Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
Québec

XTANDI[MC] – Cancer de la prostate

FÉVRIER 2014

Marque de commerce : Xtandi
Dénomination commune : Enzalutamide
Fabricant : Astellas
Forme : Capsule
Teneur : 40 mg

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

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Xtandi[MC] sur les listes de médicaments pour le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration dont la maladie a progressé à la suite d'une chimiothérapie à base de docetaxel, à moins que ce produit fasse l'objet d'une mesure d'atténuation du fardeau économique visant à rendre le rapport entre son coût et son 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'enzalutamide est la suivante :

- en monothérapie pour le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration chez les hommes :
  - dont la maladie a progressé pendant ou à la suite d'une chimiothérapie à base de docetaxel à moins d'une contre-indication ou d'une intolérance sérieuse;
  - 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.

  L'autorisation est donnée pour une dose maximale quotidienne d'enzalutamide de 160 mg.

  Il est à noter que l'enzalutamide n'est pas autorisé à la suite d'un échec avec l'abiratérone si cette dernière a été administrée pour le traitement du cancer de la prostate.

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

- Une contribution financière 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

Xtandi[MC] est utilisé pour traiter le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration. Il s'agit d'un type de cancer relativement fréquent et grave qui affecte surtout les hommes âgés. On parle de cancer de la prostate métastatique résistant à la castration lorsque le cancer se propage dans le corps (métastases) malgré un traitement avec des hormones qui crée une castration. Les patients à ce stade de la maladie vivent habituellement de 12 mois à 24 mois. Les traitements qui leur sont offerts visent tous à améliorer leur confort et à ralentir la progression de la maladie, car il n'y a pas de traitement qui permet de guérir.

Xtandi[MC] est administré lorsque le cancer progresse après une chimiothérapie. Actuellement, à ce stade de la maladie les hommes peuvent recevoir Zytiga[MC].

La recommandation de l'INESSS sur la valeur thérapeutique de Xtandi[MC] est basée sur une étude de très bonne qualité qui incluait beaucoup de participants. Les résultats de cette étude laissent croire que Xtandi[MC] permet de retarder la progression de la maladie et de prolonger la vie des patients, et ce, tout en améliorant leur qualité de vie. Par ailleurs, les effets indésirables causés par Xtandi[MC] sont différents de ceux associés à Zytiga[MC], ce qui veut dire que Xtandi[MC] pourrait être pris par des patients qui ne tolèrent pas Zytiga[MC] ou qui présentent certaines maladies qui les empêchent de recevoir ce traitement. Par contre, étant donné qu'actuellement il n'existe pas de preuves scientifiques qui permettraient de savoir si Xtandi[MC] est aussi efficace après l'administration de Zytiga[MC], l'INESSS pense qu'il est, pour l'instant, préférable de ne pas permettre son usage après l'échec d'un traitement avec Zytiga[MC].

Le coût de traitement médian estimé par patient avec ce nouveau médicament est d'environ 28 000 $. Le rapport entre le coût et l'efficacité (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie) de Xtandi[MC] est très élevé lorsqu'il est comparé aux meilleurs soins de soutien.

L'INESSS est conscient qu'un gain de survie, tout en maintenant un état de santé acceptable, est un argument majeur pour les patients 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.

Le coût de Xtandi[MC] est le même que celui de Zytiga[MC] associé à la prednisone, un autre médicament en comprimé actuellement utilisé pour traiter le cancer de la prostate à la suite de l'échec du docetaxel. Ainsi, tout comme la recommandation faite pour Zytiga[MC], puisque le prix de Xtandi[MC] est très élevé par rapport aux bienfaits que celui-ci apporte, 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 le 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'enzalutamide est un inhibiteur oral des récepteurs des androgènes qui agit sur plusieurs étapes de la voie de signalisation de ces récepteurs, entraînant la diminution de la croissance cellulaire tumorale et l'apoptose.

Il est indiqué « pour le traitement des patients qui souffrent de cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, qui ont subi une castration chimique ou chirurgicale et qui ont déjà été traités avec le docetaxel ».

Il s'agit de la première évaluation de Xtandi[MC] par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer de la prostate est une maladie fréquente et grave (environ 4 800 nouveaux cas en 2013 au Québec). Il s'agit du premier type de cancer le plus fréquemment diagnostiqué et la troisième plus importante cause de décès chez les hommes au Québec. Étant un cancer hormonodépendant, lorsque la maladie évolue vers un stade métastatique, les patients se voient offrir une thérapie anti-androgénique. La plupart des patients vont initialement répondre au blocage androgénique. Toutefois, dans la majorité des cas, une reprise évolutive surviendra dans les 18 mois à 24 mois malgré une castration efficace. On estime que 10 % à 20 % des cas de cancer de la prostate évolueront en cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm). Le pronostic du CPRCm est sombre avec une espérance de vie estimée entre 12 mois et 24 mois. Actuellement, les patients symptomatiques se voient offrir une chimiothérapie à base de docetaxel en première intention de traitement. Pour ceux dont la maladie progresse après le docetaxel, l'abiratérone constitue le premier choix de traitement.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, une étude de phase III (Scher 2012) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude AFFIRM (Scher) est un essai multicentrique à répartition aléatoire et à double insu qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'enzalutamide à celles d'un placebo. Elle a été réalisée chez 1 199 hommes atteints d'un CPRCm dont la maladie a progressé après un traitement à base de docetaxel. Ces derniers présentaient un indice fonctionnel selon l'ECOG situé entre 0 et 2. Les patients présentant des antécédents ou des risques de convulsions ont été exclus. L'enzalutamide, à raison d'une dose de 160 mg par jour, ou le placebo étaient administrés jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable ou le

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).

décès. Aucun ajustement de dose n'était permis en raison d'effets indésirables. L'usage concomitant de prednisone ou d'autres glucocorticoïdes était autorisé et l'enzalutamide était administré sans égard aux repas. Une analyse intermédiaire de la survie globale était prévue au protocole. Celle-ci a été effectuée lorsque 80 % du nombre total de décès attendus (650 décès) ont été observés. À la suite de cette analyse, le comité indépendant de surveillance a recommandé la levée de l'insu puisque l'objectif d'évaluation principal était satisfait. Les patients du groupe placebo pouvaient alors recevoir l'enzalutamide à la progression de la maladie (*crossover*). Les principaux résultats obtenus lors de l'analyse intermédiaire, après un suivi médian de 14,4 mois, sont présentés au tableau suivant.

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

	Enzalutamide (n = 800)	**Placebo (n = 399)**	**RRI (IC95 %)[a] ou valeur p**
Survie médiane globale	18,4 mois	13,6 mois	0,63 (0,53 à 0,75) p < 0,001
Survie médiane sans progression radiologique	8,3 mois	2,9 mois	0,40 (0,35 à 0,47) p < 0,001
Délai médian avant la progression de l'APS[b]	8,3 mois	3 mois	0,25 (0,20 à 0,30) p < 0,001
Délai médian avant le premier événement osseux	16,7 mois	13,3 mois	0,69 (0,57 à 0,84) p < 0,001
Réponse tumorale objective[c]	29 %	4 %	p < 0,001

a Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*) et intervalle de confiance à 95 %
b Définie par une augmentation du taux d'antigène prostatique spécifique (APS) selon les critères d'évaluation *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2* (PCWG2)
c Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST)

Cette étude est jugée de très bonne qualité méthodologique, car elle inclut un nombre important de patients, la répartition aléatoire est adéquate, le double insu est respecté et peu de patients ont été perdus de vue au suivi.

Les éléments clés suivants doivent être retenus :

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées.
- La population étudiée représente bien celle qui serait traitée au Québec à ce stade de la maladie.
- L'objectif d'évaluation principal est la survie globale. Il s'agit d'un paramètre d'évaluation pertinent afin de qualifier la valeur thérapeutique d'un médicament en oncologie.
- Le traitement comparateur choisi, le placebo, est adéquat, car il n'y avait pas de traitement standard reconnu pour cette indication au moment de la réalisation de l'étude.

Les résultats de l'étude de Scher démontrent que l'enzalutamide prolonge la survie médiane globale de 4,8 mois chez les patients atteints d'un CPRCm, dont la maladie a progressé après un traitement à base de docetaxel. Ce gain est jugé d'une ampleur cliniquement importante. Les résultats d'analyses de sous-groupes prédéfinies montrent que les bénéfices sur la survie globale sont observés avec l'enzalutamide, peu importe les caractéristiques de base des patients. De plus, son usage est associé à un gain cliniquement significatif de survie médiane sans progression radiologique de 5,4 mois comparativement au placebo. Les résultats des autres objectifs d'évaluation secondaires tels que le pourcentage de réponse tumorale objective

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).

ainsi que les délais avant la progression de l'antigène prostatique spécifique (APS) et avant l'apparition du premier événement osseux sont aussi en faveur de l'enzalutamide.

En ce qui concerne l'innocuité, l'enzalutamide est bien toléré. Les principaux effets indésirables de tous grades rapportés par rapport au placebo sont la fatigue (34 % contre 29 %), la diarrhée (21 % contre 18 %), les bouffées de chaleur (20 % contre 10 %), les douleurs musculosquelettiques (14 % contre 10 %) et les maux de tête (12 % contre 6 %). De l'avis des experts, ceux-ci sont principalement liés à la maladie. Notons que le pourcentage d'effets indésirables de grade 3 ou 4 est légèrement moindre dans le groupe enzalutamide comparativement au groupe placebo (45 % contre 53 %); les seuls d'intérêt particulier liés à l'enzalutamide sont les convulsions (0,6 % contre 0 %). La fréquence des abandons en raison des effets indésirables est semblable dans les deux groupes (8 % contre 10 %).

Des données de qualité de vie sont également issues de l'étude AFFIRM. Le questionnaire utilisé, le *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate* (FACT-P), est reconnu et validé. La réponse sur le plan de la qualité de vie est définie par une amélioration d'au moins 10 points du score FACT-P global comparativement à la valeur initiale, lors de deux mesures consécutives à au moins trois semaines d'intervalle. Il en ressort que le pourcentage de patients ayant une réponse est en faveur de l'enzalutamide (43 % contre 18 %, $p < 0{,}001$). Par conséquent, l'usage de ce produit semble améliorer la qualité de vie des patients.

Comparaison entre l'enzalutamide et l'abiratérone

Le comparateur actif jugé le plus approprié pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'enzalutamide pour cette indication est l'abiratérone. Puisqu'aucune donnée comparative entre ces deux médicaments provenant d'une étude contrôlée à répartition aléatoire n'est disponible, la mise en parallèle des résultats des études de Scher et de De Bono (2011) a été réalisée par l'INESSS. Notons que le devis méthodologique de ces deux études ainsi que les caractéristiques de base des patients sont semblables. Malgré les limites inhérentes à une telle comparaison, les gains de survie médiane globale semblent similaires. En effet, l'enzalutamide procure un gain de survie médiane globale de 4,8 mois (18,4 mois contre 13,6 mois) et l'abiratérone, de 4,6 mois (15,8 mois contre 11,2 mois) comparativement au placebo. Le suivi médian est toutefois plus court dans l'étude portant sur l'enzalutamide (14,4 mois contre 20,2 mois). Par ailleurs, les experts se questionnent sur les durées de survie médiane globale observées, qui diffèrent dans les deux études. Au regard de l'innocuité, on constate que ces deux médicaments ont un profil de toxicité différent. L'enzalutamide peut notamment entraîner des convulsions, tandis que l'abiratérone peut entraîner de l'hépatotoxicité, des problèmes cardiaques ainsi que des effets indésirables liés à des concentrations sériques élevées de minéralocorticoïdes (œdème périphérique, hypertension et hypokaliémie). Enfin, l'usage concomitant de glucocorticoïdes n'est pas requis avec l'enzalutamide et il peut être administré sans égard aux repas.

Il est à noter qu'il n'existe pas de données concernant l'efficacité et l'innocuité de l'enzalutamide chez les patients qui ont déjà reçu de l'abiratérone, que ce soit avant ou après un traitement à base de docetaxel. Bien que les deux médicaments aient un mode d'action différent, l'efficacité de l'enzalutamide administré à la suite d'une progression de la maladie avec l'abiratérone est indéterminée.

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).

Besoin de santé
Présentement, les patients atteints d'un CPRCm dont la maladie progresse après un traitement de chimiothérapie à base de docetaxel peuvent recevoir de l'abiratérone. Ainsi, l'usage de l'enzatumide pour le traitement du CPRCm post chimiothérapie représenterait une option thérapeutique additionnelle. Il comblerait un besoin de santé jugé faible. Par ailleurs, il ne faut pas oublier qu'il s'agit d'un traitement à visée palliative, lequel a pour but de permettre à l'individu de vivre quelques mois de plus. L'objectif des thérapies palliatives est aussi d'assurer que les traitements permettent aux patients 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 qui se sont prévalus de leur droit de vote sont unanimement d'avis que l'enzalutamide satisfait au critère de la valeur thérapeutique.

Motifs de la position unanime

- Les résultats d'une étude de phase III de très bonne qualité méthodologique démontrent que l'enzalutamide prolonge de 4,8 mois la survie médiane globale chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration qui ont déjà été traités avec le docetaxel comparativement au placebo. L'ampleur de ce gain est jugée cliniquement importante.
- Un gain cliniquement significatif de survie médiane sans progression radiologique de 5,4 mois comparativement au placebo est également associé à l'usage de l'enzalutamide.
- L'enzalutamide est bien toléré. Les effets indésirables associés à son usage peuvent être pris en charge.
- Le traitement semble être associé à une amélioration de la qualité de vie des patients. Ce qui est plutôt rare avec les traitements anticancéreux.
- Malgré les limites inhérentes à la comparaison indirecte de l'enzalutamide avec l'abiratérone, les gains de survie médiane globale sont jugés similaires. Par ailleurs, les profils d'innocuité sont différents et, en conséquence, cela permet de traiter les patients en fonction de leurs comorbidités et de leur tolérance.

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

Le prix d'une capsule de 40 mg d'enzalutamide est de 28,35 $. Le coût pour un cycle de traitement de 28 jours avec ce produit est de 3 175 $. À titre comparatif, ce coût est identique à celui de l'usage concomitant d'abiratérone et de prednisone pour un cycle de 28 jours.

Enzalutamide comparativement aux meilleurs soins de soutien
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'enzalutamide comparativement aux meilleurs soins de soutien pour le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration chez les patients dont la maladie a progressé pendant ou à la suite d'une chimiothérapie à base de docetaxel. 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 patients;

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).

- s'appuie principalement sur les résultats de l'étude de Scher;
- inclut les valeurs d'utilité obtenues de façon indirecte à partir des données de qualité de vie recueillies dans l'étude de Scher;
- est réalisée selon la perspective d'un ministère de la santé dans laquelle sont considérés les coûts en médicaments, ceux des procédures diagnostiques, de la prise en charge des effets indésirables ainsi que 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'enzalutamide comparativement aux meilleurs soins de soutien pour le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration chez les patients dont la maladie a progressé pendant ou à la suite d'une chimiothérapie à base de docetaxel, selon la perspective d'un ministère de la santé

Enzalutamide comparativement aux meilleurs soins de soutien	**Année de vie différentielle moyenne par patient**	**QALY différentiel moyen par patient**	**Coût différentiel total moyen par patient**
Fabricant - horizon temporel de 10 ans			
	[redacted]	[redacted]	[redacted] $
Ratio coût-efficacité différentiel	[redacted] $/année de vie gagnée		
Ratio coût-utilité différentiel	[redacted] $/QALY gagné		
Analyses de sensibilité			
Univariées	[redacted] $/année de vie gagnée à [redacted] $/année de vie gagnée		
Probabilistes	La probabilité est de [redacted] % que le ratio soit inférieur à 50 000 $/QALY gagné et de [redacted] % que le ratio soit inférieur à 100 000 $/QALY gagné.		
INESSS - horizon temporel de 5 ans			
	0,38	0,30	33 607 $
Ratio coût-efficacité différentiel	88 221 $/année de vie gagnée		
Ratio coût-utilité différentiel	111 670 $/QALY gagné		
Analyses de sensibilité			
Univariées	100 833 $/année de vie gagnée à 155 520 $/année de vie gagnée		
Probabilistes	La probabilité est de 3 % que le ratio soit inférieur à 50 000 $/QALY gagné et de 28 % que le ratio soit inférieur à 100 000 $/QALY gagné.		
Autres ratios coût-efficacité différentiels	6 340 $ par mois sans progression de l'antigène prostatique spécifique (APS) 9 884 $ par mois sans événement osseux 74 682 $ par année de survie sans progression 134 428 $ par patient ayant une réponse objective		

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'enzalutamide procure des bénéfices cliniques qui justifient les coûts de traitement beaucoup plus élevés par rapport aux meilleurs soins de soutien.

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

- La qualité de vie : le fabricant estime que, lorsque la maladie progresse après le traitement par l'enzalutamide ou avec les meilleurs soins de soutien, la qualité de vie de la personne sera à 60 % d'une parfaite qualité de vie. D'autres données portent à croire que la qualité de vie pourrait être inférieure à cette étape de la maladie.

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'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 5 ans.

Les ratios coût-efficacité différentiels estimés par le fabricant sont jugés élevés. Les principaux paramètres ci-dessus modifiés par l'INESSS influencent peu le rapport entre le coût et l'efficacité estimé de l'enzalutamide comparativement aux meilleurs soins de soutien.

Autres indicateurs pharmacoéconomiques

L'INESSS a considéré d'autres ratios pharmacoéconomiques afin de mettre en perspective l'efficience 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'enzalutamide par rapport aux meilleurs soins de soutien. Il s'agit d'un ratio différentiel obtenu à partir des données de l'étude de Scher :

- 6 340 $ par mois de survie sans progression de l'APS;
- 9 884 $ par mois de survie sans événement osseux;
- 74 682 $ par année de survie sans progression;
- 134 428 $ par patient ayant une réponse objective.

Ces ratios doivent être interprétés chacun comme étant les coûts supplémentaires associés à l'usage de l'enzalutamide par rapport aux meilleurs soins de soutien pour obtenir une unité additionnelle de la variable considérée. Les coûts 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 une réponse objective sont jugés relativement moins 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 leur part, les ratios en coût par mois de survie sans progression de l'APS et par mois de survie sans événement osseux sont aussi jugés relativement moins élevés par rapport aux valeurs habituellement observées pour d'autres ratios impliquant des paramètres d'efficacité secondaires.

Enzalutamide comparativement à abiratérone

Le comparateur actif jugé le plus approprié pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'enzalutamide pour cette indication est l'abiratérone. D'un point de vue clinique, malgré les limites inhérentes à la comparaison indirecte effectuée par l'INESSS, les gains de survie médiane globale semblent similaires. Au regard de l'innocuité, on constate que ces deux médicaments ont un profil de toxicité différent qui est en faveur de l'enzalutamide. Cet avantage clinique entraîne des coûts de prise en charge des effets indésirables moins élevés pour le traitement avec l'enzalutamide. Pour l'ensemble de ces raisons, une analyse de minimisation des coûts entre les deux traitements a été réalisée. D'un point de vue économique, pour des bénéfices cliniques similaires et un profil d'innocuité favorable à l'enzalutamide, le coût de traitement, incluant le suivi des effets indésirables, avec l'enzalutamide serait inférieur à celui de l'abiratérone. Toutefois, le rapport entre le coût et l'efficacité de l'abiratérone avait été jugé élevé. Ainsi, bien que l'abiratérone n'ait pas été reconnue comme une option de traitement efficiente pour cette indication, le rapport entre le coût et l'efficacité l'enzalutamide est jugé moins défavorable à celui de l'abiratérone.

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).

Conclusion sur les aspects économiques et pharmacoéconomiques

Selon les estimations faites par l'INESSS, le ratio coût-efficacité différentiel de l'enzalutamide est de 88 221 $/année de vie gagnée par rapport aux meilleurs soins de soutien, alors que le ratio coût-utilité différentiel est de 111 670 $/QALY gagné. Ces ratios sont jugés modérément élevés. L'appréciation du rapport entre le coût et l'efficacité de l'enzalutamide comparativement à celui d'autres médicaments utilisés pour le traitement du CPRCm ou à ceux d'autres maladies permet une évaluation juste de cette thérapie. Tel que mentionné, d'autres indicateurs pharmacoéconomiques ont été considérés pour apprécier le rapport entre le coût et l'efficacité de l'enzalutamide. Ces autres ratios sont jugés relativement moins élevés par rapport à ceux d'autres médicaments anticancéreux récemment évalués.

Par ailleurs, bien que l'abiratérone n'ait pas été reconnue comme une option de traitement efficiente pour cette indication, le rapport entre le coût et l'efficacité l'enzalutamide est jugé moins défavorable à celui de l'abiratérone à ce stade de la maladie. Toutefois, l'enzalutamide demeure non efficient.

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'enzalutamide dans cette indication.

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'enzalutamide pour le traitement du CPRCm chez les patients dont la maladie a progressé pendant ou à la suite d'une chimiothérapie à base de docetaxel. 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 4 800 cas de cancer de la prostate au Québec en 2014, le fabricant estime que [redacted] patients seraient atteints d'un CPRCm au cours de la première année. De ce nombre, ultimement [redacted] % seraient des patients admissibles à un traitement à l'enzalutamide. Il considère des parts de marché de [redacted] %, [redacted] % et [redacted] %, ce qui correspond à [redacted], [redacted] et [redacted] patients par année au cours des trois premières années. Ces parts de marché seraient prises à l'abiratérone, dont le prix et le coût de traitement annuel, en médicament, par patient sont les mêmes que ceux de l'enzalutamide. Donc, l'impact budgétaire net de l'inscription de l'enzalutamide serait nul.

Selon l'INESSS, advenant l'ajout d'une indication reconnue à l'abiratérone en première intention, l'enzalutamide ne serait pas remboursé à la suite d'un échec au docetaxel. Ainsi, les parts de marché de l'enzalutamide seraient presque nulles. Par conséquent, aucun coût additionnel ne s'ajouterait au budget de la RAMQ pour les trois premières années suivant l'inscription de l'enzalutamide à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments*.

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).

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.

Le patient atteint d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration est confronté à un pronostic sombre, son espérance de vie étant estimée entre 12 mois et 24 mois. Par conséquent, l'accès à une thérapie qui retarde substantiellement la progression de la maladie et qui prolonge la survie est considéré comme très important. En effet, l'abiratérone prolonge la survie de 4,8 mois et retarde la progression de la maladie de 5,4 mois. Les effets indésirables qu'il entraîne peuvent être pris en charge et son usage améliore la qualité de vie des patients. De plus, l'enzalutamide s'administre par voie orale, ce qui constitue pour le patient et son entourage un avantage puisqu'il n'aura pas à aller à l'hôpital pour le recevoir. Enfin, les personnes atteintes d'un CPRCm sont confrontées à un nombre limité d'options de traitement, ce qui est très préoccupant pour eux. Par conséquent, un traitement ayant un mécanisme d'action et un profil d'innocuité distincts des thérapies existantes et qui ne nécessite pas la prise concomitante de prednisone constitue une option d'intérêt.

Perspective du clinicien
L'INESSS est très sensible à la complexité du dilemme éthique auquel est confronté le médecin et souhaite l'outiller dans sa prise de décision avec le patient; dans un souci constant d'un meilleur bien-être collectif.

L'enzalutamide constitue une option thérapeutique novatrice, qui utilise un nouveau mécanisme d'action, pour les patients atteints de CPRCm dont la maladie a progressé à la suite d'une chimiothérapie à base de docetaxel. Les données sur l'efficacité et l'innocuité de l'enzalutamide reposent sur un niveau de preuves élevé. L'ampleur du bénéfice observé sur la survie globale (4,8 mois) ainsi que sur la survie sans progression (5,4 mois) est considérée comme importante à ce stade de la maladie. De plus, le profil d'innocuité de l'enzalutamide est connu et pris en charge. Par ailleurs, son usage améliore la qualité de vie des patients. Il est à noter que peu de traitements sont disponibles pour ces patients. Actuellement, l'abiratérone (Zytiga[MC]) constitue un choix de traitement chez les hommes dont la maladie a progressé après une chimiothérapie à base de docetaxel. Les deux médicaments ont à la fois un mode d'action et un profil d'effets indésirables différents, ce qui permettrait au clinicien de choisir le traitement en fonction des comorbidités et de la tolérance du patient. De plus, l'enzalutamide ne nécessite pas l'usage concomitant de glucocorticoïdes dont les effets indésirables potentiels peuvent être intolérables pour certains patients.

Il faudra toutefois mentionner au patient que l'usage de l'enzalutamide peut provoquer des épisodes de convulsions. En effet, 0,6 % des patients ayant pris l'enzalutamide dans l'étude AFFIRM comparativement à 0 % de ceux ayant pris le placebo ont eu des convulsions. Le clinicien devra s'assurer que les patients avec des antécédents ou des risques de convulsions et ceux prenant des médicaments pouvant abaisser le seuil convulsif ne reçoivent pas ce traitement. Il a également l'obligation de s'assurer du bien-être de la collectivité et que l'allocation efficiente des ressources constitue une pierre angulaire du maintien des soins optimaux pour tous les patients. Par ailleurs, considérant le coût élevé de ce médicament, le clinicien doit aussi en garantir un suivi diligent et rigoureux. Dans ce contexte, il est de son devoir d'informer son patient que le médicament sera cessé si la maladie progresse.

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).

Enfin, 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 a l'obligation morale et légale de divulguer à son patient la disponibilité de cette option thérapeutique. 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 le patient en comprend les incertitudes et s'il juge qu'il s'agit du meilleur traitement disponible pour son patient.

Perspective du citoyen

L'enzalutamide représente une avancée clinique qui peut être jugée importante, puisqu'elle permet de traiter une condition clinique mortelle. Les données supportant son usage à ce stade de la maladie proviennent d'une étude ayant un niveau de preuve élevé. Les bénéfices cliniques observés sur la survie globale et sur la survie sans progression sont importants. Notons que les thérapies ayant pour but d'accroître la survie en fin de vie sont valorisées dans plusieurs pays et provinces, dont le Québec. Par ailleurs, l'usage de l'enzalutamide semble améliorer la qualité de vie des patients, ce qui est plutôt rare pour un médicament anticancéreux. De plus, il est également bien toléré et ses effets indésirables peuvent être pris en charge. Cependant, d'autres options thérapeutiques sont disponibles; la principale étant l'abiratérone (Zytiga[MC]). Le besoin médical est donc actuellement comblé, mais cette nouvelle approche thérapeutique est intéressante, car l'enzalutamide ne requiert pas la prise concomitante d'un glucocorticoïde qui peut être associé à des effets indésirables intolérables chez certains patients et ce médicament peut également être pris sans égard au repas.

Cependant, le rapport entre le coût et l'efficacité de l'enzalutamide est défavorable. Ce médicament a un coût identique à celui de son principal comparateur l'abiratérone, qui a déjà été jugé très élevé. Dans ce cas, malgré une recommandation défavorable d'un point de vue pharmacoéconomique, l'abiratérone avait été inscrite. Il apparaît donc logique, dans la perspective citoyenne, de vouloir formuler une recommandation cohérente dans le cas du traitement avec l'enzalutamide, soit 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 des discussions dans la perspective citoyenne sont les suivants :

- Dans le contexte, considérant les données cliniques et pharmacoéconomiques à l'appui, il n'y a pas de raison de formuler une recommandation différente pour le traitement avec l'enzalutamide par rapport à la recommandation qui avait été faite lors de l'évaluation de l'abiratérone pour la même indication de traitement.
- Le coût de traitement avec l'enzalutamide est très élevé. Par conséquent, une mesure d'atténuation du fardeau économique permettrait de rendre plus acceptable le médicament 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

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).

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'enzalutamide, 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 le rapport entre son coût et son efficacité acceptable. De plus, son remboursement selon une indication reconnue comprenant des mesures strictes 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 décision unanime :

- L'usage de l'enzalutamide pour le traitement du CPRCm chez les patients dont la maladie a progressé à la suite d'une chimiothérapie à base de docetaxel constitue une approche thérapeutique qui répond à un besoin de santé jugé faible.
- Les résultats proviennent d'une étude ayant un niveau de preuve élevé.
- L'enzalutamide procure un gain de survie médiane globale de 4,8 mois comparativement à un placebo. Ce gain est jugé cliniquement important.
- L'enzalutamide prolonge la survie médiane sans progression radiologique de 5,4 mois par rapport au placebo. Ce gain est jugé cliniquement important.
- L'enzalutamide est un traitement bien toléré, dont les effets indésirables sont connus. Leur prise en charge permet d'en réduire la gravité et la fréquence.
- L'usage de l'enzalutamide semble améliorer la qualité de vie des patients Ces bénéfices sont jugés majeurs selon la perspective du patient, du clinicien et du citoyen.
- La comparaison indirecte de l'enzalutamide avec l'abiratérone indique des gains de survie médiane globale jugés similaires, et ce, malgré les limites inhérentes à ce genre de comparaison. Par ailleurs, les profils d'innocuité sont différents et, en conséquence, cela permet de traiter les patients en fonction de leurs comorbidités et de leur tolérance
- Le coût de traitement du cancer de la prostate avec l'enzalutamide est très élevé. Ainsi, le rapport entre le coût et l'efficacité de l'enzalutamide, bien que meilleur à celui de l'abiratérone, est défavorable comparativement à ceux d'autres traitements.
- L'indication reconnue pour le paiement de l'enzalutamide ne permet pas de le recevoir à la suite d'un échec avec l'abiratérone. En conséquence, l'impact budgétaire sur le budget de la RAMQ serait nul.
- 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'enzalutamide pour cette indication.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et coll.** Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2011; 364(21):1995-2005.

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).

- **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/
- **Scher HI, Fizazi K, Saad F, et coll.** Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. N Engl J Med. 2012;367:1187-1197.

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).