

ZYTIGA^{MC} – Cancer de la prostate

FÉVRIER 2014

Marque de commerce : Zytiga

Dénomination commune : Abiratérone

Fabricant : Janss. Inc

Forme : Comprimé

Teneur : 250 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 ajouter une indication reconnue à Zytiga^{MC} sur les listes de médicaments pour le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration chez les patients asymptomatiques ou légèrement symptomatiques, 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'abiratérone serait la suivante :

- ◆ en association avec la prednisone pour le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, chez les hommes :
 - asymptomatiques ou légèrement symptomatiques après l'échec d'un traitement anti-androgénique;
 - n'ayant jamais reçu de chimiothérapie à base de docetaxel;
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1;

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 à 0 ou 1.

L'autorisation est donnée pour une dose maximale quotidienne d'abiratérone de 1 000 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

Zytiga^{MC} est utilisé pour traiter le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration en association avec la prednisone. Il s'agit d'un type de cancer 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.

Zytiga^{MC} est administré lorsque le traitement hormonal n'est plus efficace et que le patient n'a pas ou presque pas de symptômes. Actuellement, les hommes à ce stade de la maladie ne reçoivent pas de traitement, ils sont suivis. Lorsque les symptômes apparaissent, on les traite avec une chimiothérapie.

La recommandation de l'INESSS sur la valeur thérapeutique de Zytiga^{MC} est principalement basée sur une étude de très bonne qualité qui incluait beaucoup de participants. Les résultats de cette étude laissent croire que Zytiga^{MC} permet de prolonger le délai avant que la maladie ne progresse, de retarder le début de la chimiothérapie qui s'administre seulement à l'hôpital et de retarder les douleurs et le besoin de médicaments pour les soulager. Ce traitement semble également prolonger la vie des patients, et ce, tout en améliorant leur qualité de vie.

Le coût de traitement par patient avec ce médicament, estimé à partir de la survie sans progression, est d'environ 56 000 \$. Le rapport entre le coût et l'efficacité (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie) de Zytiga^{MC} est très élevé lorsqu'il est comparé à l'usage de la prednisone. Par ailleurs, comme le prix de Zytiga^{MC} est élevé, l'INESSS estime qu'il nécessitera un budget de plus de 80 millions sur trois ans pour traiter les patients qui en auraient besoin.

L'INESSS qu'un gain en survie de quelques mois est 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.

L'INESSS croit que les citoyens jugent important que leur argent soit bien investi et qu'il le soit pour aider le plus de patients possibles. Puisque le coût de Zytiga^{MC} est très élevé par rapport aux bienfaits qu'il apporte et que les coûts qu'il entraînera sont extrêmement élevés, 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'abiratérone est un inhibiteur oral de la biosynthèse des androgènes. Plus spécifiquement, il inhibe de façon sélective et irréversible le complexe enzymatique CYP17, nécessaire à la production des androgènes par les glandes surrénales, les testicules, le tissu prostatique et les cellules tumorales de la prostate. L'inhibition de l'enzyme CYP17 entraîne une augmentation de la production des minéralocorticoïdes par les glandes surrénales.

La présente évaluation porte sur la nouvelle indication reconnue suivante : « en association avec la prednisone pour le traitement du cancer de la prostate métastatique (cancer de la prostate résistant à la castration) chez les patients asymptomatiques ou légèrement symptomatiques après l'échec d'un traitement anti-androgénique (TAD) ». L'abiratérone est actuellement inscrite à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments 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, selon certaines conditions.

Il s'agit de la première évaluation de Zytiga^{MC} par l'INESSS pour le traitement du cancer de la prostate métastatique chez les patients asymptomatiques ou légèrement symptomatiques.

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 atteints d'un CPRCm, mais dont la chimiothérapie à base de docetaxel n'est pas encore cliniquement indiquée en raison d'une absence de symptômes ou en présence de symptômes légers ne reçoivent pas de traitements, ils font l'objet d'un suivi médical.

<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 Ryan (2013), complétée par des données supplémentaires sous la forme d'un abrégé de publication (Rathkopf 2013), ainsi que l'analyse de Basch (2013) sont celles retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude de Ryan est un essai multicentrique de phase III, à répartition aléatoire et à double insu comparant l'efficacité et l'innocuité de l'abiratérone à celles d'un placebo, tous deux en association avec la prednisone. Cette étude a été réalisée chez 1 088 hommes atteints d'un CPRCm asymptomatiques ou légèrement symptomatiques. Ces derniers avaient tous reçu une thérapie anti-androgénique antérieurement, mais aucune chimiothérapie et présentaient un bon état de santé général (ECOG de 0 ou 1). L'abiratérone à raison de 1 000 mg par jour ou le placebo étaient administrés en association avec 5 mg de prednisone deux fois par jour jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable ou le décès. Il y a deux paramètres d'évaluation principaux, soit la survie globale et la survie sans progression radiologique. Trois analyses intermédiaires et une analyse finale étaient prévues au protocole pour évaluer la survie globale. Celles-ci ont été effectuées lorsqu'environ 15 %, 40 % et 55 % du nombre total de décès attendus (773 décès) ont été observés. La méthode de O'Brien Fleming a été utilisée afin d'ajuster les seuils pour la multiplicité des analyses de survie globale. Pour la survie sans progression radiologique, une analyse, effectuée par les investigateurs, a été réalisée lors de la deuxième analyse intermédiaire de la survie globale. À la suite de cette analyse, le comité indépendant de surveillance a recommandé la levée de l'insu puisque les objectifs d'évaluation principaux étaient satisfaits. Les patients du groupe placebo pouvaient alors recevoir l'abiratérone à la progression de la maladie (*crossover*). Les principaux résultats de la deuxième analyse intermédiaire, obtenus après un suivi médian de 22,2 mois, sont présentés au tableau suivant.

<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>

Principaux résultats d'efficacité^a de l'étude de Ryan (2013)

	Abiratérone et prednisone (n = 546)	Placebo et prednisone (n = 542)	RRI (IC95 %) ^b ou valeur p
Survie médiane globale	Non atteinte	27,2 mois	0,75 (0,61 à 0,93) p = 0,01 ^c
Survie médiane sans progression radiologique	16,5 mois	8,3 mois	0,53 (0,45 à 0,62) p < 0,0001
Délai médian avant la prise d'opiacés contre la douleur liée au cancer	Non atteinte	23,7 mois	0,69 (0,57 à 0,83) p < 0,001
Délai médian avant l'instauration d'une chimiothérapie cytotoxique	25,2 mois	16,8 mois	0,58 (0,49 à 0,69) p < 0,001
Délai médian avant la détérioration de l'état de santé global ^d	12,3 mois	10,9 mois	0,82 (0,71 à 0,94) p = 0,005
Délai médian avant la progression de l'APS ^e	11,1 mois	5,6 mois	0,49 (0,42 à 0,57) p < 0,001
Réponse tumorale objective ^f	36 %	16 %	2,27 (1,59 à 3,25) ^g p < 0,001

a Résultats d'évaluation par les investigateurs

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

c Le seuil O'Brien-Flemming déterminé *a priori* pour la deuxième analyse intermédiaire de la survie globale est p = 0,0005

d Définie par une augmentation d'au moins un point de l'indice fonctionnel selon l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)

e Définie par l'augmentation du taux d'antigène prostatique spécifique (APS) selon les critères d'évaluation *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2* (PCWG2)

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

g Risque relatif

Cette étude est 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.

Les éléments clés suivants doivent être retenus :

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées; bien que l'indice fonctionnel selon l'ECOG des patients ne soit pas décrit dans la publication.
- La population étudiée est représentative de celle qui serait traitée au Québec à ce stade de la maladie.
- Les objectifs d'évaluation principaux sont pertinents pour qualifier la valeur thérapeutique d'un médicament en oncologie. Les objectifs d'évaluation secondaires sont également pertinents. Ces paramètres d'évaluation, quoiqu'importants, sont généralement absents des études cliniques.
- Les experts sont d'avis que la détérioration de l'ECOG et l'usage d'opiacés sont des paramètres de suivi adéquats pour identifier les patients légèrement symptomatiques.
- Le traitement comparateur choisi, la prednisone, est jugé acceptable, car il n'existe pas de traitement standard reconnu à ce stade de la maladie. Son efficacité est toutefois limitée et elle est peu utilisée en pratique. Il est mentionné que le docetaxel ne pouvait être retenu comme traitement comparateur, car son usage est réservé aux patients symptomatiques.

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 résultats obtenus lors de la seconde analyse intermédiaire démontrent que l'abiratérone prolonge de 8,2 mois la survie médiane sans progression radiologique comparativement au placebo. Ce gain est jugé d'ampleur cliniquement importante. Notons que les données obtenues lors de cette analyse n'ont pas été révisées par un comité indépendant, ce qui aurait été souhaitable. Les résultats d'analyses prédéfinies montrent que l'effet favorable de l'abiratérone sur la survie sans progression est observé dans tous les sous-groupes évalués. Pour ce qui est de la survie médiane globale, elle n'a pas été atteinte dans le groupe abiratérone et elle est de 27,2 mois dans le groupe placebo. Ce résultat n'est toutefois pas statistiquement significatif selon le seuil O'Brien-Fleming défini *a priori* ($p = 0,0005$). Les experts sont conscients qu'il s'agit d'une limite statistique adéquate, mais stricte. Néanmoins, ils retiennent que la réduction du risque de décès de 25 % observée semble en faveur de l'abiratérone. Enfin, une amélioration statistiquement significative en faveur de l'abiratérone a été observée pour tous les objectifs d'évaluation secondaires, dont les délais avant l'usage d'opiacés, l'instauration d'une chimiothérapie cytotoxique, la progression de l'antigène prostatique spécifique (APS) et la détérioration de l'état de santé global.

En ce qui a trait à l'innocuité, les principaux effets indésirables de tous grades rapportés avec l'abiratérone par rapport au placebo sont la fatigue (39 % contre 34 %), les arthralgies (28 % contre 24 %), les bouffées de chaleur (22 % contre 18 %), la constipation (23 % contre 19 %) et la diarrhée (22 % contre 18 %). Par ailleurs, des effets indésirables liés aux concentrations sériques élevées de minéralocorticoïdes sont observés avec l'abiratérone comparativement au placebo : œdème périphérique (28 % contre 24 %), hypertension (22 % contre 13 %) et hypokaliémie (17 % contre 13 %). Le pourcentage d'effets indésirables de grade 3 ou 4 est relativement similaire dans les deux groupes (48 % contre 42 %); ceux d'intérêt particulier reliés au traitement incluent les problèmes cardiaques (6 % contre 3 %) et l'hépatotoxicité (8 % contre 3 %). En ce qui a trait à la fréquence des abandons en raison des effets indésirables, elle est semblable dans les deux groupes (10 % contre 9 %). De l'avis des experts, les effets indésirables de ce traitement sont connus et peuvent être pris en charge.

L'abrégé de publication de Rathkopf présente des données d'efficacité de l'étude précédente, obtenues lors de la troisième analyse intermédiaire, soit après un suivi médian de 27,1 mois. Il en ressort notamment que :

- la survie médiane globale est de 35,3 mois chez les patients recevant l'abiratérone et elle est de 30,1 mois chez ceux recevant le placebo, pour un RRI de 0,79 (IC95 % : 0,66 à 0,96; $p = 0,0151$);
- le profil d'innocuité demeure similaire malgré une exposition plus longue.

Les résultats de cette analyse montrent que l'abiratérone semble prolonger de 5,2 mois la survie médiane globale. Les résultats n'ont toutefois pas atteint le seuil de significativité statistique prédéfini dans le protocole ($p = 0,0034$). Étant donné qu'un peu plus de 10 % des patients du groupe placebo ont reçu l'abiratérone lorsque l'insu a été levé (*crossover*), il est plus difficile d'en apprécier les résultats. En effet, le transfert des sujets vers l'autre bras de l'étude ainsi que les traitements subséquents plus fréquents dans le groupe placebo pourraient avoir nuï à la détection d'un effet réel sur la survie. De surcroît, les experts mentionnent que les limites statistiques imposées sont très strictes. Par conséquent, ces résultats semblent tout de même tendre vers un bénéfice clinique en faveur de l'abiratérone. Quant à l'innocuité, il n'y a pas eu d'effets indésirables additionnels significatifs rapportés au cours de cette période de 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).

L'analyse de Basch présente, quant à elle, les données de qualité de vie et de soulagement de la douleur obtenues chez les patients de l'étude de Ryan lors de la deuxième analyse intermédiaire. Les questionnaires utilisés, soit le *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate* (FACT-P) ainsi que le *Brief Pain Inventory-Short Form* (BPI-SF), sont reconnus et validés. Notons qu'au moins 95 % des sujets ont répondu aux questionnaires au cours de la première année de suivi. Il en ressort que l'abiratérone prolonge le délai médian avant la détérioration du score total au questionnaire FACT-P (12,7 mois contre 8,3 mois) ainsi que de toutes les sous-échelles de ce questionnaire à l'exception de celle sur le bien-être familial et social comparativement à un placebo. Les résultats sur le délai médian avant la progression de l'intensité moyenne de la douleur (26,7 mois contre 18,4 mois) ainsi que celui avant l'interférence de la douleur sur les activités de la vie quotidienne (10,3 mois contre 7,4 mois) sont également en faveur de l'abiratérone. Ainsi, de façon globale, l'abiratérone améliore la qualité de vie des patients en retardant la progression de la maladie ainsi que l'apparition ou l'exacerbation de la douleur et, par le fait même, cela retarde l'usage d'opiacés et l'instauration d'une chimiothérapie cytotoxique.

Besoin de santé

Présentement, les patients atteints d'un CPRCm asymptomatiques ou légèrement symptomatiques ne reçoivent aucun traitement, ils sont suivis jusqu'à l'apparition des symptômes où ils pourront recevoir une chimiothérapie à base de docetaxel. Ainsi, l'abiratérone permet de répondre à un besoin de santé jugé important à ce stade de la maladie. Cependant, 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 de permettre aux patients de demeurer dans un bon état général afin de pouvoir profiter de leurs derniers mois avec leurs proches.

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'abiratérone satisfait au critère de la valeur thérapeutique.

Motifs de la position unanime

- Les résultats d'une étude comparative de phase III de très bonne qualité méthodologique démontrent que l'usage de l'abiratérone prolonge de 8,2 mois la survie sans progression radiologique chez les patients atteints d'un CPRCm asymptomatiques ou légèrement symptomatiques comparativement au placebo. Ce gain est jugé cliniquement important d'autant plus qu'aucun traitement n'était prodigué aux patients à ce stade de la maladie.
- Un gain de survie globale de 5,2 mois comparativement au placebo est également associé à l'usage de l'abiratérone, mais le seuil de significativité statistique prédéfini dans le protocole n'a pas été atteint. Le devis de l'étude, les limites statistiques très strictes ainsi que la levée de l'insu et la possibilité d'un *crossover* des patients traités avec le placebo rendent ces résultats difficilement appréciables; ceux-ci semblent tout de même indiquer un bénéfice clinique en faveur de l'abiratérone.
- L'abiratérone est un traitement relativement bien toléré, dont les effets indésirables sont connus et peuvent être pris en charge.

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'usage de l'abiratérone améliore la qualité de vie des patients principalement en retardant sa détérioration : soit en prolongeant le délai avant la progression de la maladie ainsi que l'apparition ou l'exacerbation de la douleur. Une amélioration de la qualité de vie est plutôt rare avec les traitements anticancéreux.

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

Le prix d'un comprimé de 250 mg d'abiratérone est de 28,33 \$. Le coût pour un cycle de traitement de 21 jours avec ce produit est de 2 381 \$.

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'abiratérone comparativement au placebo pour le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, chez les patients asymptomatiques ou légèrement symptomatiques après l'échec d'un traitement anti-androgénique. 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;
- s'appuie principalement sur les résultats de l'étude de Ryan;
- inclut les valeurs d'utilité obtenues de façon indirecte à partir des données de qualité de vie recueillies dans l'étude de Ryan (Basch, 2013);
- est réalisée selon la perspective d'un ministère de la santé dans laquelle sont considérés les coûts en médicaments, ceux des procédures diagnostiques, les coûts 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.

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

Ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels de l'abiratérone comparativement au placebo pour le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, chez les patients asymptomatiques ou légèrement symptomatiques après l'échec d'un traitement anti-androgénique, selon la perspective d'un ministère de la santé

Abiratérone comparativement au placebo	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		
INESSS - horizon temporel de 5 ans			
	0,39	0,35	43 338 \$
Ratio coût-efficacité différentiel	117 607 \$ /année de vie gagnée		
Ratio coût-utilité différentiel	125 358 \$ /QALY gagné		
Analyses de sensibilité Probabiliste	La probabilité est 0 % que le ratio soit < 50 000 \$ /QALY gagné. La probabilité est 12 % à 25 % que le ratio soit < 100 000 \$ /QALY gagné.		
Autres ratios coût-efficacité différentiels	5 540 \$ par mois avant l'instauration de la chimiothérapie 8 460 \$ par mois sans progression de l'antigène prostatique spécifique (APS) 85 905 \$ par année de survie sans progression 232 660 \$ par patient ayant eu 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'abiratérone procure des bénéfices cliniques qui justifient les coûts de traitement beaucoup plus élevés par rapport au placebo.

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

- Le gain en survie globale : le bénéfice additionnel de survie avant que la personne ne décède s'il prend de l'abiratérone au lieu du placebo est estimé par le fabricant dans son analyse économique à une moyenne de [redacted] mois. Le gain médian est de 5,2 mois dans l'étude de Ryan, mais n'est pas statistiquement significatif. Un gain se rapprochant du gain observé dans l'étude est considéré dans le scénario de l'INESSS.
- L'horizon temporel retenu : compte tenu du stade de la maladie, l'INESSS juge approprié de prendre en considération les résultats obtenus en utilisant un horizon temporel plus court, soit de 5 ans.

Les ratios coût-efficacité estimés par le fabricant sont jugés élevés. Cependant, les principaux paramètres ci-dessus modifiés par l'INESSS n'ont pas d'effet significatif sur le rapport entre le coût et l'efficacité de l'abiratérone comparativement au placebo.

Autres indicateurs pharmacoéconomiques

L'INESSS a considéré d'autres ratios pharmacoéconomiques afin de mettre en perspective l'efficacité économique du traitement. Il s'agit d'un ratio différentiel obtenu à partir des données de l'étude de Ryan :

- 5 540 \$ par mois avant l'instauration de la chimiothérapie;
- 8 460 \$ par mois sans progression de l'APS;

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).

- 85 905 \$ par année de survie sans progression;
- 232 660 \$ par patient ayant une réponse tumorale objective.

Chacun de ces ratios doit être interprété comme étant les coûts supplémentaires associés à l'usage de l'abiratérone par rapport au placebo 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 par année de survie sans progression et par patient ayant une réponse objective sont jugés modérément 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 coûts par mois avant l'instauration de la chimiothérapie et par mois sans progression de l'APS sont jugés relativement moins élevés par rapport aux valeurs habituellement observées pour d'autres ratios impliquant des paramètres d'efficacité secondaires.

Conclusion sur les aspects économiques et pharmacoéconomiques

Selon les estimations faites par l'INESSS, le ratio coût-efficacité différentiel de l'abiratérone est de 117 607 \$/année de vie gagnée par rapport au placebo, alors que le ratio coût-utilité différentiel est de 125 358 \$/QALY gagné. Ces ratios sont jugés élevés. Tel que mentionné, d'autres indicateurs pharmacoéconomiques ont été considérés pour apprécier le rapport entre le coût et l'efficacité de l'abiratérone. Les ratios par année de survie sans progression et par patient ayant une réponse objective sont jugés modérément élevés comparativement à ceux estimés récemment pour d'autres médicaments anticancéreux tandis que les ratios en coûts par mois avant l'instauration de la chimiothérapie et par mois sans progression de l'APS sont jugés relativement moins élevés par rapport aux valeurs habituellement observées pour d'autres ratios impliquant des paramètres d'efficacité secondaires. 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'abiratérone pour 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'abiratérone pour le traitement du CPRCm chez les patients asymptomatiques ou légèrement symptomatiques après l'échec d'un traitement anti-androgénique. 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 ■■■ patients ayant un CPRCm seraient asymptomatiques ou légèrement symptomatiques. De ce nombre, ultimement ■■■ % seraient des patients à traiter. Il considère des parts de marché de ■■■ %, ■■■ % et ■■■ %, ce qui correspond à ■■■, ■■■ et ■■■ patients par année au cours des trois premières années.

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'inscription de Zytiga^{MC} aux listes de médicaments pour le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, chez les patients asymptomatiques ou légèrement symptomatiques après l'échec d'un traitement anti-androgénique

Scénarios		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant	RAMQ ^a	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Analyse de sensibilité ^a	Pour trois ans, coûts les plus faibles			■ \$
		Pour trois ans, coûts les plus élevés			■ \$
	Établissements	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
INESSS ^{b,c}	RAMQ	19 552 503 \$	29 743 386 \$	31 235 890 \$	80 531 779 \$
	Analyse de sensibilité	Pour trois ans, coûts les plus faibles			67 231 522 \$
		Pour trois ans, coûts les plus élevés			93 832 034 \$

- a Estimation excluant la marge bénéficiaire du grossiste et le coût des services professionnels du pharmacien
b Estimation incluant la marge bénéficiaire du grossiste et le coût moyen des services professionnels du pharmacien
c L'impact budgétaire net déjà prévu à la suite de l'inscription de l'abiratérone pour le traitement de deuxième intention du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, après l'échec du docetaxel a été soustrait.

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

- Les parts de marché prises par l'abiratérone sont revues à la hausse.
- L'INESSS est d'avis que l'abiratérone n'entraînera pas d'économies sur le budget des établissements de santé, puisqu'il ne fait que retarder l'usage du docetaxel.
- L'abiratérone est actuellement inscrite pour le traitement de deuxième intention du CPRCm, pour des coûts estimés de 32 M\$ sur trois ans. L'indication recommandée dans les présents travaux ne permet pas de recevoir l'abiratérone après le docetaxel si elle a déjà été administrée avant. Cette situation est considérée dans l'estimation de l'impact budgétaire net faite par l'INESSS.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 80,5 M\$ (moyenne de 26,8 M\$/an) pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ pour les trois premières années suivant l'inscription de l'abiratérone à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments*. Ces estimations sont basées sur un nombre moyen annuel estimé par l'INESSS de 748 patients qui recevraient l'abiratérone.

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

L'inscription de l'abiratérone en première intention de traitement, disponible à un coût de traitement individuel très élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 26,8 M\$ pour le traitement de 748 personnes. Afin de mettre en perspective ces estimations et ce qu'elles 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'inscription du médicament. Il est important ici de rappeler que la majorité des coûts de l'abiratérone sera assumée par la Régie de l'assurance maladie du Québec, puisque c'est un médicament en comprimé qui est administré à la maison. Dans une perspective systémique, l'ajout de ce médicament peut aussi avoir comme impact d'accroître le fardeau des coûts des régimes d'assurances privées et, à long terme, menacer la pérennité de ces régimes.

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'inscription de l'abiratéron - exemples comparatifs de coûts pour un montant annuel de 26 843 926 \$

Comparaison	Coût additionnel annuel moyen par patient	Nombre de personnes ciblées
Coûts en médicaments		
Traitement de première intention du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration avec l'abiratéron	35 888 \$	748
Coûts en soins de santé		
Équivalent en soins infirmiers pour les soins à domicile	1 001 \$	26 817
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	60 366 \$	445
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	68 000 \$	395

Autre élément pertinent

Présentement, l'abiratéron est administrée aux patients souffrant d'un CPRCm dont la maladie a progressé après un traitement à base de docetaxel. Son ajout sur les listes de médicaments à un stade moins avancé de la maladie, soit avant l'apparition des symptômes provoquera un changement dans l'algorithme de traitement actuel et dans la pratique clinique. Il est à noter qu'aucune étude n'a évalué l'efficacité et la pertinence de retraiter les patients avec l'abiratéron lorsque ces derniers ont déjà reçu ce médicament avant une chimiothérapie à base de docetaxel.

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. La qualité de vie de ces patients est également compromise; les métastases sont souvent osseuses et peuvent entraîner des douleurs importantes. Ceux-ci souhaitent également que certains symptômes liés à la progression de leur maladie, dont la fatigue, l'incontinence urinaire et la dysfonction érectile, soient contrôlés. Par conséquent, l'accès à une thérapie qui retarde la progression de la maladie et qui prolonge la survie est jugé important. En effet, l'abiratéron retarde de 8,2 mois la progression de la maladie, ce qui est très significatif pour le patient, car cela retardera également son exposition aux toxicités associées à la chimiothérapie. De surcroît, l'apparition de la douleur ou son exacerbation sont également retardées et, par le fait même, l'usage d'opiacés et les désagréments qui y sont associés. De plus, ce médicament est administré 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. Finalement, pour le patient, l'accès à un traitement qui lui permettrait de préserver sa qualité de vie plus longtemps est très important.

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.

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'abiratérone constitue une option thérapeutique importante pour les patients atteints de CPRCm asymptomatiques ou légèrement symptomatiques, d'autant plus qu'aucun traitement ne leur est administré à ce stade de la maladie. Ceux-ci ne faisant l'objet que d'un suivi attentif jusqu'à l'apparition des symptômes. L'appréciation de l'efficacité et de l'innocuité reposent sur des données de niveau de preuve élevé. L'ampleur du bénéfice observé sur la survie sans progression (8,2 mois) est considérée comme importante et les résultats sur la survie globale sont en faveur de l'abiratérone (5,2 mois). De plus, le profil d'innocuité de l'abiratérone est connu et pris en charge. Par ailleurs, son usage améliore la qualité de vie des patients en retardant l'amorce d'une chimiothérapie cytotoxique ou l'apparition ou l'exacerbation des symptômes et conséquemment, l'usage d'opiacés. Actuellement, l'abiratérone peut être administrée chez les hommes dont la maladie a progressé après une chimiothérapie à base de docetaxel. L'accès à cette thérapie à un stade moins avancé de la maladie constituerait un avantage. Enfin, le mode d'administration oral de ce médicament ainsi que son effet sur le report d'une chimiothérapie cytotoxique pourraient avoir un effet positif sur l'organisation des soins.

Il faudra toutefois mentionner au patient que l'usage de l'abiratérone doit s'accompagner d'une supplémentation quotidienne en corticostéroïdes afin de contrecarrer l'élévation sérique des minéralocorticoïdes et de ses effets indésirables et qu'un suivi régulier comprenant une surveillance hépatique, kaliémique et tensionnelle est nécessaire. De plus, considérant le coût élevé de ce médicament, le clinicien doit aussi en garantir un suivi diligent et rigoureux. 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. Dans ce contexte, il est de son devoir d'informer son patient que le médicament sera cessé si la maladie progresse.

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.

Perspective du citoyen

L'abiratérone représente une avancée clinique qui peut être jugée importante, puisqu'elle permet de traiter une condition clinique mortelle et qu'aucune autre option de traitement n'est disponible lorsque les patients sont asymptomatiques ou légèrement symptomatiques. 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 sans progression sont importants et permettent de retarder l'usage des opiacés ainsi que des traitements subséquents, dont la chimiothérapie. D'ailleurs, il est important de réduire les hospitalisations liées à l'administration d'une chimiothérapie dans des unités spécialisées, surtout si cela permet d'obtenir de meilleurs résultats cliniques et d'accroître l'accès à des ressources limitées. Ainsi, du point de vue de l'organisation du système de soins, des mesures qui favorisent une utilisation optimale des ressources sont favorisées. Notons également que les thérapies ayant pour but d'accroître la survie en fin de vie sont valorisées dans plusieurs pays et provinces, dont le Québec.

<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>

Cependant, considérant le rapport entre le coût et l'efficacité défavorable ainsi que l'impact budgétaire majeur associé à l'inscription de ce médicament, il apparaît aussi raisonnable 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 des discussions dans la perspective citoyenne sont les suivants :

- Le délai avant la progression de la maladie est significatif, ce qui a une valeur et qui peut rendre la dépense plus acceptable.
- Un grand nombre de personnes est susceptible de bénéficier du traitement, ce qui entraîne un impact budgétaire très important.
- Le médicament est vraiment très coûteux, une mesure d'atténuation du fardeau économique permettrait de rendre l'abiratérone plus acceptable 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 son 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'abiratérone, 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'abiratérone pour le traitement du CPRCm chez les patients asymptomatiques ou légèrement symptomatiques constitue une approche thérapeutique palliative qui répond à un besoin de santé non comblé, jugé important. Ce traitement permet également de retarder l'administration d'une chimiothérapie.
- Les résultats proviennent d'une étude ayant un niveau de preuve élevé.
- L'abiratérone procure un gain de survie médiane sans progression de 8,2 mois par rapport au placebo. Ce gain est jugé cliniquement important.
- Les données sur la survie médiane globale semblent indiquer un bénéfice clinique de 5,2 mois en faveur de l'abiratérone comparativement au placebo.
- L'abiratérone est un traitement relativement bien toléré, dont les effets indésirables sont connus. Leur prise en charge permet d'en réduire la gravité et la fréquence.

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'usage de l'abiratérone améliore la qualité de vie des patients en retardant la progression de la maladie ainsi que l'apparition ou l'exacerbation de la douleur. Ces bénéfices sont jugés majeurs selon la perspective du patient, du clinicien et du citoyen.
- Le coût d'opportunité associé à l'introduction de l'abiratérone est très élevé et son rapport coût-efficacité, au prix de vente soumis par le fabricant, est trop élevé et jugé déraisonnable pour le bienfait de santé qui en découle.
- De plus, l'usage de l'abiratérone dans cette indication conduit à un impact budgétaire très élevé de plus de 80 M\$ sur trois ans pour le budget de la RAMQ.
- 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'abiratérone pour cette indication.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Basch E, Autio K, Ryan CJ, et Coll.** Abiraterone acetate plus prednisone versus prednisone alone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer : patient-reported outcome results of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013 Sep 24. [Epub ahead of print]
- **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/>
- **Rathkopf DE, Smith MR, de Bono JS, et Coll.** Updated Interim Analysis (IA) of COU-AA-302, a Randomized Phase 3 Study of Abiraterone Acetate (AA) in patients (pts) with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Without Prior Chemotherapy. *J Clin Oncol* 2013;31(6 suppl):5.
- **Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et coll.** Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer Without Previous Chemotherapy. *N Engl J Med.* 2013;368:138-48.

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).