

AFINITOR^{MC} – Cancer du sein avancé ou métastatique

FÉVRIER 2014

Marque de commerce : Afinitor

Dénomination commune : Évérolimus

Fabricant : Novartis

Forme : Comprimé

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

Avis de refus – À moins que le rapport entre le coût et l'efficacité soit modifié pour atteindre un niveau acceptable (10 mg)

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

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas ajouter une indication reconnue à Afinitor^{MC}, à la teneur de 10 mg, sur les listes de médicaments pour le traitement des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein à un stade localement avancé ou métastatique, avec récepteurs hormonaux positifs (RH+) et ne surexprimant pas le récepteur de type 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2- : *human epidermal growth factor receptor-2*) dont la maladie a progressé ou récidivé pendant ou après l'usage d'un inhibiteur de l'aromatase non-stéroïdien (létrozole ou anastrozole), à moins que ce produit fasse l'objet d'une mesure d'atténuation du fardeau économique visant à rendre son rapport entre le coût et l'efficacité acceptable et cela, dans le but d'assurer à l'ensemble des citoyens un accès équitable et raisonnable aux soins de santé.

L'indication reconnue proposée pour l'évérolimus est la suivante :

- ◆ en association avec l'exémestane, pour le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique, positif pour les récepteurs hormonaux et ne surexprimant pas le récepteur HER2 chez les femmes ménopausées :
 - dont le cancer a progressé malgré l'administration d'un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (anastrozole ou létrozole) administré dans le contexte adjuvant ou métastatique;
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2;

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer de 0 à 2.

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

La mesure d'atténuation du fardeau économique proposée est la suivante :

- Une contribution financière importante du fabricant pour améliorer le rapport entre le coût et l'efficacité.

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).

À l'intention du public

Afinitor^{MC} est un médicament utilisé chez les femmes atteintes d'un cancer avancé ou métastatique. À ces stades de la maladie, même avec un traitement, l'état des patientes se détériore rapidement. Elles survivent normalement moins de cinq ans. Les traitements offerts visent tous à améliorer leur confort et à gagner quelques mois en bonne forme, mais il est actuellement impossible de guérir à ce stade de la maladie.

Les résultats obtenus dans une étude sont jugés importants puisqu'ils démontrent que l'ajout d'Afinitor^{MC} à une des thérapies hormonales utilisées actuellement en deuxième intention permet de retarder la progression de la maladie chez les patientes d'environ 4 mois. Il permet aussi de maintenir la qualité de vie des patientes.

Le coût de traitement médian estimé par patient avec ce nouveau médicament est d'environ 39 000 \$. Le rapport entre le coût et l'efficacité (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie) d'Afinitor^{MC}, associé à l'exémestane, est très élevé lorsqu'il est comparé à l'usage de l'exémestane seule.

L'INESSS est conscient qu'un gain de survie de quelques mois est un argument majeur pour les patientes et aux yeux des citoyens, la lutte pour la vie étant une valeur fondamentale dans notre société. Mais dans un contexte de ressources limitées, l'INESSS doit émettre une recommandation pour que celles-ci soient investies de façon responsable afin de permettre d'aider le plus de patients possibles dans l'ensemble du système de santé.

Puisque le coût d'Afinitor^{MC} est très élevé par rapport aux bienfaits qu'il apporte et que les coûts qu'il entraînera sont très élevés (50 millions de dollars sur trois ans), l'INESSS juge plus responsable que le fabricant contribue à la diminution du fardeau économique sur le système de santé.

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).

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 oncologues, 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.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'évérolimus est un inhibiteur de la mTOR (cible mammalienne de la rapamycine). Il cible spécifiquement un complexe de transduction du signal dans une voie dérégulée dans bon nombre de cancers chez l'humain, incluant le cancer du sein.

Il est indiqué notamment « chez les femmes ménopausées dans le traitement du cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatif, en association avec l'exémestane à la suite d'une récurrence ou d'une progression de la maladie après un traitement par le létrozole ou l'anastrozole ». Actuellement, l'évérolimus est inscrit en médicament d'exception pour le traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique et des tumeurs neuroendocrines pancréatiques, selon certaines conditions.

Il s'agit de la première évaluation d'Afinitor^{MC} par l'INESSS pour le traitement du cancer du sein.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer du sein est une maladie fréquente et grave (environ 6 000 nouveaux cas en 2013 au Québec). Il s'agit du cancer le plus fréquemment diagnostiqué et la deuxième cause de décès par cancer chez les femmes au Québec. Environ 40 % des femmes chez qui le diagnostic a été posé présenteront un jour un cancer du sein avancé. Environ 50 % des cancers du sein métastatique surviendront chez des femmes ménopausées et 65 % des tumeurs observées sont RH+ et HER2-. Les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique ont un taux de survie relatif à 5 ans de 15 % à 18 %. Le traitement du cancer du sein avancé demeure à visée palliative dans le but de maintenir ou d'améliorer la qualité de vie, et possiblement d'améliorer la survie. Le traitement standard de première intention chez les patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé RH+ et HER2- est la thérapie endocrinienne avec les inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens (anastrozole ou létrozole). En deuxième intention de traitement, d'autres thérapies endocriniennes peuvent être administrées telles l'exémestane (Aromasin^{MC} et version générique) ou le tamoxifène (Nolvadex-D^{MC} et versions génériques). Le fulvestrant (Faslodex^{MC}) constitue également une option de traitement, mais il n'est pas inscrit sur les listes de médicaments. En présence d'une maladie qui progresse rapidement ou qui est réfractaire à l'hormonothérapie, divers agents de chimiothérapie peuvent être utilisés en monothérapie, dont la capécitabine (Xeloda^{MC}), le docetaxel (Taxotere^{MC}), l'épirubicine (Pharmorubicin PFS^{MC} et versions génériques) ou le paclitaxel (Taxol^{MC} et versions génériques).

<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 <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>

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude de phase III de Baselga (2012), complétée par des données supplémentaires sous la forme d'un abrégé de publication (Piccart 2012), ainsi que l'analyse de Burris (2013) sont celles retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. L'étude de phase II de Bachelot (2012) n'est pas retenue, car l'usage de l'évérolimus en association avec le tamoxifène n'est pas approuvé par Santé Canada.

L'étude de Baselga (BOLERO-2) est un essai à répartition aléatoire, multicentrique, réalisé à double insu, qui compare l'efficacité et l'innocuité de l'association évérolimus et exémestane à celles d'un placebo combiné à l'exémestane. Elle a été réalisée chez 724 femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein à un stade localement avancé ou métastatique RH+ et HER2-, dont la maladie a progressé ou récidivé pendant ou après l'usage d'un inhibiteur de l'aromatase non-stéroïdien (létrazole ou anastrozole) administré dans un contexte adjuvant ou métastatique. D'autres thérapies hormonales ont pu être administrées chez les femmes antérieurement, mais celles-ci ne devaient pas avoir reçu plus d'une chimiothérapie pour traiter la maladie avancée. Elles présentaient un indice fonctionnel selon l'ECOG de 2 ou moins ainsi qu'au moins une lésion mesurable ou, en absence de maladie mesurable, des métastases osseuses principalement lytiques. L'évérolimus à raison de 10 mg par jour ou le placebo étaient administrés à l'insu en association avec l'exémestane 25 mg par jour, jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs liés au traitement, l'administration de l'évérolimus pouvait être interrompue temporairement ou la dose pouvait être ajustée selon un algorithme prédéterminé (réduction initiale à 5 mg par jour, puis à 5 mg tous les deux jours). Les patients du groupe placebo/exémestane n'avaient pas la possibilité de recevoir l'association évérolimus/exémestane à la progression de la maladie. Les principaux résultats obtenus, lors de l'analyse initiale effectuée après un suivi médian de 7,6 mois, sont présentés au tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude de Baselga (2012)

	Évérolimus et exémestane (n = 485)	Placebo et exémestane (n = 239)	RRI (IC95 %) ^a ou valeur p
Survie médiane sans progression	6,9 mois	2,8 mois	0,43 (0,35 à 0,54) p < 0,001
Réponse tumorale objective ^b	9,5 %	0,4 %	p < 0,001
Maladie stable ^c	70 %	59 %	n.d.
Décès ^c	11 %	13 %	n.d.

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

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

c Pourcentage de patientes

n.d. Non disponible

Cette étude est de bonne qualité méthodologique, car elle inclut un nombre suffisant de femmes, la répartition aléatoire est adéquate, le double insu est respecté et il n'y a pas eu de perte au suivi.

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 éléments clés suivants doivent être retenus :

- Les caractéristiques de base des patientes sont détaillées et celles-ci sont bien réparties entre les groupes.
- La population étudiée est hétérogène, notamment en ce qui concerne le type et le nombre de thérapies reçues antérieurement (1 à 8, médiane = 3). En plus d'avoir déjà été traitées avec l'anastrozole ou le létrozole, notons que 70 % des femmes ont reçu une chimiothérapie pour la maladie avancée par le passé. La chimiothérapie a été administrée en contexte néoadjuvant/adjuvant ou métastatique chez 44 % et 26 % des femmes, respectivement. En pratique, il est moins fréquent qu'une hormonothérapie, telle l'exémestane, soit administrée après l'essai d'une chimiothérapie pour la maladie métastatique. Quant aux femmes qui présentent une maladie viscérale (56 %), l'usage d'une thérapie endocrinienne est encore possible, car le choix du traitement à administrer dépend de la gravité des atteintes viscérale et fonctionnelle. De l'avis des experts, cette population représente bien celle qui serait traitée à ce stade de la maladie au Québec.
- L'objectif d'évaluation principal, la survie sans progression, est jugé acceptable dans le contexte du traitement de deuxième intention du cancer du sein avancé ou métastatique.
- Le traitement comparateur choisi, le placebo combiné à l'exémestane, est adéquat car il s'agit d'un traitement standard de deuxième intention du cancer du sein avancé ou métastatique RH+ et HER2-, après l'essai de l'anastrozole ou du létrozole chez les femmes ménopausées.
- La durée médiane d'exposition aux traitements varie d'un groupe à l'autre. En effet, les patientes ont reçu l'évérolimus pendant 15 semaines tandis que dans l'autre groupe, le placebo a été administré pendant 12 semaines. Il s'agit d'une limite qui pourrait faire en sorte que les bénéfices observés dans le groupe évérolimus/exémestane soient surestimés.

Les résultats de la première analyse intermédiaire planifiée de l'étude démontrent que l'association évérolimus/exémestane prolonge la survie médiane sans progression de 4,1 mois comparativement au placebo combiné à l'exémestane. Ce gain est jugé d'une ampleur cliniquement significative. Les résultats sur la survie médiane sans progression observés par le comité indépendant appuient ceux des investigateurs. Par ailleurs, les résultats d'analyses de sous-groupes montrent que des bénéfices sur la survie sans progression sont observés avec l'association évérolimus/exémestane peu importe les caractéristiques de base des patientes.

En ce qui concerne les objectifs secondaires d'évaluation, dont le pourcentage de patientes ayant une réponse tumorale objective ou une maladie stable, ils sont également en faveur de l'association évérolimus/exémestane. Le faible pourcentage de réponse tumorale objective observé dans les deux groupes n'est pas inattendu considérant le mécanisme d'action de ces traitements. Quant à la survie globale, un suivi à plus long terme serait nécessaire afin de bien évaluer ce paramètre. Cependant, l'administration de traitements subséquents rend difficile son évaluation.

En ce qui a trait à l'innocuité, les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquemment rapportés avec l'association évérolimus/exémestane comparativement au placebo combiné à l'exémestane sont la stomatite (8 % contre 1 %), l'anémie (6 % contre < 1 %), la dyspnée (4 % contre 1 %), la fatigue (4 % contre 1 %), l'hyperglycémie (4 % contre < 1 %) et la pneumonite (3 % contre 0 %). Le pourcentage de patientes ayant cessé le traitement en raison des effets indésirables est supérieur dans le groupe recevant l'association évérolimus/exémestane (24 %

<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 <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>

contre 5 %). Toutefois, la prise en charge de ces effets indésirables permet d'en réduire la gravité et la fréquence. Notons que la posologie reconnue par Santé Canada est de 10 mg une fois par jour, mais pour une prise en charge des effets indésirables graves, une interruption du traitement ou une réduction de la dose est recommandée. Le cas échéant, il est suggéré d'administrer une dose environ 50 % plus faible que la dose antérieure. Advenant une réduction de la dose en deçà de la teneur la plus faible offerte, il est envisagé de restreindre le traitement à une prise tous les deux jours. Dans cet essai, il n'y a pas d'information permettant d'apprécier le bénéfice chez les sujets ayant eu une interruption temporaire du traitement ou une réduction de la dose d'évérolimus. Notons que la teneur de 2,5 mg n'a pas été utilisée dans cette étude.

L'analyse *a posteriori* de Burris présente, quant à elle, les données de qualité de vie obtenues chez plus de 80 % des patientes au cours des 48 premières semaines de l'étude BOLERO-2. Le questionnaire utilisé, soit le *Quality-of-life questionnaire* (QLQ-C30) de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (OERTC), est reconnu et validé. Le temps écoulé avant la détérioration de l'indice fonctionnel selon l'ECOG est le paramètre d'intérêt. Il en ressort qu'aucune différence n'est observée entre les groupes sur ce paramètre lorsqu'une différence minimale importante de 10 points est considérée (11,7 mois contre 8,4 mois; $p = 0,1$). Ainsi, l'usage de l'association évérolimus/exémestane a un effet semblable à celui du placebo combiné à l'exémestane sur la qualité de vie des femmes.

Une mise à jour de l'étude de Baselga a été présentée au congrès annuel de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) en 2012 (Piccart). L'abrégé présente les résultats d'une analyse intermédiaire additionnelle, effectuée après un suivi médian de 18 mois. Il en ressort notamment que :

- la survie médiane sans progression est de 7,8 mois chez les patients recevant l'association évérolimus/exémestane et de 3,2 mois chez ceux recevant le placebo combiné à l'exémestane pour un RRI de 0,45 (IC95 % : 0,38 à 0,54).

Les résultats démontrent que l'évérolimus, administré en association avec l'exémestane, prolonge la survie médiane sans progression de 4,6 mois comparativement au placebo combiné à l'exémestane. L'analyse effectuée par le comité indépendant confirme également ce résultat sur l'objectif d'évaluation principal de l'étude. Ainsi, les données provenant de cette analyse planifiée, menée après un suivi médian de 18 mois, abondent dans le même sens que celles observées après un suivi médian de 7,6 mois.

Besoin de santé

L'évérolimus, qui s'ajoute à l'une des thérapies endocriniennes utilisée actuellement en deuxième intention (exémestane), constitue une nouvelle option thérapeutique à visée palliative. Son usage permet de retarder l'administration de chimiothérapies cytotoxiques. L'ensemble des thérapies palliatives administrées pour traiter le cancer du sein a pour but de permettre à l'individu de vivre quelques mois de plus et de demeurer dans un bon état général afin de pouvoir profiter de leurs derniers mois avec leur famille, leurs proches et leur communauté.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que l'évérolimus, aux teneurs de 5 mg et de 10 mg, satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de deuxième intention ou plus, en association à l'exémestane, chez les

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues 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).

femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique, RH+ et HER2-.

Motifs de la position unanime

- Les résultats d'une étude de phase III, de bonne qualité méthodologique, démontrent que l'association évérolimus/exémestane procure un gain de survie médiane sans progression de 4,1 mois par rapport au placebo combiné à l'exémestane chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein à un stade localement avancé ou métastatique, RH+ et HER2- dont la maladie a progressé ou récidivé pendant ou après l'usage d'un inhibiteur de l'aromatase non-stéroïdien (létrozole ou anastrozole). Ce gain est jugé d'une ampleur cliniquement significative.
- En ce qui concerne la survie globale, un suivi à plus long terme serait nécessaire afin de bien évaluer ce paramètre. Toutefois, l'administration de traitements subséquents rend difficile son évaluation.
- L'évérolimus entraîne des effets indésirables importants, mais connus et pris en charge par un suivi étroit des patientes.
- L'usage de l'association évérolimus/exémestane a un effet semblable à celui du placebo combiné à l'exémestane sur la qualité de vie des femmes.
- Seules les teneurs de 5 mg et de 10 mg d'évérolimus sont jugées pertinentes, car elles concordent avec le régime posologique utilisé dans l'étude principale et elles permettent de faire les ajustements posologiques énoncés dans la monographie du produit pour la prise en charge des effets indésirables graves.
- L'évérolimus en association avec l'exémestane constitue une nouvelle option thérapeutique de deuxième intention et son usage permet de retarder l'administration de chimiothérapies cytotoxiques.

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

Le prix d'un comprimé d'évérolimus, quelle que soit la teneur (5 mg ou 10 mg), est de 186 \$. Il s'ajoute au coût du comprimé de 25 mg d'exémestane (3 \$). Le coût pour 21 jours de traitement avec l'association évérolimus/exémestane est de 3 970 \$. Ce coût est supérieur à celui d'une thérapie avec l'exémestane seule (64 \$) ou le tamoxifène (7 \$) ainsi qu'à celui d'un cycle de chimiothérapie, pour une personne ayant une surface corporelle de 1,45 m², avec la capécitabine (623 \$), le docetaxel (551 \$), l'épirubicine (45 \$ à 68 \$) ou le paclitaxel (50 \$).

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'association évérolimus/exémestane comparativement à l'exémestane seule pour le traitement de deuxième intention ou plus des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique RH+ et HER2-. Cette analyse :

- se base sur un modèle qui simule l'évolution de la maladie selon trois états de santé, soit la survie sans progression, la survie après la progression de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 10 ans représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité des patientes;
- s'appuie principalement sur les résultats de l'étude de Baselga;
- inclut les valeurs d'utilité de l'étude de Lloyd (2006) et une analyse de sensibilité réalisée avec celles obtenues de façon indirecte à partir des données de qualité de vie recueillies dans l'étude de Baselga;

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 réalisée selon la perspective d'un ministère de la santé dans laquelle sont considérés les coûts en médicaments et de leur administration, ceux des procédures diagnostiques, les coûts de la prise en charge des effets indésirables et d'autres coûts pertinents. À ceux-ci s'ajoutent les coûts en perte de productivité pour la perspective sociétale.

Ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels de l'association évérolimus/exémestane comparativement à l'exémestane seule pour le traitement de deuxième intention ou plus des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique, RH+ et HER2-, selon la perspective d'un ministère de la santé

Association évérolimus/exémestane comparativement à exémestane seule	Année de vie différentielle moyenne par patient	QALY différentiel moyen par patient	Coût différentiel total moyen par patient
Fabricant - Horizon temporel de 10 ans			
			\$
Ratio coût-efficacité différentiel	\$ /année de vie gagnée		
Ratio coût-utilité différentiel	\$ /QALY gagné		
Analyses de sensibilité ^a			
Probabilistes	La probabilité est de % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et de % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.		
INESSS - Horizon temporel de 7,5 ans			
	0,43	0,28	44 179 \$
Ratio coût-efficacité différentiel	101 883 \$ /année de vie gagnée		
Ratio coût-utilité différentiel	158 677 \$ /QALY gagné		
Analyses de sensibilité ^a			
Probabilistes	La probabilité est de 0 % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et de 9 % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.		
Autres ratios coût-efficacité différentiels	13 388 \$ par mois sans détérioration de l'indice fonctionnel selon l'ECOG 129 304 \$ par année de survie sans progression 229 730 \$ à 242 985 \$ par patient ayant eu un contrôle de la maladie ^b (basé sur un NNT ^c de 5,2 à 5,5)		

a Les analyses de sensibilité univariées ne sont pas disponibles.

b Un contrôle de la maladie est défini par une réponse complète, partielle ou une stabilisation de la maladie déterminées selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST).

c Nombre de patients à traiter (*number needed to treat*, NNT) avec l'association évérolimus/exémestane pour obtenir un patient additionnel ayant un contrôle de la maladie, comparativement à l'exémestane seule

L'INESSS s'est interrogé sur certains éléments clés de l'analyse des aspects cliniques et pharmacoéconomiques susceptibles d'affecter l'estimation des ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels. Ces mesures permettent d'apprécier si l'évérolimus, en ajout à l'exémestane, procure des bénéfices cliniques qui justifient les coûts de traitement beaucoup plus élevés par rapport à l'exémestane seule.

Les principaux éléments clés de l'analyse économique modifiés par l'INESSS sont les suivants :

- Le gain en survie sans progression : le délai avant que la maladie ne progresse si le patient prend l'association évérolimus/exémestane par rapport à l'exémestane seule est estimé par le fabricant dans l'analyse économique à une moyenne de mois. Il est en médiane de 4,1 mois dans l'étude de Baselga. Le résultat de l'analyse économique du

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).

fabricant semble donc surestimé. Une valeur se rapprochant de la donnée recueillie dans l'étude devrait être considérée.

- Le gain en survie globale : le bénéfice additionnel de survie avant que la personne ne décède si elle a été traitée avec l'association évérolimus/exémestane par rapport à l'exémestane seule est estimé par le fabricant dans l'analyse économique à une moyenne de 11,3 mois. Le gain dans l'étude de Baselga est incertain en raison des données de survie globale immatures. Le résultat de l'analyse économique du fabricant pourrait être surestimé.
- La qualité de vie : le fabricant estime que, lorsque le patient est traité par l'association évérolimus/exémestane ou avec l'exémestane, sa qualité de vie sera à 77 % d'une parfaite qualité de vie. Les données issues de l'étude de Baselga portent à croire que la qualité de vie pourrait être inférieure à cette étape de la maladie (69 % pour l'association évérolimus/exémestane et 73 % pour l'exémestane seule).
- L'horizon temporel retenu : compte tenu du stade de la maladie, l'INESSS juge approprié de prendre en considération un horizon temporel plus court, soit de 7,5 ans.

Les ratios coût-efficacité estimés par le fabricant sont jugés élevés. Les principaux paramètres modifiés par l'INESSS font en sorte qu'ils se trouvent affectés à la hausse, rendant ainsi le rapport entre le coût et l'efficacité de l'association évérolimus/exémestane comparativement à l'exémestane seule plus défavorable.

Autres indicateurs pharmacoéconomiques

L'INESSS a considéré d'autres ratios pharmacoéconomiques afin de mettre en perspective l'efficacité du traitement. Ces autres indicateurs reposent sur différentes variables d'efficacité, et permettent d'apprécier dans son ensemble le rapport différentiel entre le coût et l'efficacité de l'association évérolimus/exémestane, dans cette indication, par rapport à l'exémestane seule. Il s'agit d'un ratio différentiel obtenu à partir des données de l'étude de Baselga :

- 13 388 \$ par mois sans détérioration de l'indice fonctionnel selon l'ECOG;
- 129 304 \$ par année de survie sans progression;
- 229 730 \$ à 242 985 \$ par patient ayant un contrôle de la maladie.

Ces ratios doivent être interprétés chacun comme étant les coûts supplémentaires associés à l'usage de l'association évérolimus/exémestane par rapport à l'exémestane seule pour obtenir une unité additionnelle des variables d'efficacité retenues. Les coûts considérés proviennent du scénario de base ayant permis l'estimation des ratios coût-utilité. Malgré les limites de telles comparaisons, les ratios en coûts par année de survie sans progression et par patient ayant un contrôle de la maladie sont jugés généralement élevés comparativement à ceux estimés récemment pour d'autres médicaments anticancéreux au sens des orientations proposées par l'INESSS pour l'évaluation des médicaments anticancéreux (INESSS 2012). Pour sa part, le coût par mois de survie sans détérioration de l'indice fonctionnel selon l'ECOG est au-delà des valeurs habituellement observées pour d'autres ratios impliquant des paramètres d'efficacité secondaires.

Conclusion sur les aspects économiques et pharmacoéconomiques

En somme, selon l'INESSS, le ratio coût-efficacité différentiel de l'association évérolimus/exémestane est de 101 883 \$/année de vie gagnée par rapport à l'exémestane seule, alors que le ratio coût-utilité différentiel est de 158 644 \$/QALY gagné. Ces ratios sont jugés très élevés. L'appréciation du rapport entre le coût et l'efficacité de l'association

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).

évérolimus/exémestane comparativement à celui d'autres médicaments utilisés pour le traitement du cancer du sein ou à ceux d'autres maladies permet une évaluation juste de cette thérapie. Comme mentionné, d'autres indicateurs pharmacoéconomiques ont été considérés pour apprécier le rapport entre le coût et l'efficacité l'association évérolimus/exémestane. Ces autres ratios sont jugés également élevés. Finalement, une mesure d'atténuation du fardeau économique par une contribution financière importante du fabricant permettrait d'améliorer le rapport entre le coût et l'efficacité de l'évérolimus pour cette indication.

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

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

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

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant a estimé un impact budgétaire pour le remboursement de l'évérolimus pour le traitement des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique, RH+ et HER2-. L'analyse est basée sur des données épidémiologiques de la maladie ainsi que sur des hypothèses découlant des données des études cliniques, de l'opinion d'experts et d'autres sources de données pertinentes. Ainsi, selon la prévalence projetée de 22 484 cas de cancer du sein au Québec en 2014, le fabricant estime à ■■■ % la proportion des patientes qui seraient ménopausées. De celles-ci, ■■■ % seraient RH+ et HER2-. Il considère différentes parts de marché selon l'intention de traitement, ce qui correspond à ■■■, ■■■ et ■■■ patientes par année au cours des trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue à l'évérolimus. Il suppose que la durée médiane de traitement par patient, pour la deuxième intention, serait de ■■■ mois pour le traitement par l'association évérolimus/exémestane et de ■■■ mois pour l'exémestane seule.

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 net de l'ajout d'une indication reconnue à Afinitor^{MC} à la Liste de médicaments pour le traitement des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique RH+ et HER2-

Scénarios		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^{a,b}	RAMQ	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Analyse de sensibilité	Pour trois ans, coûts les plus faibles			■ \$
		Pour trois ans, coûts les plus élevés			■ \$
INESSS ^{c,d}	RAMQ	15 070 445 \$	17 242 660 \$	18 621 398 \$	50 934 503 \$
	Analyse de sensibilité	Pour trois ans, coûts les plus faibles			34 665 400 \$
		Pour trois ans, coûts les plus élevés			62 814 155 \$

- a Coût excluant la marge bénéficiaire du grossiste et le coût des services professionnels du pharmacien.
- b Le scénario du fabricant considère l'ajout d'une indication reconnue à l'évérolimus pour le traitement des première, deuxième et troisième intentions des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique, R+ et HER2-.
- c Coût incluant la marge bénéficiaire du grossiste et le coût moyen des services professionnels du pharmacien.
- d Le scénario de l'INESSS considère l'ajout d'une indication reconnue à l'évérolimus pour le traitement des deuxième et troisième intentions uniquement.

Certaines hypothèses émises par le fabricant ont été modifiées par l'INESSS, notamment :

- une proportion plus importante de femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique n'exprimant pas le récepteur HER2-;
- aucune prise de parts de marché par l'évérolimus en première intention;
- des parts de marché prises par l'évérolimus plus élevées pour la deuxième intention de traitement.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 50,9 M\$ (moyenne de 17 M\$/an) pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ pour les trois premières années suivant l'ajout d'une indication à l'évérolimus aux listes de médicaments. Ces estimations sont basées sur un nombre moyen annuel estimé par l'INESSS de 440 femmes qui recevraient l'évérolimus. Toutefois, lorsque l'INESSS prend en considération que l'évérolimus est actuellement remboursé pour cette indication chez certaines femmes dans le cadre de la mesure du patient d'exception du régime général, l'impact budgétaire net pour la RAMQ de l'ajout d'une indication reconnue à l'évérolimus pourrait s'avérer moins important que les sommes estimées ci-dessus.

Coût d'opportunité lié à l'inscription et exemples économiques

L'ajout d'une indication reconnue à l'évérolimus, dont le coût de traitement individuel est très élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 17 M\$ pour le traitement de 440 personnes en moyenne. 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, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'ajout d'une indication reconnue au médicament.

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).

Coût d'opportunité lié à l'ajout d'une indication reconnue à l'évérolimus pour le traitement des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique RH+ et HER2- : exemples comparatifs de coûts pour un montant annuel de 16 978 168 \$

Comparaison	Coût additionnel annuel moyen par patient	Nombre de personnes ciblées
Coûts en médicaments		
Traitement du cancer du sein par l'évérolimus	38 587 \$	440
Coûts en soins de santé		
Équivalent en soins infirmiers pour les soins à domicile	1 001 \$	16 961
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	60 366 \$	281
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	68 000 \$	250

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, à la suite de la consultation, conformément au processus mis en place.

La femme ménopausée atteinte d'un cancer du sein avancé ou métastatique est confrontée à un pronostic sombre, quant à sa qualité de vie et à son espérance de vie. L'accès à une thérapie par voie orale qui retarde la progression de la maladie de 4,1 mois est jugé significatif. Malgré que l'évérolimus possède un profil d'effets indésirables moins favorable que les thérapies endocriniennes, ceux-ci peuvent être pris en charge et l'effet sur la qualité de vie n'est pas différent de l'administration de l'exémestane seule utilisée actuellement. Il s'agit de bénéfices considérés comme majeurs par les patientes. De plus, l'association évérolimus/exémestane permet de retarder l'administration de chimiothérapies cytotoxiques. Il s'agit d'un avantage clinique important.

Perspective du clinicien

L'INESSS est très sensible à la complexité du dilemme éthique auquel est confronté le médecin et souhaite l'outiller afin de prendre la meilleure décision avec la patiente; dans un souci renouvelé et constant d'un meilleur bien-être collectif.

L'évérolimus représente une thérapie novatrice qui utilise un nouveau mécanisme d'action. Les données d'efficacité et d'innocuité pour ce produit proviennent d'une étude ayant un niveau de preuve élevé. Son usage en ajout à l'exémestane entraîne un gain de survie médiane sans progression significatif. En effet, offrir 4,1 mois de survie sans maladie supplémentaires est jugé important. L'évérolimus possède un profil d'effets indésirables moins favorable que les thérapies endocriniennes, mais en comparaison aux chimiothérapies actuellement disponibles à cette intention de traitement, l'association évérolimus/exémestane semble entraîner des bénéfices cliniques de même ampleur et possède une toxicité généralement moindre. Ainsi, l'association évérolimus/exémestane a le potentiel d'améliorer le traitement de cette maladie. De surcroît, l'association évérolimus/exémestane a le potentiel d'améliorer l'organisation ou l'efficacité du système des soins de santé comparativement aux autres chimiothérapies puisque cette thérapie s'administre par voie orale.

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).

L'absence de remboursement d'un médicament dont la valeur thérapeutique est reconnue place le médecin dans une position difficile des points de vue éthique et déontologique. Le médecin, en face d'une patiente atteinte d'un cancer du sein à un stade localement avancé ou métastatique, RH+ et HER2-, a l'obligation morale de divulguer à sa patiente la disponibilité de cette option de traitement. Si le médicament n'est pas inscrit, il doit l'informer des motifs de la recommandation et de l'existence de la mesure du patient d'exception. Il peut procéder à la demande si la patiente en comprend les incertitudes et s'il juge qu'il s'agit du meilleur traitement disponible pour sa patiente.

Perspective du citoyen

L'évérolimus, utilisé en association avec l'exémestane, pour le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique, représente une avancée clinique qui peut être jugée importante, puisqu'elle permet de traiter une condition clinique mortelle. Les données supportant l'usage de ce produit pour cette indication proviennent d'une étude ayant un niveau de preuve élevé. Les bénéfices cliniques observés sur la survie sans progression sont importants. De plus, les effets indésirables de l'évérolimus sont pris en charge et les patients traités ont une qualité de vie semblable à ceux qui recevraient l'exémestane seule.

Cependant, considérant le rapport défavorable entre le coût et l'efficacité associé à l'ajout d'une indication reconnue à l'évérolimus sur les listes de médicaments, il apparaît raisonnable aussi dans la perspective citoyenne de proposer une mesure d'atténuation du fardeau économique pour ce médicament. Lors des délibérations sur les aspects économiques et pharmacoéconomiques, les principaux éléments qui sont ressortis sont les suivants :

- le délai avant la progression de la maladie est significatif, ce qui a une valeur et qui rend la dépense plus acceptable;
- un grand nombre de personnes est susceptible de bénéficier du traitement;
- le médicament est vraiment très coûteux par rapport à l'exémestane, une mesure d'atténuation du fardeau économique permettrait de rendre plus acceptable l'évérolimus d'un point de vue pharmacoéconomique.

Autrement dit, pour les citoyens, il n'est pas juste ou équitable de payer trop cher pour un médicament. Il n'est pas raisonnable non plus que le risque et le fardeau financier soient assumés uniquement par le ministre et les citoyens du Québec. Il doit y avoir un partage raisonnable du risque économique avec le fabricant. Par ailleurs, dans une perspective d'équité, il apparaît aussi raisonnable que soit préservé un rapport raisonnable entre le coût du médicament et l'efficacité. Cela est nécessaire pour assurer l'équité et la justice entre les différentes personnes, tout en préservant l'organisation des soins au Québec, laquelle constitue une fierté importante de tous les Québécois.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus à la loi

Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis que l'évérolimus (teneur de 10 mg), au prix soumis et selon les modalités actuelles, ne représente pas une thérapie qu'il est responsable d'inscrire sur les listes de médicaments à moins que ce produit fasse l'objet d'une mesure d'atténuation du fardeau économique visant à rendre son rapport entre le coût et l'efficacité acceptable, et cela dans le but d'assurer à l'ensemble des citoyens un accès équitable et raisonnable aux soins de santé. De plus, son remboursement selon une indication reconnue comprenant des mesures strictes

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).

d'utilisation et d'arrêt s'avère un choix raisonnable et responsable plutôt que le recours à la mesure du patient d'exception. La recommandation unanime des membres figure au début de cet avis; laquelle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- L'évérolimus en association avec l'exémestane constitue une nouvelle option thérapeutique de deuxième intention et son usage permet de retarder l'administration de chimiothérapies cytotoxiques.
- Les résultats proviennent d'une étude ayant un niveau de preuve élevé.
- L'ajout de l'évérolimus à l'exémestane offre un gain de survie médiane sans progression de 4,1 mois qui est jugé cliniquement important.
- Quoique les effets indésirables de l'évérolimus soient fréquents et potentiellement graves, ceux-ci peuvent être pris en charge afin d'en réduire la gravité et la fréquence.
- L'évérolimus possède un profil d'effets indésirables moins favorable que les thérapies endocriniennes.
- L'usage de ce produit ne modifie pas la qualité de vie des sujets.
- En comparaison aux chimiothérapies actuellement disponibles à cette intention de traitement, l'association évérolimus/exémestane semble entraîner des bénéfices cliniques de même ampleur et possède une toxicité généralement moindre.
- Ces bénéfices cliniques sont jugés majeurs selon la perspective du patient, du clinicien ou du citoyen.
- Cependant, le coût de traitement du cancer du sein par l'évérolimus est très élevé. Ainsi, le rapport entre le coût et l'efficacité de l'évérolimus est défavorable comparativement à l'exémestane seule.
- De plus, l'usage de l'évérolimus pour cette indication conduit à un impact budgétaire sur le budget de la RAMQ très élevé, de plus de 50 M\$ pour trois ans.
- Finalement, une mesure d'atténuation du fardeau économique par une contribution financière importante du fabricant permettrait d'améliorer le rapport entre le coût et l'efficacité de l'évérolimus dans cette indication.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bachelot T, Bourcier C, Cropet C, et coll.** Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study. *Am J Clin Oncol* 2012;30(22):2718-24.
- **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.
- **Burris HA 3rd, Lebrun F, Rugo HS, et coll.** Health-related quality of life of patients with advanced breast cancer treated with everolimus plus exemestane versus placebo plus exemestane in the phase 3, randomized, controlled, BOLERO-2 trial. *Cancer* 2013;119(10):1908-15.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.** Accessibilité à des médicaments anticancéreux à caractère jugé prometteur : État des lieux et bilan du projet pilote. Septembre 2012. <http://www.inesss.qc.ca/>
- **Lloyd A, Nafees B, Narewska J, et coll.** Health state utilities for metastatic breast cancer. *B J Cancer* 2006;95:683-90.

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).

- **Piccart M, Noguchi S, Pritchard KI, et coll.** Everolimus for postmenopausal women with advanced breast cancer: updated results of the BOLERO-2 phase III trial. 2012 ASCO Annual meeting. Abstract 559.

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).