

## JEVTANA<sup>MC</sup> – Cancer de la prostate

FÉVRIER 2015

**Marque de commerce :** Jevtana

**Dénomination commune :** Cabazitaxel

**Fabricant :** SanofiAven

**Forme :** Solution pour perfusion intraveineuse

**Teneur :** 40 mg/ml (1,5 ml)

### **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 Jevtana<sup>MC</sup> sur la *Liste de médicaments – Établissements* pour le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm), 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 le cabazitaxel est la suivante :

- ◆ en association avec la prednisone 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, peu importe l'administration d'un traitement ciblant les récepteurs androgéniques; et
  - 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 de cabazitaxel de 25 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines.

Une mesure d'atténuation du fardeau économique de la part du fabricant pour améliorer le rapport entre le coût et l'efficacité est nécessaire.

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

Jevtana<sup>MC</sup> 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 de plus de 60 ans. 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 ralentir la progression de la maladie ou à améliorer leur confort, car aucun traitement ne permet de guérir ce cancer.

Jevtana<sup>MC</sup> est administré lorsque le cancer progresse après une chimiothérapie (docetaxel). Actuellement, à ce stade de la maladie les hommes peuvent recevoir Xtandi<sup>MC</sup> ou Zytiga<sup>MC</sup> si ce dernier ne leur a pas été administré avant la chimiothérapie. Les meilleurs soins de soutien sont administrés à ceux ne pouvant recevoir de docetaxel en raison d'un état de santé fragile.

Les études soumises pour cette évaluation de l'efficacité et de l'innocuité de Jevtana<sup>MC</sup> sont de faible niveau de preuve. Malgré cela, Jevtana<sup>MC</sup> semble efficace après le docetaxel même si les patients ont reçu Xtandi<sup>MC</sup> ou Zytiga<sup>MC</sup> préalablement. Il est toutefois impossible de quantifier l'ampleur du bénéfice qu'il apporte.

Certains patients présentent des caractéristiques faisant en sorte qu'ils obtiennent peu de bénéfices avec les traitements actuels, soit Xtandi<sup>MC</sup> ou Zytiga<sup>MC</sup>. Ils pourraient donc bénéficier d'un traitement avec Jevtana<sup>MC</sup>. Cependant, il est actuellement impossible de déterminer quels sont ces facteurs et ainsi de déterminer à l'avance si un patient aurait avantage à recevoir Jevtana<sup>MC</sup>.

Le coût de traitement par patient avec Jevtana<sup>MC</sup> est très élevé. Ainsi, le rapport entre son coût et son efficacité (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie) est très élevé lorsqu'il est comparé à l'abiratérone ou à l'enzalutamide, deux médicaments eux aussi jugés très coûteux par rapport à leur efficacité.

L'INESSS est conscient que de retarder la progression de la maladie de quelques mois est un argument majeur pour les patients. Mais dans un contexte de ressources limitées, il doit émettre des recommandations pour que ces ressources soient investies de façon responsable afin de permettre d'aider le plus de patients possible dans l'ensemble du système de santé. Puisque le coût de Jevtana<sup>MC</sup> est très élevé par rapport aux bienfaits qu'il apporte et que les coûts qu'il entraîne 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 et oncologues médicaux, 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

Le cabazitaxel est une taxane semi-synthétique. Cet agent antinéoplasique agit en désorganisant le réseau des microtubules dans les cellules, entraînant l'inhibition de la mitose et de l'interphase du cycle cellulaire. Il est indiqué « en association avec la prednisone ou la prednisolone dans le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (réfractaire à l'hormonothérapie) et déjà traité par un schéma à base de docetaxel ». L'abiratérone (Zytiga<sup>MC</sup>) et l'enzalutamide (XTandi<sup>MC</sup>), inscrits sur les listes de médicaments à certaines conditions, constituent des options de traitement chez les patients ayant déjà reçu le docetaxel.

Il s'agit de la troisième évaluation de Jevtana<sup>MC</sup> par l'INESSS. Celle-ci est motivée par de nouvelles données cliniques et par une baisse de prix. Le fabricant demande que Jevtana<sup>MC</sup> soit remboursé pour le traitement du CPRCm selon deux indications :

- chez les patients ayant déjà reçu une chimiothérapie à base de docetaxel ainsi qu'un traitement ciblant les récepteurs androgéniques;
- chez les patients ayant déjà reçu une chimiothérapie à base de docetaxel et qui présentent des facteurs pronostiques prédisant une mauvaise réponse à un traitement ciblant les récepteurs androgéniques.

### BREF HISTORIQUE

Février 2012 et [Avis de refus](#)  
2013

### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

#### Contexte de la maladie

Le cancer de la prostate est une maladie grave. Hormis le cancer de la peau, 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. On estime que 10 % à 20 % des cas de cancer de la prostate évoluent en CPRCm malgré une thérapie anti-androgénique. Le pronostic de ce type de cancer est sombre avec une espérance de vie estimée entre 12 mois et 24 mois. Actuellement, le traitement systémique standard offert aux patients symptomatiques consiste en l'administration de docetaxel. Pour les patients ne pouvant recevoir ce traitement en raison de leur état de santé, les meilleurs soins de soutien leur sont proposés. Pour ceux dont la maladie progresse après le docetaxel, l'abiratérone et l'enzalutamide constituent les choix de traitement inscrits sur les listes de médicaments. Enfin, le retraitement avec le docetaxel est une option possible en troisième intention pour les patients y ayant déjà bien répondu.

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).

## **Analyse des données**

Lors de la première évaluation, la valeur thérapeutique du cabazitaxel pour le traitement du CPRCm chez des patients ayant déjà reçu du docetaxel a été reconnue à l'unanimité par les membres du CSEMI-CEPO. L'évaluation était principalement basée sur l'étude TROPIC (De Bono 2010), un essai clinique multicentrique ouvert, à répartition aléatoire, contrôlé avec un traitement actif et jugé de bonne qualité méthodologique. Les résultats de cette étude démontrent que le cabazitaxel prolonge la survie médiane globale de 2,4 mois comparativement à la mitoxantrone. Ce gain a été jugé d'une ampleur importante considérant que le régime de chimiothérapie à base de docetaxel procure un gain de survie globale d'environ 2 mois. Les résultats concernant les objectifs d'évaluation secondaires, tels la survie médiane sans progression et les pourcentages de réponse tumorale objective, sont également en faveur du cabazitaxel. Le cabazitaxel possède un profil d'innocuité semblable à celui des taxanes; il entraîne d'importants effets indésirables de type hématologique chez un pourcentage élevé de patients. L'absence de données sur la qualité de vie a toutefois été déplorée.

Dans les présents travaux, de nouvelles données cliniques s'ajoutent à l'évaluation de la valeur thérapeutique afin d'appuyer l'inscription du cabazitaxel chez les populations sélectionnées par le fabricant.

### Patients ayant reçu le docetaxel et un traitement ciblant les récepteurs androgéniques

Parmi les publications analysées, celles d'Al Nakouzi (2014), de Pezaro (2014), de Sella (2014), de Wissing (2014) ainsi que des données présentées sous forme d'affiche au congrès annuel de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) (Saad 2014) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

Les quatre publications sont des études de cohortes rétrospectives ayant pour but d'évaluer l'activité antitumorale du cabazitaxel chez des hommes atteints d'un CPRCm dont la maladie a progressé à la suite d'une chimiothérapie à base de docetaxel et d'un traitement ciblant les récepteurs des androgènes. L'affiche de Saad présente quant à elle les résultats d'une analyse *post hoc* réalisée à partir des données des patients canadiens ayant participé à une étude prospective internationale ouverte de phase IIIb/IV non publiée, l'étude EAP (*Early-Access Program*). Celle-ci a pour but de donner un accès rapide au cabazitaxel à des patients atteints d'un CPRCm présentant un profil semblable à ceux de l'étude TROPIC et des études citées précédemment. Chez l'ensemble des patients, le cabazitaxel, à raison de 25 mg/m<sup>2</sup>, était administré par voie intraveineuse au jour 1 de chaque cycle de 21 jours, et ce, jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Les principaux résultats de ces études sont présentés dans le tableau suivant.

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).
--

## Efficacité du cabazitaxel en troisième intention de traitement après le docetaxel et un traitement ciblant les récepteurs androgéniques

Études	Nombre de patients <sup>a</sup>	Nombre de cycles médian <sup>b</sup>	Réponse selon l'APS <sup>c</sup> , % de patients	Réponse tumorale partielle <sup>d</sup> , % de patients	Survie sans progression <sup>e, f</sup> , mois (IC95 %)
<b>Cabazitaxel en deuxième intention (à titre comparatif)</b>					
De Bono 2010 Étude TROPIC	378	6	39	14,4	2,8 (2,4-3,0)
<b>Cabazitaxel en troisième intention</b>					
Al Nakouzi 2014	79	6	35	n.d.	4,4 (3,5-5,2)
Pezaro 2014	41	6	39	14	4,6 (3,0-6,1)
Saad 2014	26	7	42	n.d.	n.d.
Sella 2014	24	4	31,5	15,3	n.d.
Wissing 2014	69	4	31,8	n.d.	3,2 (2,5-3,8)

a Nombre de patients inclus dans l'étude ayant reçu, avant le cabazitaxel, du docetaxel et de l'abiratérone ou de l'enzalutamide

b Nombre médian de cycles de 21 jours de cabazitaxel

c Définie par une diminution du taux d'antigène prostatique spécifique (APS) de  $\geq 50\%$  (mesuré à  $\geq 12$  semaines) par rapport aux valeurs de base, selon les critères d'évaluation *Prostate Cancer Working Group 2 (PCWG2)*.

d Patients ayant une réponse partielle déterminée selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)*.

e Mesurée à partir de la première dose de cabazitaxel

f Intervalle de confiance à 95 %

n.d. non disponible

Les études examinées sont de faible niveau de preuve. À l'exception de l'étude de Saad, il s'agit d'études de cohortes rétrospectives qui présentent des limites importantes, notamment la petite taille des cohortes et l'absence de standardisation des données récoltées. De plus, étant donné qu'actuellement il n'existe pas de données probantes permettant d'établir la séquence optimale d'administration des traitements, celle-ci relève de la préférence des cliniciens. Par conséquent, certains cliniciens ont pu administrer directement le cabazitaxel après le docetaxel à des patients présentant des caractéristiques particulières ou à des patients plus malades et de l'abiratérone ou de l'enzalutamide à d'autres, ce qui limite la portée des résultats et rend délicate la comparaison avec l'étude TROPIC. Les données présentées dans l'affiche de Saad sont quant à elles issues d'une étude prospective, mais cette analyse de sous-groupes n'était pas planifiée et n'inclut qu'un petit nombre de participants. L'INESSS est d'avis qu'il est très difficile de tirer des conclusions avec des études de ce type. Néanmoins, le cabazitaxel semble conserver une activité antitumorale après l'usage de docetaxel et d'abiratérone ou d'enzalutamide dans toutes les études examinées. Les données ne permettent pas de déterminer avec certitude l'ampleur de cette efficacité. De plus, selon les résultats exploratoires de Saad, la qualité de vie des patients sous cabazitaxel ne semblerait pas affectée par l'usage antérieur d'abiratérone. Enfin, de l'avis des experts, une résistance croisée entre le cabazitaxel et les traitements ciblant les récepteurs des androgènes ne peut être totalement écartée, mais celle-ci, s'il y a lieu, ne serait que partielle. Notons également que la réalisation d'un essai clinique à répartition aléatoire et à double insu pouvant répondre

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).

adéquatement aux questions soulevées précédemment a été jugée difficile en raison de l'émergence rapide de nouveaux traitements dans ce champ thérapeutique.

#### Patients ayant reçu le docetaxel et présentant des facteurs pronostiques prédisant une mauvaise réponse aux traitements ciblant les récepteurs androgéniques

Parmi les publications analysées, les affiches d'Angelergues et de Chi présentées à l'American Society of Clinical Oncology en 2013 sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'affiche d'Angelergues présente les résultats d'une analyse rétrospective des données de 132 hommes issus de l'étude TROPIC et de l'étude EAP, ayant pour but de déterminer si certains groupes de patients pourraient bénéficier particulièrement du cabazitaxel. Celle de Chi présente quant à elle les résultats d'une analyse rétrospective des données de 729 hommes atteints d'un CPRCm issus de l'étude COU-AA-301 (De Bono 2011, Fizazi 2012). Cette analyse a été réalisée afin de déterminer les facteurs pronostiques favorisant une bonne réponse à l'abiratérone.

Bien que les experts consultés soient d'avis que certains patients puissent bénéficier davantage du cabazitaxel que de l'abiratérone ou de l'enzalutamide après un traitement avec le docetaxel, les études examinées sont de faible niveau de preuve et ne permettent pas de mettre en évidence des facteurs pronostiques qui prédiraient une mauvaise réponse aux traitements ciblant les récepteurs androgéniques et pour lesquels le cabazitaxel serait à privilégier.

#### **Besoin de santé**

Le pronostic des patients atteints d'un CPRCm est sombre, notamment en ce qui a trait à leur espérance de vie. Actuellement, il n'existe aucun algorithme de traitement pour ce cancer. Par conséquent, en absence de données probantes, la séquence des thérapies relève des préférences du clinicien. Cependant, l'abiratérone est l'approche privilégiée pour le traitement de première intention des patients asymptomatiques ou peu symptomatiques. Chez les patients symptomatiques qui peuvent le tolérer, une chimiothérapie à base de docetaxel est administrée. Lorsque la maladie progresse à la suite de ce traitement, l'enzalutamide ou l'abiratérone constituent les principales options, si cette dernière n'a pas été reçue en première intention. Pour les patients ayant déjà reçu un traitement ciblant les récepteurs androgéniques, le retraitement avec le docetaxel est une option possible en troisième intention. Enfin, les meilleurs soins de soutien sont prodigués à ceux qui ne pourraient recevoir aucun de ces traitements. L'usage du cabazitaxel chez les patients atteints d'un CPRCm ayant déjà reçu une chimiothérapie à base de docetaxel ainsi qu'un traitement ciblant les récepteurs androgéniques (abiratérone ou enzalutamide) représente une nouvelle option thérapeutique. Ce traitement pourrait être utile notamment chez des patients avec un bon état de santé global, une maladie agressive et des métastases viscérales. Notons toutefois qu'il s'agit d'un traitement à visée palliative, lequel a pour but de retarder de quelques mois la progression de la maladie et le décès.

#### **Délibération sur la valeur thérapeutique**

##### **Patients ayant reçu le docetaxel et un traitement ciblant les récepteurs androgéniques**

Les membres du CSEMI-CEPO qui se sont prévalus de leur droit de vote sont majoritairement d'avis que le cabazitaxel satisfait au critère de la valeur thérapeutique

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).

pour le traitement du CPRCm chez les patients ayant reçu une chimiothérapie à base de docetaxel ainsi qu'un traitement ciblant les récepteurs androgéniques.

#### Motifs de la position majoritaire

- Tous les résultats d'études de cohortes rétrospectives abondent dans le même sens et semblent indiquer que le cabazitaxel conserve une activité antitumorale après l'administration de docetaxel et d'abiratérone ou d'enzalutamide.
- Les données ne permettent pas d'établir l'ampleur de cette efficacité.
- La réalisation d'une étude de phase III semble hautement improbable en raison de l'émergence rapide de nouveaux traitements pour le CPRCm.
- Le cabazitaxel représente une nouvelle option thérapeutique qui pourrait être utile chez des patients avec un bon état de santé global, une maladie agressive et des métastases viscérales. Il comblerait un besoin de santé jugé important.
- L'absence de données de qualité de vie valides laisse planer une incertitude quant à l'effet du traitement en troisième intention.

#### Motifs de la position minoritaire

- Les données examinées sont de trop faible niveau de preuve pour apprécier l'efficacité du cabazitaxel après l'administration du docetaxel et d'un traitement ciblant les récepteurs des androgènes.
- Les patients atteints de CPRCm sont nombreux et la réalisation d'un essai clinique à répartition aléatoire serait possible. De plus, un tel essai est nécessaire afin d'assurer l'équité dans l'évaluation de médicaments utilisés pour le traitement de maladies ayant un fardeau de morbidité équivalent. Cette démarche vise à assurer que les médicaments qui sont remboursés répondent véritablement, de façon efficace, au besoin de santé à combler et qu'ils contribuent ainsi à accroître la santé individuelle et le bien-être collectif.
- L'absence de données pertinentes sur la qualité de vie est déplorée.

#### **Patients ayant reçu le docetaxel et présentant des facteurs pronostiques prédisant une mauvaise réponse aux traitements ciblant les récepteurs androgéniques**

Par ailleurs, les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis qu'ils ne peuvent statuer sur la valeur thérapeutique du cabazitaxel pour le traitement du CPRCm chez les patients ayant reçu une chimiothérapie à base de docetaxel et qui présenteraient des facteurs pronostiques prédisant une mauvaise réponse aux traitements androgéniques. Les données proviennent d'études jugées de trop faible niveau de preuve pour mettre en évidence des facteurs pronostiques prédisant une mauvaise réponse au traitement ciblant les récepteurs androgéniques et pour lesquels le cabazitaxel serait à privilégier.

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

Le prix d'une fiole de 1,5 ml (40 mg/ml) est maintenant de ■■■ \$. Pour une personne de 1,90 m<sup>2</sup> de surface corporelle (environ 80 kg), le coût pour un cycle de traitement de 21 jours à raison d'une dose de 25 mg/m<sup>2</sup> de cabazitaxel administrée au jour 1 de la première semaine varie de ■■■ \$ à ■■■ \$, selon les pertes de médicament. À titre informatif, son coût pour un cycle de traitement de 21 jours est supérieur à celui de l'enzalutamide et 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).

(2 381 \$). Il est également plus élevé que le coût pour un cycle de traitement de 21 jours avec le docetaxel, qui est de 497 \$.

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 du cabazitaxel comparativement à la mitoxantrone. Les deux médicaments sont administrés, en association avec la prednisone, en troisième intention de traitement chez des patients atteints d'un CPRCm présentant une maladie en progression à la suite du docetaxel.

Malgré la nouvelle indication demandée par le fabricant, soit pour le traitement des patients ayant reçu le docetaxel et un traitement ciblant les récepteurs androgéniques, l'analyse soumise repose toujours principalement sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude TROPIC, soit pour le traitement des patients ayant reçu le docetaxel uniquement. De plus, la mitoxantrone n'est pratiquement plus utilisée à ce stade de la maladie. En effet, de l'avis d'experts, la grande majorité des patients se verra offrir les meilleurs soins de soutien. Pour l'ensemble de ces raisons, l'analyse pharmacoéconomique soumise par le fabricant ne permet pas d'évaluer entièrement l'efficacité du cabazitaxel pour l'indication demandée. Elle n'est donc pas retenue.

Lors de l'évaluation de février 2013, l'usage du cabazitaxel en deuxième intention avait été jugé moins efficient que celui de l'abiratéronne, un traitement lui-même jugé non efficient. Dans les présents travaux, malgré la baisse de prix du cabazitaxel, celui-ci reste supérieur à celui de l'abiratéronne et à celui de l'enzalutamide. De plus, lorsqu'il est utilisé en troisième intention après l'usage de docetaxel et d'abiratéronne ou d'enzalutamide, le cabazitaxel semble conserver une activité antitumorale mais elle ne peut pas être calculée. Ainsi, malgré le repositionnement du cabazitaxel dans la séquence de traitement du CPRCm, les données cliniques disponibles ne permettent pas de quantifier son efficacité. Par ailleurs, le coût de prise en charge des effets indésirables reste plus important que ceux de l'abiratéronne ou de l'enzalutamide. Ainsi, il s'avère que l'efficacité obtenue du cabazitaxel en troisième intention de traitement ne compense pas ses coûts de traitement très élevés. Pour l'ensemble de ces raisons, l'INESSS est d'avis que le cabazitaxel n'est pas un traitement efficient. Par conséquent, il ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

Par ailleurs, l'INESSS déplore l'absence de plus petits formats permettant d'optimiser l'utilisation du produit pour chaque patient et d'ajuster les doses lorsque jugé nécessaire. À cet égard, compte tenu du format disponible et de la courte durée de conservation à la suite de la dilution du médicament (8 heures), les experts sont d'avis que l'utilisation du cabazitaxel serait liée à une perte importante en médicament.

**En conclusion**, le cabazitaxel demeure une option de traitement plus coûteuse pour une efficacité tout au plus semblable à d'autres options de traitement jugées non efficientes. Par conséquent, l'INESSS est d'avis que, pour cette indication, il ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

<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>
---



**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**

L'impact budgétaire présenté par le fabricant repose sur des données épidémiologiques de la maladie et sur des hypothèses découlant des données des études cliniques. Il prévoit que le médicament serait utilisé comme traitement chez des patients atteints d'un CPRCm déjà traités avec un régime à base de docetaxel, peu importe que l'abiratérone ou l'enzalutamide soient administrés avant ou après le docetaxel. Il suppose que █ % des patients atteints d'un CPRCm sont asymptomatiques et que █ % de ces derniers recevraient █. Cette proportion serait plutôt de █ % parmi les patients symptomatiques. Le fabricant présente le traitement avec le cabazitaxel selon █ séquences de traitement qui ordonnent de façon différente █, le █ et le █. Des parts de marché de █ %, █ % et █ % seraient détenues par le cabazitaxel chez les patients asymptomatiques alors qu'elles seraient de █ %, █ % et █ % pour les patients symptomatiques. Au total, cela correspond à █, █ et █ patients qui seraient traités avec le cabazitaxel au cours des 3 premières années suivant son inscription. Il a été supposé que la durée moyenne de traitement par patient serait de █ cycles de 21 jours.

**Impact budgétaire net de l'inscription de Jevtana<sup>MC</sup> à la Liste de médicaments – Établissements pour le traitement en troisième intention du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration**

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant	Établissements	█ \$	█ \$	█ \$	█ \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			█ \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			█ \$
INESSS	Établissements	1 757 928 \$	1 908 630 \$	3 166 096 \$	6 832 654 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			4 779 507 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			8 456 649 \$

L'INESSS est d'avis que l'évaluation réalisée par le fabricant est sous-estimée. Malgré que la majorité de ses hypothèses soient jugées réalistes, certaines ont été modifiées :

- Une diminution du nombre de cas, en cohérence avec les données épidémiologiques utilisées lors des évaluations antérieures, a été considérée.
- La presque totalité des patients recevraient l'abiratérone, que ce soit avant ou après le docetaxel.
- Un très faible nombre de patients recevraient le docetaxel en première intention.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 6,8 M\$ (moyenne de 2,3 M\$/an) pourraient s'ajouter au budget des établissements pour les 3 premières années suivant l'inscription du cabazitaxel à la section des médicaments d'exception. Ces estimations se basent sur 65, 70 et 116 patients par année au cours des 3 premières années (nombre moyen annuel de 84 patients) traités avec le cabazitaxel.

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

L'inscription du cabazitaxel, dont le coût de traitement individuel est très élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 2,3 M\$ pour le traitement de 84 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent,

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).

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. Les établissements ont l'obligation d'atteindre l'équilibre budgétaire. L'ajout de nouveaux médicaments à la *Liste de médicaments – Établissements* leur impose un fardeau économique qui devient de plus en plus difficile à gérer.

### Coût d'opportunité lié à l'inscription du cabazitaxel – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 2 277 551 \$

Comparaison	Coût additionnel annuel moyen par patient	Nombre de personnes ciblées
<b>Coûts en médicaments</b>		
Traitement de troisième intention du CPRCm par le cabazitaxel	27 222 \$	84
<b>Coûts en soins de santé</b>		
Équivalent en soins infirmiers pour les soins à domicile	1 001 \$	2 275
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	60 460 \$	38
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	68 000 \$	33
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	215 \$	10 585

#### 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.

Le patient atteint d'un CPRCm se heurte à un pronostic sombre, son espérance de vie étant de moins de 24 mois. Par conséquent, l'accès à une thérapie qui retarde la progression de la maladie et qui prolonge la survie est considéré comme très important. En effet, le cabazitaxel prolonge la survie de quelques mois. Les effets indésirables qu'il entraîne sont importants, mais ils peuvent être pris en charge. Enfin, les personnes atteintes d'un CPRCm sont confrontées à un nombre limité d'options de traitement, ce qui est très préoccupant pour eux. L'inscription du cabazitaxel permettrait à certains patients de recevoir un traitement supplémentaire.

#### Perspective du clinicien

Le cabazitaxel fait partie de la famille des taxanes et constitue une nouvelle option thérapeutique pour les patients atteints de CPRCm qui ont déjà reçu du docetaxel et de l'abiratéron ou de l'enzalutamide. L'appréciation de l'efficacité repose sur des données de faible niveau de preuve, mais selon celles-ci, le cabazitaxel semble conserver une certaine activité anti-tumorale. Présentement, les patients qui ont déjà reçu du docetaxel et un traitement ciblant les récepteurs androgéniques n'ont que peu d'options. Ceux qui ont bien répondu au docetaxel peuvent se voir offrir un retraitement avec cette chimiothérapie. Pour les autres, les meilleurs soins de soutien leur sont proposés. Le cabazitaxel est également une chimiothérapie cytotoxique qui entraîne de nombreux effets indésirables. Quoique ceux-ci puissent être pris en charge de façon à ce que leur survenue ou leur intensité soit diminuée, les patients à qui l'on suggérerait le cabazitaxel devraient être sélectionnés avec soin. Cette molécule pourrait être

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).

particulièrement utile pour les patients en bon état de santé avec une maladie agressive et des métastases viscérales.

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 de divulguer à son patient que le cabazitaxel a reçu un avis de conformité de Santé Canada. Si le médicament n'est pas inscrit et qu'il s'agit du meilleur traitement disponible pour lui, il doit l'informer des motifs de la recommandation et de l'existence de la mesure de nécessité médicale particulière prévue à l'article 116 de la Loi sur les services de santé et les services sociaux. Il peut alors procéder à la demande. Celle-ci doit alors être étudiée dans l'établissement par le comité de pharmacologie. Des décisions différentes peuvent être prises dans les différents établissements. Cela impose un fardeau budgétaire imprévu important pour les établissements et qui peut exiger de faire d'autres choix. Cette démarche soulève des questions quant à l'équité d'accès aux soins. De plus, il s'agit d'un processus administratif moins transparent et pour lequel il n'existe pas de mécanisme de reddition de compte explicite. Un suivi étroit est requis et le traitement serait arrêté lors de la progression de la maladie, et ce, d'autant plus que le coût est très élevé.

### **Perspective du citoyen**

Actuellement, l'analyse de la perspective citoyenne est difficile à mener dossier par dossier, car il n'existe pas d'écrits scientifiques ou éthiques propres à chaque médicament. Il faut donc aborder les dossiers en opérant une remontée vers des thèmes plus généraux, par exemple : un allongement modeste de la vie à un coût potentiellement très élevé, l'attitude souhaitable devant des données de qualité modestes quand nous savons pertinemment qu'il serait illusoire d'espérer la publication de données de meilleure qualité, la difficulté de comparer le traitement des maladies chroniques avec celui des maladies aiguës.

Mais encore faudrait-il clarifier le sens même de l'exercice. Qu'entend-on exactement par « perspective citoyenne »? Il nous semble que ce concept devient plus clair lorsqu'on le met en parallèle avec la « perspective patient ». Celle-ci vise à donner voix aux patients et à leurs proches, à permettre la prise en compte d'éléments expérientiels qui ne peuvent être saisis par les sources classiques. Elle favorise également la prise en compte de connaissances d'un autre type que scientifiques. Bien que le citoyen ait fait l'expérience de la maladie, il adopte une perspective plus distanciée, mais toujours empathique. La perspective citoyenne exige de considérer la santé parmi un ensemble de biens fondamentaux que l'état doit promouvoir. Le regard citoyen est d'une ampleur plus grande que celui du contribuable, ce dernier se préoccupe de l'impact de la fiscalité alors que le premier se préoccupe du bien de l'ensemble des citoyens et des arbitrages nécessaires pour la réalisation des biens fondamentaux que sont la santé, l'éducation, le développement durable, la culture, etc. La préoccupation de l'équité domine le regard citoyen, qui est enfin particulièrement attentif aux mesures qui rendent le débat démocratique possible : participation des concernés, diffusion de l'information, régulation des conflits d'intérêts. Ajoutons un élément paradoxal, le regard citoyen perçoit la diversité des conceptions du monde, des valeurs et des représentations de la vie bonne. Il favorise un vivre ensemble qui assume la diversité.

C'est dans cette perspective que l'INESSS a pris en considération des éléments issus d'une recension ciblée des écrits sur le concept de justice distributive ainsi que sur différents éléments issus d'une analyse ciblée des médias et des médias sociaux face aux traitements en oncologie

<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>
---

ainsi qu'à la question de l'accès aux soins de santé. Il s'agit d'une démarche préliminaire qui doit être abordée de façon critique et en tenant compte de ses limites méthodologiques. La perspective citoyenne n'est pas le simple reflet des valeurs et jugements ambiants. Bien que l'exercice soit périlleux, faute de pouvoir réunir des citoyens et de mettre en place les conditions idéales d'une délibération en termes de représentation et d'information, ce point de vue doit être construit de façon critique en imaginant quel serait le point de vue d'un citoyen soucieux du bien commun, indépendant et informé.

Le Québec s'est doté d'un système public de soins de santé, car la santé est considérée comme une valeur importante. De plus, les Québécois adhèrent à un idéal de solidarité qui les motive à assumer collectivement les risques liés à la santé. Le citoyen adhère à l'objectif d'un « accès équitable et raisonnable aux soins de santé » que le législateur a inscrit dans la législation. Cependant, cet « accès raisonnable » exige la prise en compte des ressources disponibles, il y va de la pérennité du système. Les coûts d'opportunité sont des paramètres incontournables. Par ailleurs, l'« équitable » impose, en outre, la recherche de la juste proportion des ressources en fonction de la morbidité et de la mortalité associées à des problèmes de santé.

L'INESSS estime qu'il est crucial, lorsqu'il évalue l'opportunité d'inscrire un médicament dans la perspective du citoyen, d'apprécier le coût d'opportunité d'une nouvelle stratégie thérapeutique et le bienfait clinique qu'il peut procurer; et de mettre en évidence les renoncements que tout choix implique, donc les gains en santé qui pourraient être atteints avec la même somme dans d'autres maladies. Ne lui appartient pas de procéder à l'analyse pour d'autres domaines, néanmoins, l'INESSS, en valorisant la perspective citoyenne, met en évidence que le décideur public ne peut échapper à l'exercice risqué, mais inévitable de pondérer le gain en santé obtenu avec une nouvelle thérapie à ce qui pourrait être créé dans d'autres situations. La transparence des processus, des informations, des jugements quant à la qualité et la disponibilité de l'information pavent la voie au respect de décisions reposant souvent sur des données comportant de nombreuses incertitudes et qui doivent pourtant servir à trancher dans les domaines les plus sensibles : la vie, la mort, la souffrance.

À cet égard, prenant acte de cet a priori, l'INESSS est d'avis qu'aux yeux d'un citoyen, il serait raisonnable de convenir que Jevtana<sup>MC</sup> représente une option clinique qui peut être jugée significative, puisqu'elle permet au patient de vivre quelques mois de plus avec sa famille. Dans une perspective de justice distributive, son remboursement ne découlerait pas d'une décision responsable, juste et équitable compte tenu du coût soumis par le fabricant. Il serait donc nécessaire que ce dernier participe à des mesures d'atténuation du fardeau économique.

#### **Délibération sur l'ensemble des critères prévus à la loi**

Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis que le cabazitaxel, au prix soumis et selon les modalités actuelles, ne représente pas une thérapie qu'il est responsable d'inscrire sur la *Liste de médicaments – Établissements*, 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. De plus, seule une indication reconnue comprenant des mesures strictes d'utilisation peut s'avérer un choix raisonnable et responsable. La recommandation unanime des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

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).

### **Motifs de la position unanime**

- L'ensemble des données indique que le cabazitaxel semble conserver une activité anti-tumorale après l'administration de docetaxel et d'abiratéronne ou d'enzalutamide. Cependant les résultats proviennent d'études dont le niveau de preuve est faible, c'est pourquoi l'ampleur de l'efficacité ne peut être établie.
- Le cabazitaxel représente une nouvelle option thérapeutique qui pourrait être notamment utile chez des patients avec un bon état de santé global, une maladie agressive et des métastases viscérales. Il comblerait un besoin de santé jugé important.
- Le cabazitaxel demeure une option de traitement plus coûteuse pour une efficacité tout au plus comparable à celle d'autres options de traitement jugées non efficaces. Par conséquent, l'INESSS est d'avis que, pour cette indication, il ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.
- La disponibilité de plus petits formats est souhaitée afin de réduire les pertes en médicament.
- En comparaison avec certains exemples économiques quant au coût d'opportunité, les sommes à investir pour rembourser le cabazitaxel posent des défis éthiques majeurs au sein des établissements de santé.
- Comme il s'agit d'un cancer fréquent, le nombre de personnes qui pourraient utiliser ce traitement est élevé, ce qui entraîne un impact budgétaire important, estimé à près de 6,8 M\$ sur trois ans.
- Une mesure d'atténuation du fardeau économique de la part du fabricant permettrait de rendre le cabazitaxel efficient.

### **PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES**

- **Al Nakouzi N, Le Moulec S, Albigès L, et coll.** Cabazitaxel remains active in patients progressing after docetaxel followed by novel androgen receptor pathway targeted therapies. *Eur Urol* 2014; May 2 pii: S0302-2838 (14) 00396-0. doi: 10.1016/j.eururo.2014.04.015. [Epub ahead of print].
- **Angelergues A, Maillet D, Fléchon A, et coll.** Prognostic factors of survival in patients with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) treated with cabazitaxel: sequencing might matter. Affiche présentée à l'American Society of Clinical Oncology. Chicago (IL), USA. May 31<sup>th</sup>-June 4<sup>th</sup> 2013.
- **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.
- **De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et coll.** Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376(9747):1147-54.
- **Chi KN, Kheoh T, Ryan CJ, et coll.** A prognostic model for predicting overall survival in patients with mCRPC treated with abiraterone acetate after docetaxel. Affiche présentée à l'American Society of Clinical Oncology. Chicago (IL), USA. May 31<sup>th</sup>-June 4<sup>th</sup> 2013.
- **Fizazi K, Scher HI, Molina A, et coll.** Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012;13(10):983-92.
- **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/>
- **Pezaro CJ, Omlin AG, Altavilla A, et coll.** Activity of cabazitaxel in castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and next-generation endocrine agents. *Eur Urol* 2014;66(3):459-65.

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).

- **Saad F, Winquist E, Hubay S, et coll.** Efficacy and quality of life of cabazitaxel/prednisone in Canadian metastatic castration resistant prostate cancer patients with or without prior abiraterone acetate. Affiche présentée à l'American Society of Clinical Oncology. Chicago (IL), USA. May 30<sup>th</sup>-June 3<sup>rd</sup> 2014.
- **Sella A, Sella T, Peer A, et coll.** Activity of cabazitaxel after docetaxel and abiraterone acetate therapy in patients with castration-resistant prostate cancer. Clin Genitourin Cancer 2014; Jun 10. pii: S1558-7673 (14) 00110-4. doi: 10.1016/j.clgc.2014.06.007. [Epub ahead of print].
- **Wissing MD, Coenen JL, van den Berg P, et coll.** CAST: a retrospective analysis of cabazitaxel and abiraterone acetate sequential treatment in patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel. Int J Cancer 2014; Sep 20. doi: 10.1002/ijc.29231. [Epub ahead of print]

*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).