

AFINITOR^{MC} – Tumeurs neuroendocrines du tube digestif et du poumon

FÉVRIER 2017

Marque de commerce : Afinitor

Dénomination commune : Évérolimus

Fabricant : Novartis

Forme : Comprimé

Teneurs : 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg et 10 mg

**Avis de refus d'ajout d'une indication reconnue aux listes des médicaments –
Médicament d'exception – À moins que certaines conditions soient respectées
(teneur de 10 mg)**

**Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception
– À moins que certaines conditions soient respectées (teneurs de 2,5 mg, de
5 mg et de 7,5 mg)**

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire les teneurs de 2,5 mg, de 5 mg et de 7,5 mg d'Afinitor^{MC} et de ne pas ajouter une indication reconnue à celle de 10 mg sur les listes des médicaments pour le traitement des tumeurs neuroendocrines (TNE) du tube digestif ou du poumon, à moins que la condition suivante soit respectée. Le cas échéant, une indication reconnue pour le paiement est proposée.

Condition

- Atténuation du fardeau économique visant à rendre acceptable le rapport entre son coût et son efficacité.

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ pour le traitement des tumeurs neuroendocrines non fonctionnelles, et bien différenciées du tube digestif ou du poumon, non résécables, à un stade avancé ou métastatique, chez les personnes :
 - dont la maladie a progressé au cours des 6 mois précédents;
et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

L'autorisation initiale est pour une durée maximale de 4 mois.

Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie confirmée par imagerie. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer à 0 ou 1. Les autorisations subséquentes sont pour des durées de 6 mois.

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 à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

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

À l'intention du public

Afinitor^{MC} est un médicament utilisé notamment dans le traitement des tumeurs neuroendocrines (TNE) non fonctionnelles et bien différenciées du tube digestif ou du poumon, et ne pouvant être opérées. Il s'agit de cancers rares, souvent asymptomatiques et qui progressent généralement lentement. Environ 20 % des patients sont encore en vie 10 ans après le diagnostic.

Afinitor^{MC} peut être donné lorsque la maladie est en progression et qu'elle nécessite un traitement. Il ne peut toutefois pas être donné si le patient a déjà reçu plus d'une chimiothérapie. Tout comme les autres traitements actuels, Afinitor^{MC} ne vise qu'à ralentir la progression de la maladie et à améliorer le confort des patients. Actuellement, les patients reçoivent principalement un analogue de la somatostatine tel que le Sandostatine^{MC} LAR et la Somatuline Autogel^{MC}.

L'évaluation de l'efficacité d'Afinitor^{MC} repose sur une étude de bonne qualité. Les résultats de cette étude montrent qu'Afinitor^{MC} retarde d'un peu plus de 7 mois la progression de la maladie, comparativement à un placebo. De plus, il permet de ralentir ou de freiner l'évolution de la maladie chez approximativement 82 % des patients. Malheureusement, l'étude n'est pas parvenue à démontrer que la survie des patientes est prolongée. Il est également important de mentionner qu'Afinitor^{MC} provoque des effets secondaires importants, quoique la qualité de vie des patients ne semble pas se détériorer de façon plus importante avec ce traitement qu'avec le placebo.

Le coût de traitement avec Afinitor^{MC} est élevé. De plus, le rapport entre son coût et son efficacité (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie) est très élevé, comparativement aux meilleurs soins de soutien. Par ailleurs, l'INESSS estime qu'au cours des 3 prochaines années, l'ajout de cette indication de paiement à Afinitor^{MC} entraînerait des dépenses additionnelles d'environ 7,5 millions de dollars au budget de la RAMQ, pour traiter environ 136 personnes.

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 prolonger la vie et de conserver une bonne qualité de vie, le plus longtemps possible. Malheureusement, dans un contexte de ressources limitées, il doit émettre 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, puisque le prix d'Afinitor^{MC} est très élevé par rapport aux bienfaits démontrés, l'INESSS recommande au ministre de ne pas l'inscrire.

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 à 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.

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 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).

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'évérolimus est un inhibiteur de la cible mammalienne de la rapamycine (mTOR). Il cible spécifiquement un complexe de transduction du signal dans une voie dérégulée dans bon nombre de cancers chez l'humain, dont les tumeurs neuroendocrines. Son action entraîne la réduction de la prolifération cellulaire, de la glycolyse et de l'angiogenèse dans les tumeurs.

L'évérolimus s'administre par voie orale. Il est notamment indiqué « dans le traitement des tumeurs neuroendocrines (TNE) non fonctionnelles du tube digestif ou du poumon, bien différenciées, non résécables, localement avancées ou métastatiques, chez l'adulte dont la maladie a évolué ». Actuellement, l'évérolimus à la teneur de 10 mg est notamment inscrit aux listes des médicaments pour le traitement des TNE du pancréas, sous certaines conditions. Il s'agit de la première évaluation d' Afinitor^{MC} par l'INESSS pour le traitement des TNE du tube digestif ou du poumon.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Les TNE constituent un groupe hétérogène de cancers rares prenant naissance dans le système neuroendocrinien diffus; un réseau de cellules neuroendocrines dispersées dans tout l'organisme. Environ 50 % des TNE sont d'origine gastro-intestinale et 25 %, d'origine pulmonaire. Selon une étude épidémiologique ontarienne publiée en 2015 (Hallet), l'incidence de cette maladie a plus que doublé entre 1994 et 2009, pour passer de 2,46 cas à 5,86 cas sur 100 000 personnes. L'histoire naturelle de la maladie est extrêmement variable, mais la majorité des TNE sont relativement indolentes. Plusieurs éléments influencent le pronostic, dont le siège de la tumeur, sa différenciation, son grade ainsi que son caractère fonctionnel. Les TNE non fonctionnelles sont souvent asymptomatiques, bien qu'elles puissent également causer des symptômes liés à la progression locale de la maladie. Il est estimé qu'environ 72 % des TNE de type carcinoïde (tube digestif, poumon et thymus) sont non fonctionnelles, soit près de 50 % des TNE du tube digestif et 90 % de celles du poumon (Choti 2012, Modlin 2005). Il s'ensuit qu'approximativement 20 % à 50 % des TNE nouvellement diagnostiquées sont d'emblée métastatiques. De plus, 40 % le deviendront au cours du suivi. Le taux de survie à 10 ans de ces patients est d'un peu moins de 20 % (Faggiano 2016, Hallet).

En première intention, le seul traitement à visée curative des TNE non fonctionnelles et bien différenciées du tube digestif ou du poumon est la résection chirurgicale des tumeurs. Cependant, elle n'est possible que chez environ 20 % des patients. Lorsque la maladie n'est pas résécable et qu'elle progresse, il existe peu d'options thérapeutiques et celles-ci sont à visée palliative, dans le but de maintenir ou d'améliorer la qualité de vie et de prolonger la survie. La principale option consiste en l'administration d'octréotide (Sandostatine^{MC} LAR) ou de lanréotide (Somatuline Autogel^{MC}), deux analogues de la somatostatine. En cas de rechute, il n'existe pas de traitement standard. Une chimiothérapie cytotoxique, combinant la streptozocine (Zanosar^{MC}) et le 5-fluorouracile, est indiquée au Québec pour les patients qui n'ont plus d'options. D'autres chimiothérapies, notamment la capécitabine (Xeloda^{MC}), l'oxaliplatine, le témozolomide et la dacarbazine, peuvent être envisagées, principalement pour les TNE pulmonaires. Un consensus d'experts canadiens ne prend pas ces modalités en considération pour la prise en charge des TNE du tube digestif (Singh 2016). Finalement, la thérapie par peptides radiomarqués avec le lutécium-177 est également une option de traitement, mais elle est très peu disponible au Québec. À l'exception des analogues de la somatostatine, les traitements administrés ne sont pas homologués par Santé Canada pour traiter cette condition.

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 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).

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude RADIANT-4 (Yao mars 2016), complétée par des données supplémentaires sous la forme d'une affiche (Yao juin 2016) et d'un abrégé de présentation (Pavel 2016), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude RADIANT-4 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'évérolimus à celles d'un placebo, tous deux étant administrés en association avec les meilleurs soins de soutien. Elle a été réalisée sur 302 adultes atteints de TNE non fonctionnelles et bien différenciées (grade 1 ou 2) du tube digestif, du poumon ou d'origine indéterminée, non résécables au stade avancé ou métastatique. Ces sujets devaient présenter un indice fonctionnel, selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), de 0 ou 1, avoir une maladie ayant évolué au cours des 6 mois précédents et avoir reçu au plus une chimiothérapie cytotoxique antérieurement. Les sujets ne pouvaient pas recevoir un analogue de la somatostatine pendant l'étude. La répartition aléatoire a été effectuée selon un ratio 2:1 et par stratification, selon l'administration antérieure d'un analogue de la somatostatine, l'origine de la tumeur et l'état fonctionnel des patients. L'évérolimus, ou le placebo, était administré par voie orale à raison d'une dose de 10 mg une fois par jour, 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 temporairement ou la dose pouvait être ajustée selon un protocole préétabli. Pendant la phase à double insu, les patients recevant le placebo ne pouvaient pas obtenir l'évérolimus à la progression de la maladie, mais ils ont pu le recevoir par la suite. L'objectif d'évaluation principal était la survie sans progression, évaluée par un comité indépendant. L'analyse principale de la survie sans progression a été effectuée après un suivi médian de 21,3 mois (Yao mars 2016). Une analyse intermédiaire de la survie globale a été réalisée après un suivi médian de 33,4 mois, soit lorsqu'environ 53 % du nombre total de décès attendus ont été observés (Yao juin 2016). Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter, sont les suivants.

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 à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Principaux résultats d'efficacité de l'étude RADIANT-4 (Yao mars 2016 et juin 2016)

Paramètre d'efficacité	Évérolimus (n = 205)	Placebo (n = 97)	RRI (IC95 %)ª
ANALYSE PRINCIPALE (SUIVI MÉDIAN DE 21,3 MOIS)			
Survie médiane sans progression selon le comité indépendant	11,0 mois	3,9 mois	0,48 (0,35 à 0,67)
Survie médiane sans progression selon les investigateurs	14,0 mois	5,5 mois	0,39 (0,28 à 0,54)
Réponse tumorale objective ^{b,c}	2 %	1 %	n.d.
Contrôle de la maladie ^{c,d}	82 %	65 %	n.d.
Réponse mineure ^{c,e}	64 %	26 %	n.d.
Survie médiane globale	Non atteinte	Non atteinte	0,64 (0,40 à 1,05)
2^e ANALYSE INTERMÉDIAIRE DE SURVIE GLOBALE (SUIVI MÉDIAN DE 33,4 MOIS)			
Survie médiane globale	37,2 mois	39,6 mois	0,73 (0,48 à 1,11)

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

b Pourcentage de patients ayant une réponse tumorale complète ou partielle, selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) version 1.0 (Therasse 2000).

c Résultat d'évaluation selon le comité indépendant.

d Pourcentage de patients ayant une réponse tumorale complète, une réponse partielle ou une maladie stable, selon les critères d'évaluation RECIST v1.0 (Therasse).

e Pourcentage de patients ayant une diminution de la taille de la tumeur par rapport à l'évaluation initiale, mais n'ayant pas une réponse tumorale partielle selon les critères d'évaluation RECIST v1.0 (Therasse).

n.d. Non disponible.

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Les risques de biais de sélection, de performance, de détection et d'attrition sont faibles.
- Elle comporte un nombre suffisant de sujets; la répartition aléatoire a été réalisée adéquatement; l'insu semble avoir été bien préservé; une stratification a été effectuée selon des éléments jugés pertinents; peu de sujets ont été perdus de vue au suivi et très peu de déviations majeures au protocole ont été signalées (1,7 %).
- Les sujets sont généralement bien répartis entre les groupes. Un déséquilibre est toutefois observé quant à l'âge des patients (65 ans contre 60 ans) et aux chirurgies subies antérieurement (59 % contre 72 %) dans le groupe évérolimus, par rapport au groupe placebo, ce qui pourrait avoir défavorisé le traitement à l'étude.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci avaient un âge médian d'environ 63 ans, étaient majoritairement atteints de TNE du tube digestif (58 %) et présentaient un indice fonctionnel, selon l'OMS, de 0 (74 %). Environ 54 % des patients avaient reçu antérieurement un analogue de la somatostatine et 25 %, une chimiothérapie cytotoxique.
- La population étudiée semble représentative de celle qui serait traitée au Québec à ce stade de la maladie, bien qu'en pratique clinique, le pourcentage de patients recevant une chimiothérapie cytotoxique soit moins élevé.
- Le paramètre d'évaluation principal est la survie sans progression. Selon un consensus d'experts canadiens, il s'agit d'un paramètre d'évaluation pertinent dans le contexte des TNE, en raison de la nature généralement indolente de ce type de cancer, du devis des

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 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).

essais permettant habituellement le *crossover* et de l'effet confusionnel des thérapies subséquentes (Singh 2016).

- Le placebo est jugé adéquat comme comparateur, car il n'y a pas de traitement standard des TNE du tube digestif ou du poumon.
- Les patients recevant le placebo ne pouvaient pas recevoir l'évérolimus à la progression de la maladie pendant la phase à double insu, ce qui réduit l'incertitude associée à l'appréciation des résultats.

Les résultats de l'analyse principale démontrent que l'évérolimus prolonge de 7,1 mois la survie sans progression des personnes atteintes de TNE non fonctionnelles et bien différenciées du tube digestif, du poumon ou d'origine indéterminée, comparativement à un placebo. Cela correspond à une diminution cliniquement significative de 52 % du risque de progression ou de décès. Le bénéfice sur la survie sans progression est par ailleurs corroboré par l'évaluation des investigateurs, ce qui conforte la portée des conclusions. Les résultats d'analyses de sous-groupes prédéfinis montrent que des bénéfices sur la survie sans progression sont observés en faveur de l'évérolimus dans la plupart des sous-groupes évalués, y compris dans celui regroupant les patients ayant déjà reçu un analogue de la somatostatine (11,1 mois contre 4,5 mois; rapport des risques instantanés [RRI] de 0,56 [0,37 à 0,85]). Par ailleurs, une analyse de sous-groupe, réalisée *a posteriori* selon l'origine de la tumeur, indique un effet favorable du traitement en présence de TNE du tube digestif (13,1 mois contre 5,4 mois; RRI de 0,56 [0,37 à 0,84]) et de TNE du poumon (9,2 mois contre 3,6 mois; RRI de 0,50 [0,28 à 0,88]); cependant, aucune différence n'est détectée dans celui regroupant les patients atteints de TNE d'origine indéterminée. La faible puissance statistique limite la portée des conclusions de ces sous-analyses.

Les résultats indiquent également qu'un très faible pourcentage de patients traités avec l'évérolimus a obtenu une réponse tumorale objective et aucune réponse complète n'est observée. Toutefois, en raison de leur mécanisme d'action, cela est typique des inhibiteurs mTOR, comme en témoignent les taux de réponse obtenus lorsque l'évérolimus est utilisé pour le traitement des TNE pancréatiques (5 %, Yao 2011) et des autres types de cancers pour lesquels il est indiqué (≤ 10 %, Baselga 2012, Motzer 2008, Motzer 2015). Par ailleurs, étant donné l'évolution généralement lente des TNE, il est cliniquement convenu que l'objectif thérapeutique est de stopper la progression de la maladie et de stabiliser la taille de la tumeur (Singh 2016, Ullman 2016). À cet égard, le pourcentage de patients chez qui l'on constate une réduction de la taille tumorale (réponse mineure) ou une stabilisation de la maladie est en faveur de l'évérolimus. L'INESSS est d'avis que la différence entre les groupes au regard de ces paramètres est cliniquement significative.

En ce qui concerne la survie globale, au moment de l'analyse principale, les médianes ne sont pas atteintes dans les deux groupes. Les résultats de la seconde analyse intermédiaire de survie globale, réalisée après un suivi médian de 33,4 mois, ne sont pas parvenus à détecter une différence entre les groupes. Bien que ces résultats ne soient pas affectés par le pourcentage peu élevé de patients du groupe placebo ayant reçu l'évérolimus à la progression de la maladie (6,2 %) lors de cette analyse, ceux-ci pourraient l'avoir été par les traitements administrés subséquemment. À cet égard, 41,5 % des patients du groupe évérolimus ont reçu un traitement subséquent, comparativement à 55,7 % de ceux du groupe placebo. La nature de ces traitements est toutefois semblable dans les 2 groupes. Notons qu'à 24 mois, le taux de survie globale est estimé à 77 % dans le groupe recevant l'évérolimus et à 62 % dans celui

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 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).

recevant le placebo. Les données finales de survie globale sont nécessaires afin de mieux apprécier ce paramètre.

Quant à l'innocuité, les principaux effets indésirables de tous grades les plus fréquemment rapportés avec l'évérolimus, comparativement au placebo, sont les stomatites (63 % contre 19 %), la diarrhée (31 % contre 16 %), les infections (29 % contre 4 %), les éruptions cutanées (27 % contre 8 %), l'œdème périphérique (26 % contre 4 %) et les pneumonites non infectieuses (16 % contre 1 %). Le pourcentage d'effets indésirables de grade 3 ou plus est supérieur dans le groupe évérolimus (69 % contre 29 %) : les stomatites (9 % contre 0 %), la diarrhée (7 % contre 2 %), les infections (7 % contre 0 %), l'anémie (4 % contre 1 %) ainsi que l'hyperglycémie (3 % contre 0 %) sont plus fréquentes avec l'évérolimus. En ce qui a trait à la fréquence des abandons en raison des effets indésirables, elle est supérieure dans le groupe recevant l'évérolimus (29 % contre 7,2 %). L'INESSS considère que la toxicité de l'évérolimus est importante, mais les effets indésirables qu'il provoque sont connus. Une interruption temporaire du traitement ou une réduction de la dose permet d'en réduire la gravité et la fréquence.

Des données de qualité de vie, présentées sous la forme d'un abrégé au congrès de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) en 2016 (Pavel), sont également issues de l'étude pivot. Celle-ci a été évaluée à l'aide du *Functional Assessment of Cancer Therapy-General* (FACT-G). Étant donné l'absence d'un test validé pour les TNE, l'utilisation d'un questionnaire général semble être la méthode la plus appropriée pour capter l'effet du traitement sur la qualité de vie. Notons toutefois que la proportion de sujets ayant rempli le questionnaire à chacune des évaluations n'est pas mentionnée, ce qui limite l'interprétation des résultats. Il en ressort notamment que le score de santé globale diminue dans les deux groupes au cours de l'étude, par rapport à la valeur initiale, mais il n'y a pas de différence significative entre ceux-ci. Il en est de même pour les sous-échelles relatives au fonctionnement physique, fonctionnel, émotionnel et social du FACT-G. De plus, aucune différence n'est observée entre les groupes quant au temps médian écoulé avant la détérioration (diminution ≥ 7 points au score de santé global) de la qualité de vie (11,27 mois contre 9,23 mois; RRI de 0,81 [0,55 à 1,21]). Une différence significative (diminution ≥ 3 points) en faveur de l'évérolimus est toutefois détectée au regard de ce paramètre pour le domaine émotionnel (RRI de 0,57 [0,36 à 0,93]). Bien que l'interprétation de ces résultats soit délicate en raison de la faiblesse et de la paucité des données disponibles, l'INESSS est d'avis que l'évérolimus ne semble pas occasionner de détérioration de la qualité de vie des patients, par rapport au placebo.

Notons que l'effet de l'usage combiné d'un analogue de la somatostatine et de l'évérolimus n'a pas été évalué dans cette étude. Par conséquent, l'INESSS ne peut se prononcer sur les bénéfices potentiels sur la survie sans progression et la survie globale de cette association, par rapport à l'évérolimus seul. Toutefois, elle pourrait avoir un effet sur la symptomatologie.

Pertinence des teneurs de 2,5 mg, 5 mg et 7,5 mg

Dans l'essai RADIANT-4, l'évérolimus était administré à raison d'une dose de 10 mg une fois par jour. Le protocole de l'étude prévoyait des ajustements posologiques pour la prise en charge des effets indésirables graves, selon un algorithme préétabli, soit une réduction initiale à 5 mg par jour, puis à 5 mg tous les deux jours. Notons que l'intensité moyenne de la dose était de 79,4 % dans l'étude. Par ailleurs, la monographie de produit (2016) recommande l'utilisation d'une dose environ 50 % plus faible que la dose antérieure, pour la gestion des effets

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 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).

indésirables. De plus, en présence d'une insuffisance hépatique, une adaptation posologique est requise, soit 7,5 mg pour les insuffisances hépatiques légères et 2,5 mg pour les insuffisances hépatiques graves. Par conséquent, toutes les teneurs d'évérolimus sont jugées pertinentes.

Besoin de santé

Les TNE non fonctionnelles et bien différenciées du tube digestif ou du poumon sont associées à un pronostic sombre, car étant asymptomatiques dans plus de 50 % des cas, elles sont souvent diagnostiquées à un stade avancé non résécable ou métastatique. La survie médiane globale est alors d'environ 33 mois. Lorsque la maladie devient symptomatique ou qu'elle progresse, l'administration d'un analogue de la somatostatine constitue habituellement l'option de choix. En cas de rechute, peu d'options thérapeutiques sont disponibles. Certaines chimiothérapies cytotoxiques peuvent être considérées, mais elles sont peu efficaces et leur profil d'innocuité est défavorable. De plus, elles n'ont pas démontré de bénéfice sur la survie globale des patients. Notons qu'aucun traitement ciblé n'est disponible pour traiter ces TNE. Par conséquent, l'évérolimus constitue une nouvelle option de traitement qui pourrait répondre à un besoin clinique important à ce stade de la maladie.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que l'évérolimus satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement des TNE non fonctionnelles, bien différenciées, évolutives et non résécables du tube digestif ou du poumon.

Motifs de la position unanime

- Les données permettent de reconnaître les bénéfices cliniques de l'évérolimus.
- Un gain de survie sans progression de 7,1 mois en faveur de l'évérolimus a été observé par rapport au placebo. Il correspond à une diminution cliniquement significative de 52 % du risque de progression ou de décès.
- En raison de la présentation des TNE, il est convenu cliniquement que l'objectif des traitements est d'arrêter la progression de la maladie et de la stabiliser. À cet effet, un contrôle de la maladie est obtenu chez une proportion significative de patients traités avec l'évérolimus par rapport au placebo.
- Les données obtenues lors de l'analyse intermédiaire ne démontrent pas d'avantage en faveur de l'évérolimus sur la survie globale. Les données finales de survie globale sont nécessaires pour bien évaluer ce paramètre.
- La toxicité de l'évérolimus est importante, mais les effets indésirables qu'il occasionne sont de même nature que ceux attendus avec ce traitement. Leur prise en charge par une interruption du traitement ou une réduction de la dose permet d'en réduire la fréquence et la gravité.
- Bien que certaines incertitudes persistent en raison de la faiblesse des données évaluées concernant la qualité de vie, l'administration de ce traitement ne semble pas provoquer de détérioration de cette dernière par rapport au placebo.
- Les teneurs de 2,5 mg, de 5 mg, de 7,5 mg et de 10 mg d'évérolimus sont jugées pertinentes, car elles concordent avec le régime posologique utilisé dans l'étude principale ou permettent des ajustements posologiques.
- L'évérolimus constitue une nouvelle option thérapeutique à un stade de la maladie où peu de traitements prouvés efficaces sont inscrits sur les listes des

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 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).

médicaments. Il répondrait à un besoin clinique important pour ces patients.

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

Le prix de vente garanti d'un comprimé de 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg ou 10 mg d'évérolimus est de 186 \$. Le coût d'un traitement de 28 jours est de 5 208 \$.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif d'estimer les ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels de l'évérolimus en ajout aux meilleurs soins de soutien, comparativement aux meilleurs soins de soutien seuls pour le traitement des TNE du tube digestif ou du poumon bien différenciées, non résécables et localement avancées ou métastatiques. Cette analyse :

- se base sur un modèle de survie cloisonnée qui simule l'évolution de la maladie selon trois états, soit la survie sans progression, la progression de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 10 ans, représentant un horizon à vie pour la grande majorité des patients;
- s'appuie principalement sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude RADIANT-4;
- inclut les valeurs d'utilité provenant d'une mise en correspondance entre le questionnaire FACT-G colligé dans l'étude RADIANT-4 et l'*EuroQol-5 Dimensions* (EQ-5D), effectuée à l'aide de l'algorithme de Young (2015);
- est réalisée selon la perspective sociétale prenant en considération les coûts des médicaments, du suivi médical, de la prise en charge de la maladie et des effets indésirables. À ceux-ci s'ajoutent les coûts indirects, soit l'absentéisme de court et de long terme ainsi que la perte de revenu associée au décès prématuré.

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 à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels de l'évérolimus en ajout aux meilleurs soins de soutien, comparativement aux meilleurs soins de soutien pour le traitement des tumeurs neuroendocrines du tube digestif ou du poumon

	Évérolimus+ meilleurs soins de soutien	Meilleurs soins de soutien	Résultat différentiel
FABRICANT (HORIZON TEMPOREL DE 10 ANS ET PERSPECTIVE SOCIÉTALE)			
Année de vie par patient	3,85	3,02	0,82
QALY par patient	2,86	2,24	0,62
Coût total par patient	146 137 \$	56 342 \$	89 795 \$
Ratio coût-efficacité différentiel			109 166 \$/AVG
Ratio coût-utilité différentiel			145 670 \$/QALY gagné
Analyses de sensibilité	Déterministes	113 474 \$/QALY gagné à 227 402 \$/QALY gagné	
	Probabilistes	La probabilité est de : 0 % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et de 5 % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné	
INESSS (HORIZON TEMPOREL DE 10 ANS ET PERSPECTIVE SOCIÉTALE)			
Année de vie par patient	3,85	> 3,32 ^a	< 0,53 ^a
QALY par patient	2,86	> 2,46 ^a	< 0,40 ^a
Coût total par patient	143 320 \$	53 529 \$	89 791 \$
Ratio coût-efficacité différentiel			> 171 837 \$/AVG ^a
Ratio coût-utilité différentiel			> 225 053 \$/QALY gagné ^a
Analyses de sensibilité	Déterministes	> 209 199 \$/QALY gagné ^{a,b} à 4 080 539 \$/QALY gagné ^{a,c}	
Autres indicateurs pharmacoéconomiques	20 356 \$ par mois additionnel de survie sans progression		
	Ratio différentiel ^a selon une réduction de prix de l'évérolimus de : 10 % : > 203 442 \$/QALY gagné 20 % : > 181 830 \$/QALY gagné 30 % : > 160 219 \$/QALY gagné 40 % : > 138 607 \$/QALY gagné 50 % : > 116 996 \$/QALY gagné		

AVG : année de vie gagnée; QALY : année de vie pondérée par la qualité.

- a Le gain de survie globale modélisé est hautement incertain et les ratios différentiels sont potentiellement sous-estimés.
- b Ratio estimé en réduisant légèrement la valeur du décrement d'utilité (Teckel 2013) associé à la progression de la maladie.
- c Ratio estimé en réduisant l'horizon temporel à 5 ans, en enlevant complètement le gain de survie globale et en abolissant l'avantage sur les hospitalisations ainsi que sur les visites à l'urgence dans l'état de progression de la maladie. Notons qu'un horizon temporel plus court de 5 ans est exploré, étant donné qu'un horizon temporel de 10 ans, jugé adéquat pour la condition médicale à l'étude, pourrait perpétuer des bénéfices non démontrés sur la survie globale.

Dans l'ensemble, ce modèle pharmacoéconomique est d'une qualité méthodologique adéquate. L'INESSS s'est interrogé sur certains éléments clés de l'analyse, susceptibles d'affecter significativement l'estimation des ratios différentiels, notamment :

- Gain de survie globale : les données probantes ne démontrent pas que l'évérolimus en ajout aux meilleurs soins de soutien procure un bénéfice sur la survie globale, comparativement aux meilleurs soins de soutien. En enlevant l'avantage numérique sur le RRI observé dans l'étude RADIANT-4 (0,73 [IC95 % : 0,48 à 1,11]), les ratios différentiels augmentent. Notons que malgré ce changement, un gain de survie globale de 6,3 mois

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 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).

est toujours généré par le modèle, en raison de la méthode d'extrapolation des données. Toutefois, ce gain de survie globale résiduel est optimiste, car il n'est pas appuyé par les données cliniques. Il en résulte que les ratios présentés sont sous-estimés. Une analyse de sensibilité pessimiste a été effectuée en enlevant tout avantage sur la survie globale, ce qui accroît considérablement les ratios.

- Hospitalisation et visite à l'urgence : dans l'état de survie sans progression, il a été supposé que l'ajout de l'évérolimus diminuerait considérablement la fréquence d'hospitalisations et de visites à l'urgence. Or, faute de données, cet avantage ne lui est pas accordé. Pour l'état de progression de la maladie, les avantages considérés sont plausibles, mais d'une ampleur surestimée, selon les experts consultés. Ce bénéfice a été réduit dans l'analyse de référence et a été retiré en analyses de sensibilité. Ces changements ont pour effet d'augmenter les ratios différentiels.
- Traitements subséquents : le recours à l'évérolimus lors de la progression de la maladie a été enlevé. En effet, il est peu probable qu'un patient dont la maladie a progressé sous évérolimus continue de le prendre. De plus, dans le groupe prenant les meilleurs soins de soutien, comme l'évérolimus n'a actuellement pas l'indication de paiement pour les TNE du tube digestif ou du poumon, il a été supposé que ces patients ne pouvaient pas le recevoir à la progression. Cela affecte légèrement à la hausse les ratios.

Dans son scénario de base, l'INESSS a modifié le gain de survie globale, la fréquence d'hospitalisations et de visites à l'urgence ainsi que l'usage de l'évérolimus après la progression de la maladie. La modification de ces éléments entraîne souvent une hausse des ratios, déjà élevés et supérieurs aux valeurs acceptées compte tenu de l'historique des évaluations des médicaments anticancéreux et du fardeau de morbidité et de mortalité de la maladie. Par conséquent, le rapport entre le coût et l'efficacité de l'évérolimus en ajout aux meilleurs soins de soutien, comparativement aux meilleurs soins de soutien, n'est pas jugé acceptable.

Autres indicateurs pharmacoéconomiques

L'INESSS a pris en compte d'autres indicateurs pharmacoéconomiques, afin de mettre en perspective l'efficacité du traitement. Ces autres indicateurs reposent sur différentes variables cliniques ou économiques et permettent d'apprécier dans son ensemble le rapport différentiel entre le coût et l'efficacité de l'évérolimus en ajout aux meilleurs soins de soutien comparativement aux meilleurs soins de soutien. Malgré les limites de telles comparaisons, ces ratios sont jugés élevés, voire très élevés, par rapport à ceux estimés antérieurement pour d'autres médicaments anticancéreux.

Conclusion sur les aspects économique et pharmacoéconomique

Selon l'INESSS, le ratio coût-efficacité différentiel de l'évérolimus en ajout aux meilleurs soins de soutien est de plus de 171 837 \$ par année de vie gagnée, par rapport aux meilleurs soins de soutien. Pour sa part, le ratio coût-utilité différentiel est d'au moins 225 053 \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné). Notons que le gain de survie globale généré par la modélisation n'est pas appuyé par les données cliniques, ce qui explique pourquoi les résultats présentés constituent les valeurs minimales des ratios. Des analyses de sensibilité déterministes ont été effectuées; elles ont généré des ratios coût-utilité différentiels variant de plus de 209 199 \$/QALY gagné à 4 M\$/QALY gagné lorsque le gain de survie globale est entièrement enlevé. Les autres indicateurs pharmacoéconomiques considérés pour apprécier le rapport entre le coût et l'efficacité sont aussi jugés élevés et n'ont pas permis de modifier l'appréciation de la valeur pharmacoéconomique de l'ajout de l'évérolimus aux meilleurs soins

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 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).

de soutien. Pour toutes ces raisons, l'INESSS considère que l'évérolimus ne représente pas une option de traitement efficace et ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique pour le traitement des TNE du tube digestif ou du poumon bien différenciées, non résécables et localement avancées ou métastatiques.

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

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire privilégiant une approche épidémiologique. Dans cette analyse, il est supposé que :

- La prévalence des TNE est estimée à 0,035 %.
- La proportion de personnes présentant des TNE différenciées serait de ■■■ %.
- Le nombre de patients présentant des TNE différenciées du poumon et une maladie progressive et avancée serait en moyenne de ■■■ annuellement au cours des 3 prochaines années.
- Le nombre de patients présentant des TNE différenciées du tube digestif et une maladie progressive et avancée serait en moyenne de ■■■ annuellement au cours des 3 prochaines années.
- De ces personnes, ■■■ % auraient une atteinte non fonctionnelle et ■■■ % seraient assurées par le régime public d'assurance médicaments.
- Les parts de marché de l'évérolimus pour cette indication de paiement seraient de ■■■ % au cours de chacune des trois prochaines années.
- La durée moyenne de traitement avec l'évérolimus serait de ■■■ mois et l'intensité de sa dose relative est fixée à ■■■ %.

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 à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Impact budgétaire de l'ajout d'une indication de paiement à Afinitor^{MC} à la Liste des médicaments pour le traitement des tumeurs neuroendocrines du tube digestif ou du poumon

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total	
IMPACT BRUT^a						
Fabricant	RAMQ	█ \$	█ \$	█ \$	█ \$	
	Nombre de personnes	█	█	█	█	
INESSS	RAMQ	2 810 953 \$	1 964 472 \$	2 709 516 \$	7 484 941 \$	
	Nombre de personnes	41	89	94	136 ^b	
IMPACT NET						
Fabricant ^a	RAMQ	█ \$	█ \$	█ \$	█ \$	
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles				█ \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés				█ \$
INESSS ^c	RAMQ	2 834 772 \$	1 981 118 \$	2 732 475 \$	7 548 365 \$	
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^d				5 040 272 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^e				8 733 489 \$

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

b Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse que les patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.

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

d L'estimation est basée sur un plus faible nombre de personnes ayant des tumeurs neuroendocrines du tube digestif ou du poumon différenciées.

e L'estimation est basée sur une augmentation de la durée moyenne de traitement à 15 mois.

L'INESSS a modifié plusieurs hypothèses associées à l'analyse d'impact budgétaire, notamment :

- Approche basée sur l'incidence des TNE : l'incidence a été documentée à l'aide des données canadiennes d'Hallet (2015). En appliquant cette incidence à la population adulte du Québec, il pourrait y avoir environ 400 nouveaux patients annuellement atteints de TNE. Il en découle que le nombre de patients qui pourraient être traités serait moindre, ce qui diminue les coûts de façon importante.
- Pourcentage de patients présentant des TNE différenciées : ce pourcentage a été augmenté suivant l'avis des experts consultés, ce qui accroît l'impact budgétaire.
- Maladie non fonctionnelle : la proportion de patients présentant des TNE différenciées localement avancées ou métastatiques non fonctionnelles est modifiée pour tenir compte du fait que 50 % des TNE du tube digestif et 90 % des TNE du poumon seraient non fonctionnelles (Hallet). Cela affecte à la baisse les coûts.
- Proportion d'assurés avec la RAMQ : étant donné que l'âge moyen est d'environ 61 ans au moment du diagnostic (Hallet), la proportion de personnes couvertes par le régime public d'assurance médicaments a été revue à la hausse, ce qui accroît l'impact budgétaire.
- Parts de marché : pour les patients diagnostiqués depuis au moins un an, les parts de marché de l'évérolimus sont augmentées respectivement à 65 % et 80 % au cours des années 2 et 3 après leur diagnostic, puisque les chances de progresser au cours du traitement par les analogues de la somatostatine croissent avec le temps. Ce changement augmente l'impact budgétaire.
- Durée de traitement : elle est augmentée à 13 mois sur la base d'une durée moyenne générée par le modèle pharmacoéconomique.

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 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).

- Intensité de la dose relative : ce paramètre n'a pas été pris en considération dans l'analyse de référence de l'INESSS, puisqu'un patient pourrait recourir à une plus faible teneur, de même coût unitaire que celle de 10 mg.

Selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 7,5 M\$ (moyenne de 2,5 \$/an) pourraient être observés sur le budget de la RAMQ à la suite de l'ajout d'une indication de paiement à l'évérolimus pour le traitement des TNE du tube digestif ou du poumon pour les trois premières années. Ces estimations se basent sur l'hypothèse que 136 patients seraient traités au cours de ces trois premières années (moyenne de 75 patients/an). Des analyses de sensibilité, dans lesquelles on a modifié le nombre de patients présentant des TNE différenciées et la durée de traitement, ont été effectuées, puisque l'impact budgétaire net change grandement selon les valeurs retenues. Ainsi, l'impact budgétaire pourrait varier de 5 M\$ à 8,7 M\$ sur 3 ans.

Coût d'opportunité lié à l'ajout d'une indication et exemples économiques

L'ajout d'une indication de paiement à l'évérolimus pour le traitement des TNE du tube digestif ou du poumon représente, pour le système de santé québécois, un coût d'opportunité annuel moyen estimé à 2,5 M\$, pour le traitement de 75 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, l'ajout d'une indication au médicament signifierait, du fait de ce coût d'opportunité, qu'il faille renoncer à investir des sommes ailleurs.

Coût d'opportunité lié à l'ajout d'une indication de paiement à l'évérolimus – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 2 516 122 \$

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement des tumeurs neuroendocrines du tube digestif ou du poumon	33 548 \$ en coût additionnel annuel moyen par patient	75 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	69 \$/heure	36 466 heures
Équivalent annuel en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	61 614 \$/place	41 places
Équivalent annuel en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	68 000 \$/lit	37 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	232 \$/jour	10 845 jours

Perspective du patient

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

Les TNE constituent une maladie rare, peu connue et généralement indolente. Pour ces raisons, de nombreux patients disent avoir été malades pendant une longue période avant que la maladie ne soit diagnostiquée, ce qui entraîne un sombre pronostic. La maladie provoque notamment une fatigue substantielle, un manque d'énergie notable, des diarrhées importantes, des crampes abdominales et des ballonnements. Ces symptômes peuvent nuire à la capacité des patients à travailler ainsi qu'à accomplir leurs activités quotidiennes; ils contribuent à la

<p>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 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).</p>
--

détérioration de leur qualité de vie. La santé mentale et émotionnelle de ces patients est affectée à différents degrés, mais la plupart d'entre eux mentionnent que les incertitudes liées à l'avenir et à l'accessibilité à de nouveaux médicaments engendrent du stress, de l'anxiété et des dépressions. L'effet de cette maladie sur leur vie familiale et sur leurs relations interpersonnelles est également négatif. Par ailleurs, à l'exception des résections chirurgicales et des analogues de la somatostatine, généralement bien tolérés, il existe peu d'options lorsque la maladie récidive; celles-ci se composent principalement de chimiothérapies qui entraînent des effets indésirables importants, voire, très souvent, difficilement tolérables. De plus, elles doivent toutes être administrées à l'hôpital. Par conséquent, les patients témoignent d'un besoin de nouvelles thérapies efficaces et sécuritaires. Ils se disent prêts à tolérer des effets indésirables importants pour faire régresser la maladie ou, du moins, freiner ou ralentir son évolution et diminuer les symptômes associés. Avoir accès à un médicament qui s'administre par voie orale est également un avantage pour le patient et ses aidants naturels, car cela nécessite moins de déplacements vers l'hôpital.

Perspective du clinicien

Les TNE non fonctionnelles du tube digestif ou du poumon sont souvent diagnostiquées à un stade avancé, en raison de leur caractère généralement asymptomatique et indolent. Lorsque la maladie progresse malgré un analogue de la somatostatine, il n'y a pas de traitement de référence. Des chimiothérapies cytotoxiques peuvent être tentées, mais elles sont toxiques, peu efficaces et n'ont pas démontré d'avantage sur la survie des patients. Aussi de nouveaux traitements sont-ils nécessaires. L'évérolimus est la première thérapie ciblée autorisée pour ces TNE. Une étude de niveau de preuve élevé (RADIANT-4) démontre qu'il allonge d'un peu plus de 7 mois la survie sans progression des patients, par rapport au placebo, et qu'il permet de contrôler la maladie chez un peu plus de 80 % des sujets, ce qui est très important. Par ailleurs, ce produit s'administre par voie orale, ce qui est un avantage pour le patient, et nécessite moins de ressources hospitalières. Bien que la toxicité de l'évérolimus soit importante, les effets indésirables qu'il provoque sont maintenant bien connus et peuvent être prévenus ou traités. De plus, la qualité de vie des patients ne semble pas se détériorer avec l'administration de l'évérolimus.

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

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

Les cliniciens sont également conscients des problèmes d'allocation des ressources qui en résultent et qui ont des conséquences directes sur les soins. Dans ce contexte, ils considèrent qu'un suivi étroit est requis et que le traitement doit être arrêté dès la progression de la maladie.

<p>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 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).</p>
--

Perspective du citoyen

Actuellement, l'analyse de la perspective citoyenne est difficile à mener, car il n'existe pas d'écrits scientifiques ou éthiques propres à chaque médicament. Il faut donc aborder les évaluations en opérant une remontée vers des thèmes plus généraux, par exemple : un allongement modeste de la vie à un coût potentiellement très élevé, l'attitude souhaitable devant des données de qualité modeste quand l'on sait pertinemment qu'il serait illusoire d'espérer la publication de données de meilleure qualité, la difficulté de comparer le traitement des maladies chroniques avec celui des maladies aiguës.

Mais encore faudrait-il clarifier le sens même de l'exercice. Qu'entend-on exactement par « perspective citoyenne »? Il nous semble que ce concept devient plus clair lorsqu'on le met en parallèle avec la « perspective patient ». Celle-ci vise à donner voix aux patients et à leurs proches, à permettre la prise en compte d'éléments expérientiels qui ne peuvent être saisis par les sources classiques. Elle favorise également la prise en compte de connaissances d'un type autre que scientifique. Bien que le citoyen ait fait l'expérience de la maladie, il adopte une perspective plus distanciée, mais toujours empathique. La perspective citoyenne exige de considérer la santé parmi un ensemble de biens fondamentaux que l'État doit promouvoir. Le regard citoyen est plus étendu que celui du contribuable; ce dernier se préoccupe de l'impact de la fiscalité, alors que le premier se préoccupe du bien de l'ensemble des citoyens et des arbitrages nécessaires à la réalisation des biens fondamentaux que sont la santé, l'éducation, le développement durable, la culture, etc. La préoccupation de l'équité domine le regard citoyen, qui est enfin particulièrement attentif aux mesures qui rendent le débat démocratique possible : participation des concernés, diffusion de l'information, régulation des conflits d'intérêts. Ajoutons un élément paradoxal : le regard citoyen perçoit la diversité des conceptions du monde, des valeurs et des représentations de la vie bonne. Il favorise un vivre-ensemble qui assume la diversité.

C'est dans cette perspective que l'INESSS a pris en considération des éléments issus d'une recension ciblée des écrits sur le concept de justice distributive, ainsi que différents éléments résultant d'une analyse ciblée des médias, traditionnels et sociaux, concernant les traitements en oncologie et la question de l'accès aux soins de santé. Il s'agit d'une démarche préliminaire qui doit être abordée de façon critique et en tenant compte de ses limites méthodologiques. La perspective citoyenne n'est pas le simple reflet des valeurs et jugements ambiants. L'exercice est, certes, périlleux, faute de pouvoir réunir des citoyens et mettre en place les conditions idéales d'une délibération sur les plans de la représentation et de l'information. Néanmoins, ce point de vue doit être construit de façon critique, en imaginant quel serait celui d'un citoyen soucieux du bien commun, indépendant et informé.

Le Québec s'est doté d'un système public de soins de santé, car la santé y est considérée comme une valeur importante. De plus, les Québécois adhèrent à un idéal de solidarité qui les motive à assumer collectivement les risques liés à la santé. Le citoyen souscrit à l'objectif d'un « accès équitable et raisonnable aux soins de santé » que le législateur a inscrit dans la législation. Cependant, cet « accès raisonnable » exige la prise en compte des ressources disponibles; il y va de la pérennité du système. Les coûts d'opportunité sont des paramètres incontournables. Par ailleurs, l'« équitable » impose, en outre, la recherche de la juste proportion des ressources en fonction de la morbidité et de la mortalité associées à des problèmes de santé.

<p>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 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).</p>
--

L'INESSS estime qu'il est crucial, lorsqu'il évalue l'opportunité d'inscrire un médicament dans la perspective du citoyen, d'apprécier le coût d'opportunité d'une nouvelle stratégie thérapeutique et le bienfait clinique que ce médicament peut procurer; et de mettre en évidence les renoncements que tout choix implique, donc, les gains en santé qui pourraient être atteints avec la même somme concernant d'autres maladies. Il ne lui appartient pas de procéder à l'analyse pour d'autres domaines. Néanmoins, l'INESSS, en valorisant la perspective citoyenne, met en évidence l'impossibilité, pour le décideur public, d'échapper à l'exercice risqué, mais inévitable, de pondérer le gain en santé résultant d'une nouvelle thérapie, en tenant compte de ce qui pourrait être obtenu dans d'autres situations. La transparence des processus, des informations, des jugements quant à la qualité et la disponibilité de l'information pavent la voie au respect de décisions reposant souvent sur des données comportant de nombreuses incertitudes et qui doivent pourtant servir à trancher dans les domaines les plus sensibles : la vie, la mort, la souffrance.

L'INESSS est d'avis qu'aux yeux d'un citoyen il serait raisonnable de convenir que l'évérolimus représente une option thérapeutique qui peut être jugée significative, puisqu'elle permet de retarder de façon cliniquement importante la progression de la maladie chez une proportion importante de patients atteints de TNE du tube digestif ou du poumon, en rechute ou réfractaires, comparativement au placebo. Cependant, dans une perspective de justice distributive, son remboursement ne constitue pas une décision responsable, juste et équitable, compte tenu du coût soumis par le fabricant. Il serait donc nécessaire que ce dernier participe à des mesures d'atténuation du fardeau économique.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus à la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que l'évérolimus ne représente pas une thérapie qu'il est responsable d'inscrire sur les listes des médicaments pour le traitement des TNE du tube digestif ou du poumon, à moins que les conditions suivantes soient respectées :

Ce produit doit faire l'objet d'une mesure d'atténuation du fardeau économique visant à rendre le rapport entre le coût et l'efficacité acceptable en fonction des critères prévus à la loi, en raison des constats suivants :

- Le ratio coût-utilité différentiel entre l'évérolimus en ajout aux meilleurs soins de soutien et ces derniers employés seuls est de plus de 225 053 \$/QALY gagné. Ce résultat est sous-estimé, car le gain de survie globale généré n'est pas appuyé par les données cliniques.
- En analyse de sensibilité, le ratio coût-utilité atteint 4 M\$/QALY gagné, notamment lorsque le gain de survie globale est retiré.
- L'ajout d'une indication de paiement à l'évérolimus conduirait, pour la RAMQ, à un impact budgétaire net de 7,5 M\$ pour les 3 premières années. Celui-ci pourrait varier de 5 M\$ à 8,7 M\$ sur 3 ans, selon la proportion de patients présentant une maladie différenciée et la durée de traitement considérée.

De plus, seule une indication reconnue s'avère un choix responsable, et ce, dans le but d'assurer à l'ensemble des citoyens un accès équitable et raisonnable aux soins 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 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).

santé.

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

Motifs de la position unanime

- L'évérolimus allonge d'environ 7,1 mois la survie sans progression, par rapport au placebo. Cependant, aucun gain de survie globale n'est, jusqu'à présent, démontré dans l'étude RADIANT-4.
- L'évérolimus permet de contrôler la maladie chez une proportion importante de patients, comparativement au placebo.
- La toxicité de l'évérolimus est importante, mais les effets indésirables qu'il occasionne sont connus et leur prise en charge permet d'en réduire la fréquence et la gravité.
- L'évérolimus ne semble pas provoquer une détérioration de la qualité de vie, par rapport au placebo.
- Les teneurs de 2,5 mg, de 5 mg, de 7,5 mg ou de 10 mg d'évérolimus sont pertinentes, car elles concordent avec le régime posologique utilisé dans l'étude RADIANT-4 ou permettent de faire les ajustements posologiques nécessaires.
- L'évérolimus représente une nouvelle option thérapeutique qui répondrait à un besoin de santé important à ce stade de la maladie.
- Le coût de traitement avec l'évérolimus est élevé.
- Le ratio coût-utilité différentiel est important entre l'évérolimus en ajout aux meilleurs soins de soutien et ces derniers employés seuls.
- L'usage de l'évérolimus pour le traitement des TNE du tube digestif ou du poumon pourrait engendrer des coûts supplémentaires sur le budget de la RAMQ.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Baselga J, Campone M, Piccart M, et coll.** Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366(6):520-9.
- **Choti M, Bobiak S, Strosberg J, et coll.** Prevalence of functional tumors in neuroendocrine carcinoma: An analysis from the NCCN NET database. *J Clin Oncol* 2012;30 (suppl; abstract 4126).
- **Faggiano A, Malandrino P, Modica R, et coll.** Efficacy and safety of everolimus in extrapancreatic neuroendocrine tumor: a comprehensive review of literature. *Oncologist* 2016;21(7):875-86.
- **Hallet J, Law CH, Cukier M, et coll.** Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer* 2015;121(4):589-97.
- **Modlin IM, Kidd M, Latich I, et coll.** Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology* 2005;128(6):1717-51.
- **Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et coll.** Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372:449-56.
- **Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et coll.** Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1803-13.
- **Pavel M, Strosberg JR, Pacaud L, et coll.** Health-related quality of life (HRQoL) in patients with advanced neuroendocrine tumors (NET) of gastrointestinal (GI) or lung origin in the phase 3 RADIANT-4 trial. *J Clin Oncol* 2016;34 (suppl; ASCO, abstract e15657).
- **Singh S, Asa SL, Dey C, et coll.** Diagnosis and management of gastrointestinal neuroendocrine tumors: an evidence-based Canadian consensus. *Cancer Treat Rev* 2016;47:32-45.
- **Teckle P McTaggart-Cowan H, Van der Hoek K, et coll.** Mapping the FACT-G cancer-specific quality of life instrument to the EQ-5D and SF-6D. *Health Qual Life Outcomes* 2013;11: 203.

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 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).

- **Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et coll.** New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United State, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(3):205-16.
- **Ullman K.** Everolimus effectively treats neuroendocrine tumors of gut and lungs. *J Natl Cancer Inst* 2016;Jul 108(7).
- **Yao JC, Fazio N, Buzzoni R, et coll.** Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet* 2016 Mar; 387(6):968-77.
- **Yao JC, Fazio N, Singh S, et coll.** Everolimus (EVE) in advanced, nonfunctional, well-differentiated neuroendocrine tumors (NET) of gastrointestinal (GI) or lung origin: Second interim overall survival (OS) results from the RADIANT-4 study [Abstract 4090]. Affiche présentée au congrès annuel de l'American Society for Clinical Oncology (ASCO), 2016; 3-7 juin; Chicago, Illinois, USA.
- **Yao JC, Shah MH, Ito T, et coll.** Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364(6):514-23.
- **Young TA, Mukuria C, Rowen D, et coll.** Mapping Functions in Health-Related Quality of Life: Mapping from Two Cancer-Specific Health-Related Quality-of-Life Instruments to EQ-5D-3L. *Med Decis Making* 2015;35(7): 912-26.

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 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).