

VECTIBIX^{MC} – Cancer colorectal métastatique

FÉVRIER 2012

Marque de commerce : Vectibix

Dénomination commune : Panitumumab

Fabricant : Amgen

Forme : Solution pour perfusion intraveineuse

Teneur : 20 mg/ml

Avis de refus

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 panitumumab est un anticorps monoclonal entièrement humanisé qui inhibe le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) exprimé par les cellules normales et cancéreuses. Santé Canada a émis un avis de conformité conditionnel pour Vectibix^{MC}. Il est indiqué « en monothérapie chez les patients atteints d'un carcinome colorectal métastatique exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) et comportant le gène *KRAS* (*Kirsten Rat Sarcoma*) non muté (type sauvage) après échec de chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotécan ». Le cétuximab (Erbix^{MC}), indiqué en monothérapie chez la même population, fait l'objet d'une recommandation dans les travaux actuels.

Il s'agit de la quatrième évaluation de Vectibix^{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*.

BREF HISTORIQUE

Octobre 2008, Avis de refus – Valeur thérapeutique
décembre 2009
et septembre 2010

<p>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).</p>

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors des évaluations antérieures, la valeur thérapeutique du panitumumab pour le traitement de troisième intention du cancer colorectal métastatique n'a pas été reconnue. Les données de l'étude de Van Cutsem (2007) et de l'analyse rétrospective d'Amado (2008) montrent que le panitumumab procure un gain de survie médiane sans progression de 0,7 semaine chez l'ensemble des sujets traités et de 5 semaines chez ceux porteurs d'un gène *KRAS* non muté lorsqu'il est comparé aux meilleurs soins de soutien seuls. Cependant, l'ampleur de ce bénéfice clinique a été jugée modeste. Concernant le gain en survie globale, aucune conclusion ferme n'a pu être tirée, puisque 76 % des patients recevant les meilleurs soins de soutien seuls ont reçu le panitumumab lors de la progression de leur maladie (*crossover*). Les données de survie globale présentées dans une analyse *a posteriori*, non publiée, mais appuyée par un argumentaire sur la validité de la méthodologie utilisée, n'ont pas été retenues. En effet, certaines limites méthodologiques, dont des questionnements au sujet du maintien de l'effet de la répartition aléatoire, entraînent une incertitude quant aux résultats obtenus. De plus, des préoccupations ont été soulevées concernant l'innocuité de ce produit, notamment au regard d'une détérioration de l'état de santé physique général et d'une incidence plus élevée d'effets indésirables graves chez les personnes traitées avec le panitumumab. Par ailleurs, aucunes données ne permettaient d'apprécier clairement les gains sur la qualité de vie.

Dans les présents travaux, un argumentaire concernant la méthodologie utilisée dans l'analyse *a posteriori* est considéré et l'analyse de Wang (2011) est évaluée. De plus, l'ensemble des données cliniques est revu.

Analyse *a posteriori*

L'argumentaire soumis concerne l'interprétation des résultats de survie globale obtenus dans l'analyse *a posteriori*, selon la méthode matricielle de Schneeweiss. Cette technique permet d'évaluer l'effet de facteurs confondants inconnus et non mesurés dans des analyses menées *a posteriori*. Les résultats montrent qu'il y a peu de chance que les bénéfices cliniques observés avec l'usage du panitumumab soient attribuables à un biais introduit dans l'analyse *a posteriori*. Toutefois, la présence d'un facteur de confusion potentiel ne peut pas être écartée. Ainsi, ces données ne convainquent pas les membres du CSEMI et du CEPO de l'absence d'un facteur de confusion potentiel et une incertitude demeure quant à la possibilité que les résultats de survie globale soient non significatifs.

En résumé, en ce qui a trait à la comparabilité des groupes dans l'analyse des données de survie globale menée *a posteriori*, les membres du CSEMI et du CEPO sont d'avis qu'une incertitude demeure toujours présente.

Qualité de vie

L'analyse de Wang compare la survie sans progression pondérée par la qualité de vie des patients porteurs d'un gène *KRAS* non muté recevant le panitumumab comparativement à ceux recevant les meilleurs soins de soutien seuls, à partir des données des publications principales (Van Cutsem, Amado). La méthode Q-TWiST est utilisée. Celle-ci permet de pondérer la survie en tenant compte du temps vécu sans symptôme lié à la maladie et sans toxicité liée au traitement (phase TWiST). Ce sont les scores moyens au questionnaire de qualité de vie

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

EuroQol (EQ-5D) disponibles qui ont servi à estimer les coefficients d'utilité dans l'analyse. Le principal résultat est le suivant :

- une survie médiane sans progression ajustée par la qualité de vie de 12,3 semaines est observée chez les patients recevant le panitumumab comparativement à 5,8 semaines chez ceux recevant les meilleurs soins de soutien seuls, pour une différence de 6,5 semaines en faveur du panitumumab ($p < 0,0001$).

La méthodologie de cette analyse est reconnue et validée. Cependant, un nombre significatif de questionnaires EQ-5D, complétés chaque mois, sont manquants. Ainsi, l'absence de questionnaires affecte la qualité de l'analyse; ce qui ne permet pas de reconnaître les résultats présentés.

Toutefois, en ce qui a trait à la qualité de vie des patients recevant le panitumumab, les membres du CSEMI et du CEPO jugent que l'expérience clinique et l'avis d'experts en oncologie qui utilisent ce produit sont suffisants pour affirmer que les effets indésirables, principalement d'ordre dermatologique, sont généralement bien gérés. De plus, le panitumumab est associé à une moins grande détérioration de la qualité de vie des sujets comparativement aux meilleurs soins de soutien seuls.

Révision des données cliniques

La majorité des membres du CSEMI et du CEPO sont d'avis que le gain de cinq semaines de survie médiane sans progression que procure le panitumumab, chez les patients porteurs d'un gène *KRAS* non muté (Amado), est statistiquement et cliniquement significatif, particulièrement en dernière intention de traitement du cancer colorectal métastatique. De plus, ils considèrent qu'une diminution du risque de progression de la maladie de 55 % en faveur du panitumumab (rapport des risques instantanés (RRI, *hazard ratio*) de 0,45, IC95 % : 0,34 à 0,59) constitue un bénéfice clinique. Quant aux données de survie globale, ils ne reconnaissent pas celles présentées dans l'analyse *a posteriori*. Toutefois, ils soutiennent que la corrélation entre la survie sans progression et la survie globale est bien établie dans le contexte du cancer colorectal métastatique (Buyse 2007, Tang 2007). Ainsi, selon l'avis d'experts consultés, il est approprié de considérer qu'un gain de 5 semaines de survie médiane sans progression pourrait être associé à un gain de 10 semaines de survie médiane globale dans le contexte du cancer colorectal métastatique.

D'autre part, malgré les limites méthodologiques de l'analyse *a posteriori*, il est constaté que les résultats de survie globale présentés s'apparentent à ceux obtenus avec le cétuximab, un médicament de la même classe thérapeutique qui possède le même mécanisme d'action. Une mise en parallèle de l'ensemble des données d'efficacité du panitumumab avec celles du cétuximab est réalisée. Notons que les données concernant le cétuximab proviennent d'une étude avec un devis méthodologique adéquat (Jonker 2007) et d'une analyse rétrospective évaluant les données de cette étude en fonction du statut *KRAS* (Karapetis 2008). Ainsi, chez les personnes porteuses d'un gène *KRAS* non muté, les principaux constats sont les suivants :

- un gain de survie médiane sans progression de 5 semaines est obtenu avec le panitumumab comparativement à 7,8 semaines avec le cétuximab;
- une réduction du risque de progression de la maladie de 55 % (RRI de 0,45, IC95 % : 0,34 à 0,59) est obtenue avec le panitumumab comparativement à 60 % (RRI de 0,40, IC95 % : 0,30 à 0,54) 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).

- un gain de survie médiane globale de ■■■ (analyse *a posteriori*) est obtenu avec le panitumumab comparativement à 4,7 mois avec le cétuximab;
- une réduction du risque de mortalité de 33 % (RRI de 0,67, IC95 % : 0,55 à 0,82) est obtenu avec le panitumumab comparativement à 45 % (RRI de 0,55, IC95 % : 0,41 à 0,74) avec le cétuximab.

La mise en parallèle des résultats observés avec le panitumumab et le cétuximab laisse croire à une efficacité semblable des deux produits.

En conclusion, la majorité des membres du CSEMI et du CEPO reconnaissent que le panitumumab procure un gain statistiquement et cliniquement significatif de survie médiane sans progression de cinq semaines chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique et porteurs d'un gène *KRAS* non muté. De plus, ils reconnaissent qu'il y a une corrélation entre la survie sans progression et la survie globale dans le contexte du cancer colorectal métastatique. En ce qui a trait à l'innocuité et à la qualité de vie des patients, ils jugent que le panitumumab est généralement bien toléré et qu'il est associé à une moins grande détérioration de la qualité de vie des sujets comparativement aux meilleurs soins de soutien seuls. Par conséquent, les membres du CSEMI et du CEPO sont majoritairement d'avis que le panitumumab, en monothérapie, satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de troisième intention du cancer colorectal métastatique réfractaire à la chimiothérapie à base d'oxaliplatine et d'irinotécan chez les personnes porteuses d'un gène *KRAS* non muté.

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

Le prix d'une fiole de 5 ml de panitumumab dosé à 20 mg/ml est de 600 \$. Le coût mensuel du traitement avec ce médicament, chez une personne présentant une surface corporelle de 1,73 mètre carré, est de 6 000 \$. Ce coût est légèrement inférieur à celui du cétuximab (6 270 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse coût-efficacité et coût-utilité, non publiée, est analysée. L'usage du panitumumab associé aux meilleurs soins de soutien chez des sujets porteurs d'un gène *KRAS* non muté est comparé à celui des meilleurs soins de soutien seuls chez des personnes porteuses d'un gène *KRAS* muté. Cette analyse présente les caractéristiques suivantes :

- un modèle de décision analytique avec quatre niveaux de réponse différents : réponse partielle, maladie stable, progression de la maladie ou autres;
- un horizon temporel de 12 mois;
- une efficacité en temps de survie sans progression et de survie globale estimée par différentes méthodes statistiques des résultats de l'analyse *a posteriori*;
- des valeurs d'utilité qui proviennent du questionnaire EQ-5D administré lors de l'essai de Van Cutsem (Siena 2007);
- une perspective d'un ministère de la santé qui considère les coûts médicaux directs tels que ceux des médicaments, de leur administration, du suivi de leurs effets indésirables et de la maladie, des visites médicales et des hospitalisations.

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

Ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels du panitumumab associé aux meilleurs soins de soutien comparativement à ces derniers seuls pour le traitement du cancer colorectal métastatique

Panitumumab contre les meilleurs soins	Fabricant				
	Différence des années de vie gagnées	Différence des QALY gagnés	Différence des coûts totaux	Ratio coût-efficacité (\$/année de vie gagné)	Ratio coût-utilité (\$/QALY gagné)
SELON LES RÉSULTATS DE L'ANALYSE A POSTERIORI DES ESSAIS DE VAN CUTSEM ET D'AMADO					
	█ (█ semaines)	█	█	█	█
SELON UNE MODÉLISATION					
	█ (█ semaines)	█	█	█	█
Analyses de sensibilité	La probabilité que le ratio du panitumumab comparativement aux soins de soutien soit inférieur à : <ul style="list-style-type: none"> - 50 000 \$/année de vie gagnée n'est pas disponible; - 100 000 \$/année de vie gagnée est de █; - 50 000 \$/QALY gagné n'est pas disponible; - 100 000 \$/QALY gagné est de █ 				
INESSS^a					
Ratio coût-utilité	Selon une survie sans progression différentielle de 5 semaines et une survie globale différentielle de 10 semaines				█ \$/QALY gagné
Analyses de sensibilité	Selon une survie sans progression différentielle de 5 semaines et une survie globale différentielle de 5 semaines				█ \$/QALY gagné

a Scénarios regroupant divers changements : coût de suivi des effets indésirables augmentés, absence de différence de coût pour le test du KRAS et modification des temps de SSP et de SG

L'analyse pharmacoéconomique est jugée de bonne qualité méthodologique. La modélisation de la maladie, qui tient compte du temps avant et après la progression, semble bien refléter le contexte de cette maladie. Toutefois, certaines limites sont notées, telles que :

- les données de survie utilisées, soit celles provenant de l'analyse *a posteriori*, sont jugées inadéquates;
- les valeurs d'utilité obtenues à partir de la moyenne des valeurs d'utilité calculée pour chaque sujet de l'étude pourraient ne pas représenter adéquatement les différents états de santé considérés;
- les coûts de l'utilisation des ressources de santé, qui correspondent au suivi des patients, utilisés dans l'analyse sont jugés fragmentaires;
- l'absence d'une perspective sociétale qui aurait pu tenir compte des coûts indirects pour les patients et leurs aidants naturels.

L'ajustement de ces hypothèses, selon des données jugées plus réalistes, aurait un effet à la hausse sur le ratio coût-utilité. En effet, les valeurs de coût par année de vie gagnée pondérée par la qualité du panitumumab utilisé en dernier recours obtenues sont jugées très élevées et traduisent 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. Entre autres, la probabilité que le ratio du panitumumab comparativement aux meilleurs soins de soutien seuls soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné est faible. Ainsi, l'INESSS juge que le panitumumab ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique lorsqu'il est

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

utilisé pour le traitement de troisième intention du cancer colorectal métastatique chez les personnes porteuses d'un gène *KRAS* non muté.

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 panitumumab 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 panitumumab entraîne des conséquences qui ne peuvent être entièrement traduites par ces critères.

Le panitumumab 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. En effet, en troisième intention de traitement, le gain de survie médiane sans progression de cinq semaines que procure le panitumumab est cliniquement significatif. L'absence de ce médicament dans l'arsenal thérapeutique peut compromettre la survie des patients chez qui aucune option de traitement n'est disponible, à part des meilleurs soins de soutien.

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

Un faible pourcentage de réaction allergique est observé lors des perfusions avec le panitumumab, anticorps monoclonal entièrement humanisé. Ainsi, un suivi post-infusion n'est pas nécessairement requis avec ce médicament.

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, et à la lumière des réflexions en cours dans le cadre du projet pilote en oncologie, l'INESSS recommande de ne pas inscrire Vectibix^{MC} sur la *Liste de médicaments - Établissements* pour le traitement de troisième intention du cancer colorectal métastatique chez les patients présentant un gène *KRAS* non muté, car il ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Amado RG, Wolf M, Peeters M, et coll.** Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(10):1626-34.
- **Buyse M, Burzykowski T, Carroll K, et coll.** Progression-free survival is a surrogate for survival in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(33):5218-24.
- **Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis C, et coll.** Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007;357(20):2040-8.
- **Karapetis C, 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.
- **Siena S, Peeters M, Van Cutsem E et coll.** Association of progression free survival with patient reported outcomes and survival: results from a randomised phase 3 trial of panitumumab. *Br J Cancer* 2007;97:1469-74.

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).

- **Tang PA, Bentzen SM, Chen EX, et coll.** Surrogate end points for median overall survival in metastatic colorectal cancer: literature-based analysis from 39 randomized controlled trials of first-line chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007;25(29):4562-8.
- **Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et coll.** Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(130):1658-64.
- **Wang J, Zhao Z, Barber B, et coll.** A Q-TWIST analysis comparing panitumumab plus best supportive care (BSC) with BSC alone in patients with wild-type KRAS metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2011;104(12):1848-53.

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).