

ERBITUX^{MC} – Cancer colorectal métastatique

FÉVRIER 2012

Marque de commerce : Erbitux

Dénomination commune : Cétuximab

Fabricant : B.M.S.

Forme : Solution pour perfusion intraveineuse

Teneur : 2 mg/ml

PROJET PILOTE EN ONCOLOGIE :

Avis de refus à défaut d'une entente de partage de risques financiers

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

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le cétuximab est un anticorps monoclonal en partie humanisé qui se lie spécifiquement au récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR). Il est actuellement inscrit à la *Liste de médicaments - Établissements* pour le traitement du cancer de la tête et du cou. Il est indiqué également pour le traitement du cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR, soit en association avec l'irinotécan, chez les patients réfractaires aux autres chimiothérapies à base d'irinotécan, soit en monothérapie chez les patients réfractaires aux chimiothérapies à base d'irinotécan et d'oxaliplatine et qui ont reçu un traitement par fluoropyrimidine, dont les tumeurs présentent le gène *KRAS* (*Kirsten Rat Sarcoma*) de type sauvage (non muté). Le panitumumab (Vectibix^{MC}), indiqué en monothérapie chez la même population, fait aussi l'objet d'une recommandation dans le cadre des travaux actuels.

Il s'agit de la quatrième évaluation d'Erbitux^{MC}, utilisé en monothérapie, pour le traitement de troisième intention du cancer colorectal métastatique. Rappelons que le fabricant peut demander que son dossier soit évalué de façon prioritaire en raison des critères suivants : Le délai de l'évaluation est susceptible d'amener, pour les malades devant recevoir ce médicament, une progression rapide et irréversible de la maladie pouvant entraîner des préjudices importants et aucune option thérapeutique n'apparaît sur la *Liste de médicaments* du régime général ou sur la *Liste de médicaments - Établissements*.

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

BREF HISTORIQUE

Juin 2009, Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique
octobre 2009 et
avril 2010

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique du cétuximab a été reconnue pour le traitement de troisième intention du cancer colorectal métastatique chez les personnes porteuses d'un gène *KRAS* non muté. L'efficacité du cétuximab est démontrée dans une étude de phase III de bonne qualité méthodologique (Jonker 2007) ainsi que dans une analyse rétrospective évaluant les données de cette étude en fonction du statut *KRAS* (Karapetis 2008). Dans ces essais, le cétuximab en ajout aux meilleurs soins de soutien est comparé aux meilleurs soins de soutien seuls. Il n'était pas possible pour les patients assignés aux meilleurs soins de soutien de recevoir le cétuximab à la progression de la maladie (*crossover*). Les résultats de l'analyse de Karapetis montrent que l'usage du cétuximab procure un gain de survie médiane globale de 4,7 mois chez les personnes porteuses d'un gène *KRAS* non muté lorsqu'il est comparé aux meilleurs soins de soutien seuls (9,5 mois contre 4,8 mois, $p < 0,001$), pour un rapport des risques instantanés (RRI, *hazard ratio*) de 0,55 (IC95 % : 0,41 à 0,74). De plus, la survie médiane sans progression est de 3,7 mois chez les patients recevant le cétuximab en association avec les meilleurs soins de soutien et de 1,9 mois chez ceux recevant les meilleurs soins de soutien seuls, pour un RRI de 0,40 (IC95 % : 0,30 à 0,54). Par ailleurs, le cétuximab est généralement bien toléré et est associé à une moins grande détérioration de la qualité de vie comparativement aux meilleurs soins de soutien seuls (Au 2009).

Dans le cadre des présents travaux, aucune nouvelle publication n'est soumise. Les membres du CSEMI et du CEPO reconnaissent la valeur thérapeutique du cétuximab, utilisé en monothérapie, pour le traitement de troisième intention du cancer colorectal métastatique chez les personnes porteuses d'un gène *KRAS* non muté.

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

Le coût mensuel du traitement avec le cétuximab, chez une personne présentant une surface corporelle de 1,73 mètre carré, est maintenant de [REDACTÉ]. Ce coût est [REDACTÉ] à celui du panitumumab (6 000 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, une mise à jour des données cliniques ainsi qu'une diminution du coût d'acquisition du médicament ont été considérées dans l'analyse coût-utilité non publiée soumise par le fabricant antérieurement. Celle-ci compare l'usage du cétuximab en ajout aux meilleurs soins de soutien aux meilleurs soins de soutien seuls pour le traitement de dernier recours du cancer colorectal métastatique chez les patients présentant un gène *KRAS* non muté. Dans un contexte canadien, les caractéristiques de l'analyse sont les suivantes :

- un modèle de Markov qui représente la phase de progression du cancer selon que le patient subit ou non des effets indésirables;
- une approche méthodologique reposant sur celle de l'étude de Mittmann (2009);
- un horizon temporel de deux ans;
- les données de survie globale et de survie sans progression qui proviennent des données de suivi de l'étude principale transmises par le National Cancer Institute of Canada (NCIC);

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

- les données sur les effets indésirables qui proviennent de l'étude de Jonker et de celle de Karapetis;
- les valeurs d'utilité qui proviennent du questionnaire *Health Utilities Index* (HUI) utilisé dans l'essai de Jonker;
- les données d'utilisation des ressources de santé recueillies de façon prospective dans les essais cliniques;
- une perspective d'un tiers payant qui tient compte des coûts médicaux directs, soit ceux des médicaments et de leur administration, des soins médicaux, des tests de laboratoire ainsi que du suivi des effets indésirables.

Ratios coût-utilité différentiels du cétuximab associé aux meilleurs soins de soutien comparativement à ces derniers seuls pour le traitement du cancer colorectal métastatique chez les porteurs du gène *KRAS* non muté

	Fabricant			INESSS ^a
	Différence des QALY gagnés	Différence des coûts totaux	Ratio coût-utilité (\$/QALY gagné)	Ratio coût-utilité (\$/QALY gagné)
Cétuximab contre les meilleurs soins	■	■	■	145 252
Analyses de sensibilité déterministes	■	■	■	135 028 à 182 936

a Scénarios regroupant divers changements : les survies sans progression et globale, le coût des effets indésirables, le coût des meilleurs soins de soutien

L'analyse pharmacoéconomique est jugée de bonne qualité méthodologique. Elle présente l'avantage de ne pas nécessiter d'extrapolation des moyennes de survie globale et de survie sans progression. Toutefois, certaines limites sont notées, soit :

- une représentation limitée de l'évolution de la maladie;
- un suivi des effets indésirables qui ne correspond pas adéquatement à la pratique québécoise;
- des valeurs d'utilité non différentielles entre le groupe traité et le groupe recevant les meilleurs soins de soutien alors que les experts consultés jugent qu'elles devraient l'être;
- l'absence d'une perspective sociétale qui aurait pu tenir compte des coûts indirects pour les patients et leurs aidants naturels;
- l'absence d'analyses de sensibilité probabilistes.

L'INESSS a obtenu, avec ce devis, des valeurs de coût par année de vie gagnée pondérée par la qualité du cétuximab utilisé en dernier recours jugées très élevées. Elles correspondent à une situation où le produit n'est pas efficient. Les résultats de nouvelles analyses de sensibilité réalisées par l'INESSS ne permettent pas de modifier cette conclusion. En effet, même dans un scénario optimiste selon lequel les pertes de médicament sont réduites lors de l'administration grâce au regroupement de plusieurs patients, le nouveau ratio demeure trop élevé. Ainsi, l'INESSS juge que le cétuximab ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique lorsqu'il est utilisé en monothérapie pour le traitement de troisième intention du cancer colorectal métastatique chez les personnes porteuses d'un gène *KRAS* non muté.

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

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

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

Le cétuximab représente une avancée majeure dans le traitement du cancer colorectal métastatique, le troisième type de cancer le plus fréquemment diagnostiqué et la deuxième plus importante cause de décès par cancer au Québec. Il s'agit d'une nouvelle thérapie en soins de fin de vie qui permet de modifier le cours naturel de la maladie. En effet, en troisième intention de traitement, le gain de survie médiane globale de 4,7 mois que procure le cétuximab est important. De plus, le cétuximab permet de préserver un état de santé acceptable. L'absence de ce médicament dans l'arsenal thérapeutique peut compromettre la survie des patients pour qui aucune option de traitement n'est disponible, à part des soins de confort ou de soutien.

Son usage en perfusion intraveineuse, chaque semaine, nécessite le recours à un plateau technique comparativement aux meilleurs soins de soutien qui ne le nécessitent pas.

L'impact budgétaire présenté par le fabricant repose sur la prévalence du cancer colorectal métastatique au Canada, selon les données relatives au cancer sur une période de cinq ans. Il est présumé que la prévalence de cas de cancer colorectal métastatique est la même que son incidence. Par ailleurs, il est présumé que 15,8 % des patients présentant un cancer colorectal métastatique sont au stade IV de la maladie, que 58 % sont porteurs du gène *KRAS* non muté et qu'un pourcentage réduit de patients recevrait un traitement de troisième intention. Il est présumé que la durée du traitement serait de 18,9 semaines, pour un coût moyen du traitement du cétuximab associé aux meilleurs soins de soutien de 27 836 \$ par patient. Le cétuximab prendrait toutes les parts de marché.

Impact budgétaire net de l'ajout d'Erbix^{MC} en médicament d'exception à la Liste de médicaments – Établissements en monothérapie pour le traitement de troisième intention du cancer colorectal métastatique chez les patients présentant un gène *KRAS* non muté

Scénarios		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^a	Établissements	4 678 926 \$	4 788 374 \$	4 897 823 \$	14 365 123 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans : le plus élevé			17 812 752 \$
		Pour 3 ans : le plus faible			12 194 787 \$
INESSS ^b	Établissements	11 560 885 \$	11 792 103 \$	11 910 024 \$	35 263 012 \$

a Selon la proposition d'un critère par le fabricant

b Selon l'indication reconnue recommandée

L'INESSS juge les prévisions présentées sous-estimées. Il a donc apporté des modifications à certaines hypothèses, soit :

- une augmentation de la proportion de patients qui reçoivent un traitement du cancer colorectal métastatique en première, deuxième et troisième intention;
- une diminution de la durée de traitement avec le cétuximab;

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

- une augmentation de l'estimation du nombre de personnes présentant un cancer colorectal métastatique au Québec.

Ainsi, l'INESSS estime que des coûts additionnels totaux de près de 35,3 M\$ pourraient être imputés au budget médicament des établissements de santé pour les trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue au cétuximab pour le traitement de troisième intention du cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR aux conditions recommandées.

Finalement, le fabricant estime que la baisse de prix de son produit, annoncée si le cétuximab était remboursé pour le traitement du cancer colorectal métastatique comme recommandé, permettrait des économies annuelles moyennes d'environ ■■■ pour l'indication actuellement remboursée du traitement du carcinome épidermoïde localement avancé de la tête et du cou.

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, l'évaluation ne permet pas de recommander l'ajout d'une indication reconnue à Erbitux^{MC} sur la *Liste de médicaments - Établissements* pour le traitement de troisième intention, en monothérapie, du cancer colorectal métastatique chez les patients présentant un gène *KRAS* non muté, car son coût est trop élevé par rapport à l'ensemble des bénéfices démontrés.

DÉLIBÉRATIONS DANS LE CADRE D'UN PROJET PILOTE EN ONCOLOGIE

L'INESSS élabore actuellement un nouveau cadre de référence pour l'évaluation des médicaments onéreux qui visent à traiter les cancers ayant un lourd fardeau de morbidité et de mortalité. Ainsi, de nouveaux outils de gestion des risques cliniques, économiques et organisationnels ont fait l'objet de recommandations préliminaires dans un rapport transmis au ministre de la Santé et des Services sociaux le 18 novembre 2011. Cette démarche a été entreprise afin de développer de nouvelles modalités d'accès à ces traitements tout en respectant l'objet du régime général d'assurance médicaments, qui consiste à assurer un accès raisonnable et équitable aux médicaments requis par l'état de santé des personnes. Cette nouvelle recommandation s'inscrit dans le cadre d'un projet pilote en oncologie.

La valeur thérapeutique d'Erbitux^{MC} est reconnue principalement sur le gain en survie des patients présentant un gène *KRAS* non muté avec peu d'incertitude clinique, et ce, avec une préservation de la qualité de vie. De plus, les bénéfices sur la santé sont jugés importants pour les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique, car il s'agit du troisième type de cancer le plus fréquemment diagnostiqué et de la deuxième plus importante cause de décès par cancer au Québec. Ce cancer est associé à des symptômes importants.

Cependant, le ratio coût-utilité se situe au-dessus des valeurs jugées normalement acceptables. Dans ce cas, seule une réduction du coût de traitement global permettrait de ramener le ratio coût-utilité à une valeur acceptable. Cet élément est nécessaire pour rendre accessible ce médicament.

Par ailleurs, les membres sont d'avis que les conséquences d'ajouter une indication reconnue à Erbitux^{MC} sur la santé de la population et sur le système de santé sont significatives. Dans ce contexte particulier, il n'y a aucune autre option de traitement qui prolonge la survie. L'ajout d'une indication reconnue entraînerait toutefois des dépenses substantielles pour le système de

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

santé. En conséquence, Erbitux^{MC} pourrait faire l'objet d'un ajout d'une indication reconnue conditionnel à une entente de partage des risques financiers avec le fabricant afin de diminuer le coût du traitement. Cette mesure permettrait un accès conforme aux valeurs d'équité (prise en charge des patients vulnérables), de justice (utilisation efficiente des ressources), ainsi que de transparence, de rigueur et d'excellence.

Recommandation dans le cadre du projet pilote en oncologie

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, de la perspective des orientations émergeant des réflexions en cours et des éléments de délibération mentionnés dans le cadre d'un projet pilote, l'INESSS recommande l'ajout d'une indication reconnue à Erbitux^{MC} sur la *Liste de médicaments – Établissements* pour le traitement de troisième intention, en monothérapie, du cancer colorectal métastatique chez les patients présentant un gène *KRAS* non muté. Cet ajout serait conditionnel à la négociation d'une entente de partage de risques financiers avec le fabricant visant à réduire les coûts de traitement. Cette entente devrait permettre d'atteindre un ratio coût-utilité acceptable à la lumière des éléments délibératifs mentionnés.

Si le ministre accepte cette recommandation, des barèmes et des critères relatifs à l'entente de partage de risques financiers devraient être élaborés. L'indication reconnue serait la suivante :

- ◆ en monothérapie, pour le traitement de troisième intention du cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR chez les personnes :
 - présentant un gène *KRAS* non muté;
 - présentant un statut de performance selon l'ECOG de 0 à 2;
 - réfractaires aux chimiothérapies à base d'irinotécan et d'oxaliplatine et qui ont reçu un traitement par fluoropyrimidine;

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Au HJ, Karapetis CS, O'Callaghan CJ, et coll.** Health-related quality of life in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab: overall and KRAS-specific results of the NCIC CTG and AGITG CO.17 Trial. *J Clin Oncol* 2009;27(11):1822-8.
- **Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et coll.** Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007;357(20):2040-8.
- **Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker D, et coll.** K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008;359(17):1757-65.
- **Mittmann N, Au HJ, Tu D, et coll.** Prospective cost-effectiveness analysis of cetuximab in metastatic colorectal cancer: evaluation of National Cancer Institute of Canada clinical trials groups CO.17 trial. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(17):1182-92.

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

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