoir d'autres traitements suscite une grande inquiétude chez les patients. Les résultats de l'étude PROSPER démontrent que traiter les patients plus précocement permet de retarder significativement la survenue de métastases. Cet élément est d'une grande importance clinique puisque l'apparition de métastases entraîne souvent de la douleur et une détérioration de la qualité de vie. Aussi un traitement au stade non métastatique procure-t-il des bénéfices appréciables par rapport à un traitement administré au stade métastatique. Par contre, on ne sait pas pour l'instant si ce traitement pourra allonger la vie des patients.

Les cliniciens mentionnent l'arrivée récente de l'apalutamide, autre inhibiteur des récepteurs des androgènes de seconde génération. Malgré l'absence d'étude comparative entre l'apalutamide et l'enzalutamide, les résultats de leur étude respective suggèrent une efficacité et une innocuité similaires.

Dans l'essai PROSPER, lorsque des métastases étaient détectées, les patients pouvaient recevoir une thérapie subséquente, majoritairement l'abiratérone. Cependant, il n'y a pas de données concernant l'efficacité et l'innocuité de l'abiratérone pour le traitement des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique qui ont reçu un antiandrogène de deuxième génération à un stade non métastatique. Par ailleurs, certaines études tendent à montrer que l'efficacité de ces deux molécules est fortement limitée lorsqu'elles sont administrées l'une à la suite de l'autre, en raison d'une résistance croisée. Par conséquent, l'abiratérone ne devrait pas être administrée après l'échec d'un antiandrogène de deuxième génération.

Les cliniciens soulignent qu'il est probable que plusieurs patients dont le cancer est résistant à la castration présentent d'emblée des micrométastases, mais que les méthodes d'imagerie conventionnelles ne peuvent les détecter. Ainsi, avec l'évolution des méthodes d'imagerie, on s'attend à ce qu'il y ait moins de diagnostics de CPRCnm. Par conséquent, l'utilisation des antiandrogènes de deuxième génération à ce stade de la maladie sera probablement moindre dans les années à venir.

Perspective du patient

L'INESSS a reçu des lettres de patients ainsi qu'une lettre de l'association québécoise PROCURE au cours de l'évaluation de l'enzalutamide. Les éléments mentionnés proviennent de cette correspondance.

Même en l'absence de métastase décelable, le CPRC est une maladie incurable et les patients atteints sont confrontés à un sombre pronostic à moyen ou à long terme, leur espérance de vie étant généralement estimée à moins de cinq ans. À cet égard, bien qu'ils ne ressentent généralement pas encore de symptômes physiques liés à leur maladie, les patients font état des effets psychologiques qui lui sont attribuables, tels que l'anxiété, la dépression, la perte d'estime de soi, les incertitudes quant à l'avenir et la peur que leur condition évolue vers une maladie métastatique. S'ajoutent à cela les effets physiques liés aux traitements et interventions chirurgicales qu'ils ont subis, dont l'épuisement, les

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

troubles intestinaux, l'incontinence urinaire, la dysfonction érectile ainsi que les effets indésirables liés à l'hormonothérapie, y compris les changements des caractères masculins, les bouffées de chaleur et la perte de libido. Ils mentionnent tous que ces symptômes sont difficiles à accepter et qu'ils aimeraient qu'ils soient contrôlés, car ils peuvent nuire à leur capacité à remplir leurs obligations familiales ainsi qu'à accomplir leurs activités quotidiennes. De plus, les patients ainsi que leurs partenaires doivent souvent faire le deuil des relations intimes, ce qui affecte également leur qualité de vie. L'accès à une thérapie permettant de diminuer le taux d'APS ou de le stabiliser pendant une longue période tout en retardant substantiellement l'apparition des métastases et en préservant la qualité de vie est très important pour ces patients. L'enzalutamide répond donc au besoin thérapeutique ressenti.

Besoin de santé

Les patients atteints d'un cancer de la prostate non métastatique dont le taux d'APS s'élève rapidement malgré une TPA ont peu d'options thérapeutiques. Seul un traitement par antiandrogène de première génération tel que le bicalutamide peut leur être offert. Ce type de traitement a toutefois une efficacité limitée et la maladie de tous les patients évoluera vers un stade métastatique. L'enzalutamide représenterait donc une nouvelle option de traitement pour ceux chez qui le risque de développer des métastases est élevé. L'INESSS juge que les bénéfices cliniques observés sur la survie sans métastase répondent à un besoin de santé chez ces patients.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'enzalutamide est démontrée pour le traitement du CPRCnm chez les patients présentant un risque élevé de développer des métastases.

Motifs de la position unanime

- L'enzalutamide améliore de façon cliniquement importante la survie sans métastase des patients, par rapport au placebo.
- Des données à plus long terme sont nécessaires pour évaluer l'effet de l'enzalutamide sur la survie globale des patients.
- L'enzalutamide est bien toléré. Les effets indésirables qu'il provoque peuvent être pris en charge adéquatement.
- Il ne semble pas altérer la qualité de vie des patients.
- L'enzalutamide représente un nouveau traitement à un stade de la maladie où aucune thérapie avérée efficace n'est inscrite. Il pourrait répondre à un besoin clinique chez les patients présentant un risque élevé d'évolution de la maladie vers un stade métastatique.

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

Le prix de vente garanti d'une capsule de 40 mg d'enzalutamide est de 28,35 \$. Son coût mensuel de traitement, à la dose quotidienne recommandée de 160 mg, est de 3 401 \$. Ce coût s'ajoute à celui d'une TPA.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental de l'enzalutamide en ajout à une

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

TPA, comparativement à une TPA employée seule, pour le traitement des patients atteints d'un CPRCnm chez qui le risque de développer des métastases est élevé. Cette analyse :

- se base sur un modèle de Markov à trois états de santé, soit la survie sans métastase, la survie avec métastases et le décès. Notons que l'état de progression de la maladie est segmenté en trois sous-états selon l'intention de traitement;
- porte sur un horizon temporel de 10 ans, représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité des patients;
- s'appuie sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude PROSPER. Les données de survie sans métastase sont extrapolées à l'aide de fonctions spline (*spline model*). Les probabilités de passer d'un sous-état à l'autre au stade avec métastases sont dérivées de la durée médiane de traitement des thérapies subséquentes. Finalement, les probabilités de décès ont été estimées à l'aide d'une approche paramétrique s'appuyant sur des données de survie globale, selon la présence ou non de métastases;
- inclut des valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie obtenues au questionnaire *EuroQol Group 5-dimensional 5-levels* (EQ-5D-5L), tirées de l'étude PROSPER. Une mise en correspondance (*mapping*) avec l'EQ-5D-3L selon un algorithme d'attribution des scores spécifique au Royaume-Uni a été effectuée. Les valeurs d'utilité associées à la deuxième et à la troisième intention de traitement dans l'état de survie avec métastases proviennent des études PREVAIL (Medivation 2013) et AFFIRM (Fizazi 2014). Les décréments d'utilité associés aux effets indésirables sont documentés par différents articles scientifiques;
- est réalisée selon une perspective d'un système public de soins de santé et de services sociaux dans laquelle sont considérés les coûts des médicaments et de leur administration, du suivi médical, de la prise en charge des effets indésirables, des procédures et des tests, des traitements subséquents, ainsi que ceux des soins de fin de vie. Une perspective sociétale est également considérée, dans laquelle s'ajoutent notamment les pertes de productivité des proches aidants.

Sur la base de cette analyse probabiliste, le ratio coût-utilité incrémental moyen de l'ajout de l'enzalutamide à une TPA s'établit à ■■■ \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné), comparativement à la TPA. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 \$/QALY gagné et 100 000 \$/QALY gagné est de ■■■ % et ■■■ %, respectivement. D'après une analyse déterministe, le ratio coût-utilité incrémental est de ■■■ \$/QALY gagné. Selon les analyses de sensibilité correspondantes, le résultat pourrait être minimalement de ■■■ \$/QALY gagné, ou pourrait établir que l'enzalutamide est une option ■■■■.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Il a toutefois relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du ratio coût-utilité incrémental et a apporté notamment les modifications suivantes :

- **Survie globale :** Le fabricant suppose que l'usage de l'enzalutamide générera un gain moyen de survie globale non actualisé de ■■■ mois. L'INESSS est d'avis que les données actuelles ne sont pas suffisamment matures pour confirmer la présence d'un tel bénéfice. Par conséquent, une modification a été apportée au modèle afin de retirer cet avantage. Malgré celle-ci, un gain demeure en raison de la structure du modèle, alors que le gain de survie globale ne peut être totalement retiré sans réduire le gain de survie sans récidence. Comme l'INESSS a voulu préserver ce dernier, il en découle que le ratio généré est sous-estimé. Étant donné l'importance du gain de

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

survie sans métastase, un avantage de survie globale a néanmoins été exploré en analyse de sensibilité; il repose sur les extrapolations effectuées par le fabricant.

- Traitements subséquents : Il est supposé que l'abiratérone ou l'enzalutamide pourrait être administré à un stade métastatique suivant l'usage de l'enzalutamide. Toutefois, aucune donnée ne tend à démontrer qu'il soit bénéfique d'administrer l'un ou l'autre de ces médicaments après l'enzalutamide au stade non métastatique. C'est pourquoi le coût de ces traitements subséquents dans le groupe recevant l'enzalutamide n'a pas été considéré. Toutefois, leur effet présumé sur la survie globale n'a pu être retiré, ce qui constitue une limite.
- Observance au traitement : Le fabricant a supposé que, jusqu'à la progression de la maladie, l'observance à l'enzalutamide serait de 100 %. L'INESSS a considéré quant à lui qu'elle serait d'environ 93 %, selon les données du rapport d'étude clinique de PROSPER.
- Coût du docetaxel : Ce médicament peut être administré comme traitement subséquent. Son coût a été réduit de façon importante afin de refléter le prix des contrats des regroupements d'achats d'établissements de santé.
- Durée de traitement : Le fabricant a calculé le coût de traitement des options thérapeutiques à l'aide de la survie sans métastase. L'INESSS a plutôt utilisé les courbes du temps jusqu'à l'abandon (*time-to-discontinuation*), afin de considérer la durée réelle du traitement dans l'étude.

Une limite importante à l'analyse a de plus été relevée quant aux traitements subséquents. Dans un premier temps, la probabilité d'abandon des traitements utilisée afin de simuler le passage d'un sous-état de progression à l'autre est dérivée de la durée médiane de chacun des traitements subséquents et d'une fonction exponentielle. Il en découle que ces probabilités sont constantes pour chacun des cycles, ce qui n'est pas démontré. De plus, l'utilisation de la durée médiane de traitement peut généralement sous-estimer la durée réelle passée dans chacun des sous-états, puisque la cessation du traitement n'implique pas systématiquement que la maladie ait progressé. Dans un deuxième temps, la distribution des traitements subséquents retenus ne correspond pas à ce qui est administré dans l'étude PROSPER.

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

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant l'enzalutamide, en ajout à une TPA, à une TPA seule pour le traitement du cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration chez les hommes présentant un risque élevé de développer des métastases (INESSS)

Perspective sociétale	ΔAVG	ΔQALY	ΔCoût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DU FABRICANT				
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES ^a				
1. Survie globale	0,06	0,12	70 568	570 072
2. Traitements subséquents	0,88	0,77	101 463	131 100
3. Observance au traitement	0,88	0,76	102 331	134 203
4. Coût du docetaxel	0,88	0,76	95 982	125 877
5. Durée de traitement	0,88	0,76	90 522	118 716
SCÉNARIO DE BASE				
1+2+3+4+5	< 0,06 ^b	< 0,14 ^b	53 949	> 379 616 ^{b,c}
BORNE INFÉRIEURE				
2+3+4+5	0,88	0,77	77 078	99 592
BORNE SUPÉRIEURE				
1+2 ^d +3+4+5	< 0,06 ^b	< 0,14 ^b	54 529	> 384 968 ^b
ANALYSES DE SENSIBILITÉS PROBABILISTES	La probabilité est de : 0 % qu'il soit ≤ 100 000 \$/QALY gagné.			

ΔAVG : Différence d'années de vie gagnées; ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental; TPA : Thérapie de privation androgénique.

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

b Notons qu'aucun gain de survie globale n'est reconnu par l'INESSS. Celui généré est exclusivement une résultante de la structure du modèle, ce qui fait que le RCUI est sous-estimé.

c La perspective de l'analyse a un impact marginal sur les résultats : le RCUI selon une perspective d'un système public de soins de santé et de services sociaux est d'au moins 382 511 \$/QALY gagné.

d La répartition des traitements subséquents lors de la 2^e progression dans l'état métastatique est modifiée afin de capter l'incertitude concernant leur proportion d'usage.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le ratio coût-utilité incrémental le plus vraisemblable est d'au moins 379 616 \$/QALY gagné. Selon les analyses de sensibilité effectuées, il pourrait varier de 99 592 \$/QALY gagné à plus de 384 968 \$/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 100 000 \$/QALY gagné est de 0 %.

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

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant, visant le remboursement de l'enzalutamide pour le traitement du CPRCnm chez les personnes présentant un risque élevé de développer des métastases. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de cas de cancer de la prostate au Québec	24 114 ^a	24 112 ^b
Nombre de cas nouvellement diagnostiqués de cancer de la prostate au Québec (années 2 et 3)	s.o.	4 800 ^b
Proportion de patients ayant reçu un diagnostic de CPRCnm	■ %	5 %
Proportion de patients présentant un temps de doublement de l'APS ≤ à 10 mois	■ %	50 %
Proportion de patients traités	■ %	84 %
Proportion de patients assurés par la RAMQ	■ %	87 %
Nombre de personnes à traiter (3 ans)	■, ■ et ■	438, 104 ^b et 104 ^b
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de l'enzalutamide (3 ans)	■ %, ■ % et ■ %	75 %, 80 % et 85 %
COÛT DES TRAITEMENTS (OU FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS)		
Coût de traitement médian avec l'enzalutamide et une TPA	■ \$	s.o.
Coût de traitement moyen avec l'enzalutamide et une TPA	s.o.	85 495 \$ ^c
Traitements administrés au stade métastatique	Exclus, mais inclus dans une analyse secondaire	Inclus

APS : Antigène prostatique spécifique; CPRCnm : Cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique; s.o. : Sans objet; TPA : Thérapie de privation androgénique.

- a Le nombre de cas prévalents constitue la population considérée aux fins des calculs de chaque année.
- b Le nombre de cas prévalents constitue la population considérée aux fins des calculs à l'année 1, alors que le nombre de cas incidents est retenu aux années 2 et 3.
- c Une correction de demi-année a été appliquée afin de considérer qu'en moyenne, les patients commenceront leur traitement à la moitié de l'année. Le coût présenté est celui estimé pour un patient qui commence son traitement à la première année de l'analyse.

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de ■ patients, un impact budgétaire net sur trois ans de ■ \$ est estimé sur le budget de la RAMQ. Dans une analyse secondaire, un impact net de ■ \$ est plutôt estimé; cette analyse tient compte des conséquences de l'ajout d'une indication de paiement à l'enzalutamide sur l'usage de ce dernier à un stade métastatique.

Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Il a toutefois modifié un ensemble de valeurs. Celles présentées ci-après ont le plus d'effet sur les résultats :

- Nombre de cas de cancer de la prostate au Québec : Dans l'analyse du fabricant, le nombre de cas prévalents constitue la population considérée aux fins des calculs pour chacune des années. L'INESSS a plutôt considéré le nombre de cas prévalents à l'année 1 et de cas incidents aux années 2 et 3. Cela a un effet à la baisse sur les coûts.
- Proportion de patients ayant reçu un diagnostic de CPRCnm : Selon l'INESSS, cette proportion pourrait être légèrement plus élevée que celle retenue par le fabricant. Ce dernier se base également sur les données de Kirby (2011), lesquelles rapportent la proportion de patients dont le cancer devient résistant à la castration (10 % à 20 %). Toutefois, la proportion de patients présentant une maladie non métastatique qu'il retient est plus faible (■ %) que celle considérée par l'INESSS (50 %). Ce changement augmente l'impact budgétaire. Par ailleurs, selon les experts, le nombre de patients atteints de CPRCnm devrait diminuer dans le temps, car on suppose que les nouvelles modalités d'imagerie plus sensibles permettront de détecter plus précocement des métastases que les technologies couramment utilisées aujourd'hui. Par conséquent, une analyse

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

de sensibilité diminuant la proportion de patients présentant une maladie non métastatique est effectuée.

- Proportion de patients traités : Selon les experts consultés, une certaine proportion de patients refusera le traitement, notamment en raison de leur état de santé global, contrairement à ce qui est supposé par le fabricant. Cela affecte les coûts à la baisse.
- Proportion de patients assurés par la RAMQ : L'INESSS a utilisé l'outil de recherche de l'information statistique de la RAMQ, selon le groupe d'âge, pour quantifier cette proportion. Cette modification à la baisse a pour effet de réduire les coûts.
- Parts de marché de l'enzalutamide : Celles prévues par le fabricant seraient nettement sous-estimées aux années 1 et 2. De fait, la plupart des patients désirant recevoir un traitement peuvent prendre l'enzalutamide, car il est bien toléré. Cette modification a un effet à la hausse important sur l'impact budgétaire.
- Coût de traitement moyen avec l'enzalutamide et une TPA : Le fabricant a déterminé le coût associé à partir des données de survie sans progression médiane chez les patients dont la maladie n'est pas métastatique. L'INESSS a plutôt estimé ce coût à l'aide des courbes du temps jusqu'à l'abandon (*time-to-discontinuation*), provenant du modèle pharmacoeconomique. De plus, une correction de demi-année a été appliquée afin de considérer qu'en moyenne, les patients commenceront leur traitement à la moitié de l'année. Cela diminue les coûts.
- Traitements administrés au stade métastatique : Chez les patients traités à l'enzalutamide, l'INESSS a considéré que l'abiratéron et l'enzalutamide ne seraient pas utilisés advenant l'apparition de métastases, ce qui réduit l'impact budgétaire net.

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue pour le paiement à Xtandi^{MC} à la Liste des médicaments pour le traitement du cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration chez les personnes présentant un risque élevé de développer des métastases (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^{a,b}	6 602 787 \$	13 264 500 \$	13 943 935 \$	33 811 222 \$
Nombre de personnes	328	387	415	499 ^c
IMPACT NET^d				
RAMQ	5 863 423 \$	8 878 113 \$	7 295 405 \$	22 036 941 \$
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^e			17 658 058 \$
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^f			36 439 927 \$

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

b L'impact brut concerne le coût de l'enzalutamide en ajout à la thérapie de privation androgénique. Lorsque seul l'enzalutamide est retenu, l'impact brut sur 3 ans est de 30,9 M\$.

c Notons qu'une personne ne sera comptabilisée qu'une seule fois, même si elle est traitée pendant plus d'une année.

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

e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une plus faible proportion de patients présentant un temps de doublement de l'antigène prostatique spécifique inférieur ou égal à 10 mois (40 %).

f Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une proportion plus élevée de patients ayant reçu un diagnostic de cancer de la prostate réfractaire à la castration non métastatique (7,5 %). De plus, les parts de marché de l'enzalutamide sont augmentées de 10 % (83 %, 88 % et 94 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 22 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'ajout d'une indication

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

reconnue pour le paiement à l'enzalutamide. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 499 patients seraient traités au cours de ces années.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'ajouter une indication reconnue à Xtandi^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement du CPRCnm chez les patients présentant un risque élevé de développer des métastases, si certaines conditions sont remplies.

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

Motifs de la position unanime

- Un gain de survie sans métastase, d'ampleur cliniquement très importante, a été observé avec l'enzalutamide par rapport au placebo.
- L'enzalutamide est bien toléré.
- Selon les données évaluées, il n'altérerait pas la qualité de vie des patients par rapport au placebo.
- L'enzalutamide est un nouveau traitement qui pourrait répondre à un besoin de santé chez les patients atteints de CPRCnm chez qui le risque d'évolution vers la maladie métastatique élevé.
- Comparativement à une TPA seule, le ratio coût-utilité incrémental de l'enzalutamide en ajout à une TPA est d'au moins 379 616 \$/QALY gagné, ce qui en fait une option non efficiente.
- Des coûts d'environ 22 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant le remboursement de l'enzalutamide pour cette indication de paiement.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, son remboursement constituerait une décision responsable, juste et équitable, si une indication de paiement est ajoutée à la section des médicaments d'exception et si le fabricant participe à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Chaque réduction de 1 % du prix de l'enzalutamide diminue de 6 041 \$/QALY gagné le ratio coût-utilité incrémental et réduit de 256 255 \$ l'impact budgétaire net sur trois ans.
- L'enzalutamide et l'apalutamide, qui a fait l'objet d'un avis d'inscription avec conditions par l'INESSS pour la même indication de paiement ([INESSS 2018](#)), sont des options de traitement aux bénéfices cliniques semblables, selon les experts, et au coût de traitement similaire. La valeur de leur ratio coût-utilité différentiel est néanmoins différente, en raison du type de modèle employé et de la représentation de la maladie qui diffèrent entre les deux analyses pharmacoéconomiques soumises.
- La recommandation de modifier les indications de paiement de Xtandi^{MC} et de Zytiga^{MC}, conditionnelle à l'inscription d'Erleada^{MC} ([INESSS 2018](#)), s'applique également au cas présent. Par

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

conséquent, advenant l'ajout d'une indication de paiement à Xtandi^{MC} pour le traitement du CPRCnm chez les patients présentant un risque élevé de développer des métastases, les indications de paiement concernant le CPRCm devraient être modifiées.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Attard G, Saad F, Tombal B, et coll.** Health-related quality-of-life deterioration and pain progression in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: results from the PROSPER study. [abstract 237]. Affiche présentée au congrès annuel de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2018; 1-5 juin; Chicago, Illinois, USA.
- **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer** : Statistiques canadiennes sur le cancer, 2017. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer; 2017.
- **Crona DJ, Whang YE.** Androgen receptor-dependent and -independent mechanisms involved in prostate cancer therapy resistance. *Cancers* 2017;9(6):67.
- **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et coll.** New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-47.
- **Fizazi K, Scher HI, Miller K, et coll.** Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: results from the randomised, phase 3 AFFIRM trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(10):1147-56.
- **Huang Y, Jiang X, Liang X, et coll.** Molecular and cellular mechanisms of castration resistant prostate cancer. *Oncol Lett* 2018;15(5):6063-76.
- **Hussain M, Fizazi K, Saad F, et coll.** Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant Prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378(26):2465-74.
- **Kirby M, Hirst C, Crawford ED.** Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int Clin Pract* 2011;65:1180-92.
- **Medivation.** Full Clinical Study Report – PREVAIL: A Safety and Efficacy Study of Oral MDV3100 in Chemotherapy-Naïve Patients with Progressive Metastatic Prostate Cancer (PREVAIL; extraction de données du 16 septembre 2013) Novembre 2013.
- **Scher HI, Halabi S, Tannock I, et coll.** Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol* 2008;26(7):1148–59.
- **Terada N, Akamatsu S, Kobayashi T, et coll.** Prognostic and predictive biomarkers in prostate cancer: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Med Oncol* 2017;9(8):565-73.

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

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

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Précisions/listes/conditions
ASTELLAS	Xtandi	enzalutamide	Caps.	40 mg	Inscription - Avec conditions	Ajout d'une indication reconnue Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
LILLY	Entuzity KwikPen	insuline zinc cristalline biosynthétique de séquence humaine	Sol. Inj. S.C.	500 U/mL (3 mL)	Inscription	Listes des médicaments
PFIZER	Vizimpro	dacomitinib	Co.	15 mg	Refus d'inscription	Listes des médicaments Valeur thérapeutique
PFIZER	Vizimpro	dacomitinib	Co.	30 mg	Refus d'inscription	Listes des médicaments Valeur thérapeutique
PFIZER	Vizimpro	dacomitinib	Co.	45 mg	Refus d'inscription	Listes des médicaments Valeur thérapeutique
PHMSCIENCE	pms-Fluoxetine	fluoxétine (chlorhydrate de)	Caps.	40 mg	Inscription	Listes des médicaments
PHMSCIENCE	pms-Fluoxetine	fluoxétine (chlorhydrate de)	Caps.	60 mg	Inscription	Listes des médicaments

