

## TAFINLAR<sup>MC</sup> – Mélanome avancé ou métastatique

OCTOBRE 2015

**Marque de commerce :** Tafinlar

**Dénomination commune :** Dabrafénib (mésylate de)

**Fabricant :** Novartis

**Forme :** Capsule

**Teneurs :** 50 mg et 75 mg

### **Avis de refus d'ajout d'une indication reconnue aux listes de médicaments – Médicament d'exception - À moins que certaines conditions soient respectées**

---

#### **Recommandation**

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas ajouter une indication reconnue à Tafinlar<sup>MC</sup> sur les listes de médicaments pour le traitement du mélanome inopérable ou métastatique, à moins que les conditions suivantes soient respectées, et ce, dans le but d'assurer à l'ensemble des citoyens un accès équitable et raisonnable aux soins de santé. Le cas échéant, une indication reconnue est proposée.

#### **Condition**

- Atténuation du fardeau économique visant à rendre le rapport entre son coût et son efficacité acceptable.

#### **Indication reconnue pour le paiement**

L'indication reconnue proposée pour le paiement du dabrafénib serait la suivante :

- ◆ en association avec le tramétinib pour le traitement de première intention ou de deuxième intention à la suite d'une chimiothérapie à base de dacarbazine, d'un mélanome inopérable ou métastatique présentant une mutation BRAF V600, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

L'autorisation initiale est pour une durée maximale 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 confirmée par imagerie ou basée sur l'examen physique. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer à 0 ou 1. Les autorisations subséquentes sont pour des durées de 4 mois.

Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale quotidienne de 300 mg.

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

Tafinlar<sup>MC</sup> en association avec Mekinist<sup>MC</sup> est utilisé pour traiter le mélanome métastatique ou inopérable présentant une mutation du gène BRAF chez les patients n'ayant jamais été traités.

Les personnes atteintes de cette maladie grave ont une espérance de vie courte. Avant l'arrivée des derniers traitements, la survie médiane globale était de 6,2 mois et le taux de survie à 1 an de 25,5 %. Ce cancer affecte une population souvent jeune.

À ce stade de la maladie, il n'existe aucun traitement pour guérir ce type de cancer. Tout comme les autres traitements actuels, Tafinlar<sup>MC</sup> en association avec Mekinist<sup>MC</sup> ne vise qu'à ralentir la progression de la maladie ou à améliorer le confort des patients. Actuellement, Tafinlar<sup>MC</sup> utilisé seul est offert aux patients n'ayant jamais été traités. Il en est de même pour d'autres options comme Mekinist<sup>MC</sup> et Zelboraf<sup>MC</sup>.

Deux études de bonne qualité ont servi à évaluer l'efficacité et l'innocuité de ce traitement. Les résultats de ces études montrent que l'ajout de Mekinist<sup>MC</sup> à Tafinlar<sup>MC</sup> retarde la progression de la maladie comparativement à Tafinlar<sup>MC</sup> ou Zelboraf<sup>MC</sup> utilisés seuls. De plus, de nombreuses personnes obtiennent des bénéfices sur leur qualité de vie grâce à ce traitement. Celui-ci permet aussi de prolonger la vie des patients de plusieurs mois.

Le coût de traitement par patient avec Tafinlar<sup>MC</sup> en association avec Mekinist<sup>MC</sup> est très élevé. Ainsi, le rapport entre son coût et son efficacité est aussi très élevé lorsqu'il est comparé aux autres traitements utilisés seuls. Ces derniers avaient eux-mêmes été jugés trop coûteux par rapport aux bénéfices qu'ils procurent lors d'évaluations précédentes. Par ailleurs, l'INESSS estime que dans les trois prochaines années, Tafinlar<sup>MC</sup> en association avec Mekinist<sup>MC</sup> coûterait au régime d'assurance médicaments environ 24 millions de dollars pour traiter les patients qui en auraient besoin.

Bien que cette maladie soit actuellement incurable à ce stade, l'INESSS est conscient de l'importance pour les patients et leurs proches de prolonger la vie et de conserver une bonne qualité de vie, le plus longtemps possible. Malheureusement, 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 personnes possibles dans l'ensemble du système de santé. Dans ce cas, puisque le coût de l'association Tafinlar<sup>MC</sup> - Mekinist<sup>MC</sup> n'est pas raisonnable par rapport aux bienfaits qu'elle apporte aux patients, l'INESSS croit qu'il serait plus responsable que le fabricant aide à réduire le 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 dabrafénib est un inhibiteur de la kinase *rapidly accelerated fibrosarcoma B* (BRAF) qui exprime la mutation V600. L'usage du produit empêche l'activation constitutive de la voie de signalisation intracellulaire *mitogen-activated protein kinases* (MAPK) causée par cette mutation, ce qui a pour conséquence d'inhiber la prolifération des cellules cancéreuses et de stimuler leur apoptose.

Santé Canada a émis un avis de conformité conditionnel pour le dabrafénib. Il s'administre par voie orale et est notamment indiqué « en association avec le tramétinib pour le traitement du mélanome métastatique ou inopérable exprimant une mutation V600 du gène BRAF. La mutation du gène doit être détectée au moyen d'un test validé ». Il s'agit de la première évaluation de Tafinlar<sup>MC</sup> par l'INESSS pour cette indication.

### BREF HISTORIQUE

- Février 2014      Tafinlar<sup>MC</sup>  
Recommandation de l'INESSS : [Avis de refus – À moins que le rapport entre le coût et l'efficacité soit modifié pour atteindre un niveau acceptable](#)  
  
Décision du ministre : Ajout aux listes de médicaments - Médicament d'exception
- Février 2014      Mekinist<sup>MC</sup>  
Recommandation de l'INESSS : [Avis de refus – À moins que le rapport entre le coût et l'efficacité soit modifié pour atteindre un niveau acceptable](#)  
  
Décision du ministre : Ajout aux listes de médicaments - Médicament d'exception

### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

#### Contexte de la maladie

Le mélanome est la forme la plus agressive de cancer de la peau. Au Québec, en 2014, environ 930 nouveaux cas de mélanomes ont été diagnostiqués et les décès des suites de cette maladie sont estimés à 210 personnes. Chez 10 % à 25 % des patients, le mélanome évolue vers un stade avancé qui est inopérable ou métastatique. Lorsque la maladie atteint ce stade, l'espérance de vie est faible. Avant l'avènement des derniers traitements, la survie médiane

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).

globale était de 6,2 mois et le taux de survie à 1 an de 25,5 %. La mutation V600 du gène BRAF est présente dans environ 50 % des mélanomes. Les traitements administrés à ces patients sont à visée palliative dans le but de maintenir ou d'améliorer la qualité de vie et de prolonger la survie. Le dabrafénib en monothérapie est actuellement le traitement standard de première intention du mélanome inopérable ou métastatique exprimant une mutation V600 du gène BRAF. D'autres médicaments inscrits aux listes de médicaments peuvent également être utilisés selon certaines conditions, notamment le tramétinib (Mekinist<sup>MC</sup>), un inhibiteur des *mitogen-activated protein kinase kinase-1* et *-2* (MEK1 et MEK2) et le vémurafénib (Zelboraf<sup>MC</sup>), un autre inhibiteur de la kinase BRAF mutée. Certaines chimiothérapies cytotoxiques en monothérapie ou en association (la dacarbazine, le paclitaxel et le carboplatine) ou un activateur de la réponse immunitaire (l'interféron alfa et l'interleukine-2) peuvent également être considérés. Finalement, pour le traitement de deuxième intention, l'ipilimumab (Yervoy<sup>MC</sup>) est une option thérapeutique.

### **Analyse des données**

Parmi les publications analysées, les études de phase III COMBI-d (Long 2014) et COMBI-v (Robert 2015), complétées par les analyses de Long (2015) et de Schadendorf (2015) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude COMBI-d est un essai multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association dabrafénib/tramétinib à celles du dabrafénib associé à un placebo. Cette étude a été réalisée chez 423 adultes atteints d'un mélanome inopérable ou métastatique exprimant une mutation V600 du gène BRAF. Ceux-ci devaient avoir un bon état de santé global (ECOG 0 ou 1). Le dabrafénib et le tramétinib étaient administrés par voie orale à raison de 150 mg deux fois par jour et 2 mg une fois par jour respectivement jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, leur administration pouvait être interrompue temporairement ou la dose pouvait être ajustée. Les patients recevant le dabrafénib en monothérapie ne pouvaient obtenir l'association dabrafénib/tramétinib à la progression de la maladie. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon le taux de base de lactate déshydrogénase et le génotype BRAF. L'objectif d'évaluation principal était la survie sans progression évaluée par les investigateurs. L'analyse principale a été effectuée après un suivi médian de 9 mois (août 2013). Une analyse supplémentaire réalisée après environ 17 mois additionnels de suivi (janvier 2015) présente les données finales de survie globale de l'étude COMBI-d (Long 2015). Les principaux résultats obtenus sur la population en intention de traiter sont les suivants.

<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 de l'étude de Long (2014, 2015)

Paramètre d'efficacité	Dabrafénib/ tramétinib (n = 211)	Dabrafénib (n = 212)	RRI (IC95 %) <sup>a</sup> , valeur p
<b>Analyse principale (août 2013)</b>			
Survie médiane sans progression selon les investigateurs	9,3 mois	8,8 mois	0,75 (0,57 à 0,99) p = 0,03
Survie médiane sans progression selon le comité indépendant	10,2 mois	9,5 mois	0,78 (0,59 à 1,05) p = n.s.
Survie médiane globale	Non atteinte	Non atteinte	0,63 (0,42 à 0,94) p = 0,02
Décès <sup>b</sup>	19 %	26 %	
Taux de réponse objective <sup>c,d</sup>	67 %	51 %	p = 0,002
Taux de réponse complète <sup>c,e</sup>	10 %	9 %	n.d.
<b>Analyse finale (janvier 2015)</b>			
Survie médiane globale	25,1 mois	18,7 mois	0,71 (0,55 à 0,92) p = 0,0107
Décès <sup>b</sup>	47 %	58 %	
Survie médiane sans progression <sup>c</sup>	11,0 mois	8,8 mois	0,67 (0,53 à 0,84) p = 0,0004

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

b Pourcentage de patients

c Résultats d'évaluation des investigateurs

d Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) version 1.1 (Eisenhauer 2009)

e Pourcentage de patients ayant une réponse complète déterminée selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) version 1.1 (Eisenhauer 2009)

n.d. Non disponible

n.s. Non significatif

Les éléments clés identifiés lors de l'analyse de la méthodologie de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique.
- Elle inclut un nombre suffisant de sujets et la répartition aléatoire est adéquate.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci sont atteints d'un mélanome avancé (4 %) ou métastatique (96 %). La majorité des patients (65 %) présentent un taux de lactate déshydrogénase au-dessous de la limite inférieure de la normale et environ la moitié ont plus de 2 sites métastatiques (46 %).
- Les sujets sont généralement bien répartis entre les groupes. Un déséquilibre est toutefois observé au regard du pourcentage de patients ayant une maladie viscérale dans le groupe dabrafénib/tramétinib (78 %) comparativement au groupe dabrafénib (68 %). Les experts sont toutefois d'avis que cela n'est pas préjudiciable à la validité interne.
- La population étudiée est représentative de celle qui serait traitée au Québec à ce stade de la maladie.
- L'objectif d'évaluation principal, la survie sans progression, est jugé pertinent pour évaluer l'efficacité de ce traitement. Bien que ce paramètre ait été évalué par les investigateurs, un comité indépendant à l'insu a révisé les données radiologiques et des analyses de sensibilité ont été réalisées avec ces données.

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).

- Étant donné l'absence de *crossover*, la validité des données de survie globale est bonne.
- Le traitement comparateur choisi, le dabrafénib, est jugé adéquat. Il s'agit du principal traitement administré en première intention chez les patients dont le mélanome présente une mutation du gène BRAF au Québec.

Les résultats de l'analyse principale démontrent que l'association dabrafénib/tramétinib améliore légèrement la survie médiane sans progression comparativement au dabrafénib seul. Bien que ce gain soit statistiquement significatif, il est jugé cliniquement très modeste. Les résultats obtenus par le comité indépendant ne sont, quant à eux, pas statistiquement significatifs. Sans pouvoir expliquer ce résultat, les experts consultés sont d'avis que la survie médiane sans progression obtenue chez les patients recevant le dabrafénib en monothérapie (8,8 mois) est importante comparativement à celles observées dans la majorité des études avec ce produit (médianes entre 5 mois et 7 mois) (Hauschild 2012, Hauschild 2013, Flaherty 2014). Les résultats d'analyses de sous-groupes indiquent une tendance vers un bénéfice en faveur de l'association dabrafénib/tramétinib dans la plupart des sous-groupes évalués. Toutefois, à l'exception des sous-groupes composés des patients de moins de 65 ans, de ceux ayant 3 sites atteints ou plus et de ceux ayant un taux de lactate déshydrogénase au-dessus de la limite supérieure de la normale (LSN), ces différences ne sont pas statistiquement significatives. À cet effet, la survie médiane sans progression chez ces derniers (sous-groupe préplanifié) est de 7,1 mois dans le groupe dabrafénib/tramétinib et de 3,7 mois dans le groupe dabrafénib, pour un rapport des risques instantanés (RRI) de 0,64 (IC95 % : 0,42 à 0,95). L'INESSS constate que les patients présentant ce facteur pronostique défavorable semblent bénéficier davantage de l'association.

Pour ce qui est de la survie globale, la médiane n'est atteinte dans aucun des groupes et un suivi à plus long terme est nécessaire afin de bien évaluer ce paramètre. Cependant, malgré l'immaturation des données, une diminution de 37 % du risque de décès en faveur de l'association dabrafénib/tramétinib est observée après un suivi médian de 9 mois. Finalement, un plus grand nombre de patients traités avec l'association dabrafénib/tramétinib ont obtenu une réponse tumorale objective en comparaison de ceux ayant reçu le comparateur. Toutefois, le pourcentage de réponse complète est semblable dans les deux groupes.

Quant à l'innocuité, les principaux effets indésirables de tous grades les plus fréquemment rapportés avec l'association dabrafénib/tramétinib comparativement au dabrafénib en monothérapie sont la pyrexie (51 % contre 28 %), les frissons (30 % contre 16 %), les diarrhées (24 % contre 14 %), l'hypertension (22 % contre 14 %), les vomissements (20 % contre 14 %), l'élévation des enzymes AST (11 % contre 5 %) et ALT (11 % contre 3 %) et les dermatites acnéiformes (8 % contre 3 %). Ceux rencontrés le plus fréquemment dans le groupe dabrafénib sont l'hyperkératose (3 % contre 32 %), le syndrome main-pied (5 % contre 27 %), l'alopecie (7 % contre 26 %), le papillome cutané (1 % contre 21 %), les maux de dos (9 % contre 14 %) et le carcinome épidermoïde cutané (2 % contre 9 %). Le pourcentage d'effets indésirables de grade 3 est semblable dans les 2 groupes (32 % contre 34 %). La pyrexie, l'hypertension, l'élévation des enzymes AST et ALT ainsi que les carcinomes épidermoïdes cutanés sont les plus souvent observés. En ce qui a trait à la fréquence des abandons en raison des effets indésirables, elle est supérieure dans le groupe recevant l'association (9 % contre 5 %).

Les résultats de l'analyse des données finales (Long 2015) démontrent que l'association dabrafénib/tramétinib prolonge la survie médiane globale de 6,4 mois comparativement au

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).

dabrafénib seul. Ce gain est jugé d'une ampleur cliniquement importante pour cette maladie agressive. Il correspond à une diminution de 29 % du risque de décès en faveur de l'association dabrafénib/tramétinib. Ce bénéfice est observé en dépit d'un pourcentage plus élevé de patients du groupe dabrafénib ayant reçu un traitement subséquent (33 % contre 51 %). Par ailleurs, cette analyse met également au jour un gain plus important de survie médiane sans progression en faveur de l'association dabrafénib/tramétinib que celui rapporté dans l'analyse principale, soit 2,2 mois. La pyrexie demeure l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté avec l'association. L'ajout du tramétinib au dabrafénib semble réduire l'incidence des effets indésirables cutanés liés à l'activation paradoxale de la voie de signalisation intracellulaire MAPK notamment les carcinomes épidermoïdes cutanés, l'hyperkératose et les nouveaux mélanomes.

L'analyse de Schadendorf présente les données de qualité de vie obtenues chez les patients de l'étude COMBI-d. Le questionnaire utilisé, soit l'*European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLC-C30*, est reconnu et validé. Notons que plus de 85 % des sujets ont répondu aux questionnaires aux suivis préétablis. Il en ressort notamment que le score de santé globale (*Global Health Status*) s'améliore dans les deux groupes de l'étude par rapport aux valeurs de base. Toutefois à partir de la 24<sup>e</sup> semaine, ce score devient légèrement inférieur à celui obtenu à la base dans le groupe traité en monothérapie. L'amélioration est supérieure avec l'association par rapport au dabrafénib aux semaines 8, 16, et 24 ( $p < 0,05$ ). Une diminution statistiquement et cliniquement significative des scores liés à la douleur et à l'insomnie en faveur de l'association est observée à tous les suivis tandis que les scores liés aux nausées, aux vomissements, à la dyspnée, à la diarrhée et à la constipation, quoique non statistiquement significatifs, tendent vers un bénéfice en faveur de la monothérapie. L'INESSS est d'avis que l'ajout du tramétinib au dabrafénib ne semble pas avoir d'effet négatif sur la qualité de vie et pourrait même en améliorer certains aspects.

L'étude COMBI-v est un essai multicentrique, à répartition aléatoire et à devis ouvert qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association dabrafénib/tramétinib à celles du vémurafénib. Cette étude a été réalisée chez 704 adultes atteints d'un mélanome inopérable ou métastatique exprimant une mutation V600 du gène BRAF. Ceux-ci devaient avoir un bon état de santé global (ECOG 0 ou 1). Le dabrafénib, le tramétinib et le vémurafénib étaient administrés par voie orale à raison de 150 mg deux fois par jour, 2 mg une fois par jour et 960 mg deux fois par jour respectivement jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, leur administration pouvait être interrompue temporairement ou la dose pouvait être ajustée. L'objectif d'évaluation principal était la survie globale. Une analyse intermédiaire était prévue au protocole. Celle-ci a été effectuée lorsque 77 % du nombre total de décès attendus (288 décès) ont été observés. À la suite de cette analyse, le comité indépendant de surveillance a recommandé l'arrêt de l'étude puisque l'objectif d'évaluation principal était satisfait. Les patients du groupe vémurafénib pouvaient alors recevoir l'association dabrafénib/tramétinib à la progression de la maladie (*crossover*). Les principaux résultats obtenus lors de cette analyse sur la population en intention de traiter, après un suivi médian de 11 mois (dabrafénib/tramétinib) et 10 mois (vémurafénib), sont les suivants.

<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 de l'étude de Robert (2015)

Paramètre d'efficacité	Dabrafénib/ tramétinib (n = 352)	Vémurafénib (n = 352)	RRI (IC95 %) <sup>a</sup> , valeur p
Survie médiane globale	Non atteinte	17,2 mois	0,69 (0,53 à 0,89) <sup>a</sup> p = 0,005
Décès <sup>b</sup>	28 %	35 %	
Survie médiane sans progression	11,4 mois	7,3 mois	0,56 (0,46 à 0,69) <sup>a</sup> p < 0,001
Taux de réponse objective <sup>c</sup>	64 %	51 %	p < 0,001
Taux de réponse complète <sup>d</sup>	13 %	8 %	n.d.
Durée de la réponse <sup>c</sup>	13,8 mois	7,5 mois	n.d.

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

b Pourcentage de patients

c Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) version 1.1 (Eisenhauer 2009)

d Pourcentage de patients ayant une réponse complète déterminée selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) version 1.1 (Eisenhauer 2009)

n.d. Non disponible

Les éléments clés identifiés lors de l'analyse de la méthodologie de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique.
- Elle inclut un nombre suffisant de sujets et la répartition aléatoire est adéquate.
- L'essai n'a pas été réalisé à l'insu des sujets et des investigateurs, mais en raison du choix du paramètre d'évaluation principal cette lacune méthodologique apparaît moins préjudiciable à sa validité interne.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci sont atteints d'un mélanome avancé (6 %) ou métastatique (94 %). La majorité des patients (67 %) présentent un taux de lactate déshydrogénase au-dessous de la limite inférieure de la normale et environ la moitié ont plus de 2 sites métastatiques (46 %).
- La population étudiée est représentative de celle qui serait traitée au Québec à ce stade de la maladie.
- L'objectif d'évaluation principal, la survie globale, est pertinent pour évaluer l'efficacité de ce traitement.
- Le traitement comparateur choisi, le vémurafénib, est adéquat.

Les résultats démontrent que l'association dabrafénib/tramétinib prolonge la survie médiane globale comparativement au vémurafénib chez les patients atteints d'un mélanome inopérable ou métastatique exprimant une mutation V600 du gène BRAF. La médiane de survie globale n'est pas atteinte chez les patients recevant l'association dabrafénib/tramétinib tandis qu'elle est de 17,2 mois chez ceux recevant le vémurafénib. Cela correspond à une diminution de 31 % du risque de progression ou de décès, ce qui est jugé cliniquement significatif. Toutefois, un suivi à plus long terme est nécessaire. Par ailleurs, l'association dabrafénib/tramétinib prolonge de 4,1 mois la survie médiane sans progression et permet à une proportion plus importante de patients d'obtenir une réponse tumorale objective comparativement au vémurafénib (64 % contre 51 %).

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).



Quant à l'innocuité, le pourcentage d'effets indésirables de grade 3 ou 4 est inférieur dans le groupe dabrafénib/tramétinib par rapport au vémurafénib (52 % contre 63 %). Les pyrexies (4 % contre 1 %), la diminution de la fraction d'éjection (4 % contre 0 %), les carcinomes épidermoïdes cutanés (1 % contre 17 %), les rashes (1 % contre 9 %) et les arthralgies (1 % contre 4 %) sont les principaux.

### **Besoin de santé**

Présentement au Québec, les patients dont le mélanome présente une mutation du gène BRAF reçoivent généralement en première intention de traitement le dabrafénib en monothérapie. D'autres options inscrites sur les listes de médicaments sont disponibles, notamment le tramétinib et le vémurafénib (chez les patients ne pouvant recevoir le dabrafénib seulement). Toutefois, malgré les bénéfices liés à l'utilisation d'un inhibiteur de BRAF ou de MEK, une résistance à ces traitements est généralement observée après quelques mois d'utilisation. L'inhibition combinée de BRAF et de MEK préviendrait l'apparition rapide de clones résistants.

L'association dabrafénib/tramétinib constitue une option de traitement additionnelle en première intention qui permettrait d'améliorer l'efficacité du traitement du mélanome métastatique ou inopérable et diminuerait les effets indésirables liés à l'activation paradoxale de la voie de signalisation MAPK. Par conséquent, elle répondrait à un besoin clinique important chez ces patients.

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

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que le dabrafénib en association avec le tramétinib satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de première intention du mélanome inopérable ou métastatique exprimant la mutation V600 du gène BRAF.

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

- Les résultats des études COMBI-d et COMBI-v, de bonne qualité méthodologique, permettent de reconnaître les bénéfices cliniques de l'association dabrafénib/tramétinib.
- Après un suivi médian d'environ 26 mois, l'ajout du tramétinib au dabrafénib améliore d'environ 2,2 mois la survie médiane sans progression comparativement au dabrafénib en monothérapie. Bien que ce gain soit cliniquement modeste, celui de survie médiane globale, de 6,4 mois, est jugé d'une ampleur cliniquement importante pour cette maladie agressive.
- L'ajout du tramétinib au dabrafénib ne semble pas avoir d'effet négatif sur la qualité de vie et pourrait même en améliorer certains aspects.
- Après un suivi médian d'environ 11 mois, un bénéfice sur la survie médiane globale en faveur de l'association dabrafénib/tramétinib par rapport au vémurafénib a été observé.
- L'association dabrafénib/tramétinib retarde la progression de la maladie d'environ 4 mois par rapport au vémurafénib.
- L'association dabrafénib/tramétinib permet à une proportion plus grande de patients d'obtenir une réponse tumorale objective comparativement au dabrafénib en monothérapie et au vémurafénib.

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 effets indésirables de l'association dabrafénib/tramétinib sont importants, mais ils peuvent être pris en charge. La réduction de dose ou l'interruption temporaire du traitement permettrait d'en réduire la fréquence et la gravité.
- L'association dabrafénib/tramétinib constitue une option de traitement additionnelle en première intention qui permettrait d'améliorer l'efficacité du traitement du mélanome métastatique ou inopérable. De plus, elle diminuerait les effets indésirables liés à l'activation paradoxale de la voie de signalisation MAPK provoquée par l'usage des inhibiteurs de BRAF et de MEK en monothérapie, un phénomène qui entraîne l'apparition secondaire de carcinomes épidermoïdes cutanés chez environ 10 % à 20 % des patients. Par conséquent, elle répondrait à un besoin clinique important chez ces patients.

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

Le prix d'un comprimé de 75 mg de dabrafénib est de 63,33 \$. Le coût de traitement avec l'association dabrafénib/tramétinib est de 15 213 \$ pour 28 jours. Le traitement est administré jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Son coût est supérieur à celui du dabrafénib (7 093 \$) et du tramétinib (8 120 \$) administrés en monothérapie ou à celui du vémurafénib (10 425 \$) pour 28 jours.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif d'estimer les ratios coût-utilité différentiels de l'association dabrafénib/tramétinib comparativement au dabrafénib seul, au vémurafénib, au tramétinib, à l'ipilimumab et à la dacarbazine pour la première intention de traitement des patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique et présentant une mutation BRAF V600. Cette analyse :

- se base sur un modèle de Markov qui simule l'évolution de la maladie selon trois états de santé, soit : la survie sans progression de la maladie, la survie avec 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 données d'efficacité et d'innocuité des études COMBI-d, COMBI-v;
- inclut les valeurs d'utilité non publiées obtenues à partir des données de qualité de vie recueillies à l'aide du questionnaire EuroQol à 5 Dimensions (EQ-5D) administré dans chacune des études ci-dessus, ainsi qu'à partir d'autres sources;
- est réalisée selon une perspective sociétale où sont considérés les coûts en médicaments et de leur administration, ceux du suivi médical, ceux de la prise en charge des effets indésirables et ceux des traitements subséquents, ainsi que d'autres coûts pertinents. À ceux-ci s'ajoutent les coûts en perte de productivité, soit principalement la perte de salaire des patients. Une analyse additionnelle selon la perspective d'un ministère de la santé est présentée.

Dans le contexte actuel de soins au Québec, les patients à ce stade de la maladie reçoivent majoritairement le dabrafénib comme traitement de première intention. Le vémurafénib est remboursé lorsqu'il existe une contre-indication au dabrafénib. Par ailleurs, les experts sont d'avis que le tramétinib en monothérapie ou la dacarbazine sont rarement administrés en première intention des patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique et

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).

présentant une mutation BRAF V600. C'est aussi le cas pour l'ipilimumab, celui-ci étant remboursé uniquement pour le traitement de deuxième intention. Pour l'ensemble de ces raisons, les comparateurs pharmacoéconomiques jugés pertinents sont le dabrafénib et le vémurafénib. Ainsi, les résultats pharmacoéconomiques issus de la comparaison de l'association dabrafénib/tramétinib à l'ipilimumab, au tramétinib ou à la dacarbazine ne sont pas retenus.

**Ratios coût-utilité différentiels de l'association dabrafénib/tramétinib comparativement au dabrafénib en monothérapie et au vémurafénib, pour le traitement de première intention des patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique et présentant une mutation BRAF V600, selon la perspective sociétale**

Dabrafénib/tramétinib comparativement au	QALY différentiel moyen par patient	Coût différentiel total moyen par patient
<b>Fabricant (horizon temporel de 10 ans)</b>		
Dabrafénib en monothérapie		\$
Ratio coût-utilité différentiel	\$ /QALY gagné	
Analyses de sensibilité		
Univariées	\$ /QALY gagné à \$ /QALY gagné	
Probabilistes	La probabilité est de % que le ratio soit inférieur à 50 000\$/QALY gagné et de % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.	
Vémurafénib en monothérapie		\$
Ratio coût-utilité différentiel	\$ /QALY gagné	
Analyses de sensibilité		
Univariées	\$ /QALY gagné à \$ /QALY gagné	
Probabilistes	La probabilité est de : % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et de % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.	
<b>INESSS (horizon temporel de 5 ans)</b>		
Dabrafénib en monothérapie		
Ratio coût-utilité différentiel	358 868 \$/QALY gagné	
Analyses de sensibilité <sup>a</sup>		
Univariées	164 966 \$/QALY gagné à 455 528 /QALY gagné	
Probabilistes	La probabilité est de : 0 % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et de 1,4 % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.	
Vémurafénib en monothérapie		
Ratio coût-utilité différentiel	311 249 \$/QALY gagné	
Analyses de sensibilité <sup>a</sup>		
Univariées	146 667 \$/QALY gagné à 558 956 \$/QALY gagné	
Probabilistes	La probabilité est de 0 % que le ratio soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.	
Autres ratios coût-efficacité différentiels <sup>a</sup>	25 435 \$ à 29 874 \$ par mois additionnel de survie sans progression 942 169 \$ à 1 017 430 \$ par patient additionnel ayant une réponse tumorale objective	

a Analyses de sensibilité réalisées selon un horizon temporel de 10 ans

L'INESSS s'est interrogé sur certains éléments clés de l'analyse pharmacoéconomique susceptibles d'affecter l'estimation des ratios coût-utilité différentiels. Ces mesures permettent

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

d'apprécier si l'association dabrafénib/tramétinib procure des bénéfices cliniques qui justifient les coûts de traitement beaucoup plus élevés que ceux du dabrafénib et du vémurafénib utilisés chacun en monothérapie à ce stade de la maladie.

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

- L'horizon temporel retenu : Compte tenu de l'état de santé des patients à ce stade de la maladie et de leur pronostic, l'horizon temporel retenu par le fabricant est jugé trop long, ce qui génère de l'incertitude quant à l'extrapolation des données. Il a été convenu de retenir un horizon de 5 ans comme scénario de base. Les ratios estimés s'en trouvent affectés à la hausse.
- La perte de productivité : Compte tenu de l'état de santé des patients à ce stade de la maladie et de leur pronostic, le pourcentage de patients encore à l'emploi retenu par le fabricant (50 %) est jugé surestimé. Selon les experts consultés, environ 25 % des patients seraient encore sur le marché du travail. Toutefois, cet aspect ne peut être modifié dans le modèle pharmacoéconomique. Dans l'éventualité où il serait pris en considération, les ratios estimés pourraient être affectés à la hausse.

Les ratios estimés sont jugés très élevés. Par ailleurs, avec un taux d'emploi des patients plus bas, les ratios se trouveraient affectés à la hausse, rendant ainsi le rapport entre le coût et l'efficacité de l'association dabrafénib/tramétinib comparativement au dabrafénib ou au vémurafénib, chacun utilisé en monothérapie, encore plus défavorable. Ces derniers avaient eux-mêmes été jugés trop coûteux par rapport aux bénéfices qu'ils procurent lors d'évaluations précédentes.

### **Autres indicateurs pharmacoéconomiques**

L'INESSS a considéré d'autres ratios pharmacoéconomiques afin de mettre en perspective l'efficacité du traitement. Ces autres indicateurs reposent sur différentes variables d'efficacité et permettent d'apprécier dans son ensemble le rapport différentiel entre le coût et l'efficacité de l'association dabrafénib/tramétinib par rapport au dabrafénib ou au vémurafénib utilisés en monothérapie dans cette indication. Notamment, les ratios coût-efficacité suivants ont été considérés :

- 25 435 \$ à 29 874 \$ par mois additionnel de survie sans progression;
- 942 169 \$ à 1 017 430 \$ par patient additionnel ayant une réponse tumorale objective.

Ces ratios doivent être interprétés chacun comme étant les coûts supplémentaires de l'association dabrafénib/tramétinib pour obtenir une unité additionnelle des variables d'efficacité retenues. Malgré les limites de telles comparaisons, ces ratios sont jugés élevés comparativement à ceux estimés pour d'autres médicaments anticancéreux.

### **Conclusion sur les aspects économiques et pharmacoéconomiques**

En somme, selon l'INESSS, les ratios coût-utilité différentiels de l'association dabrafénib/tramétinib sont de 311 249 \$/année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné) et de 358 868 \$/QALY gagné par rapport au vémurafénib ou au dabrafénib en monothérapie, respectivement, pour le traitement de première intention des patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique et présentant une mutation BRAF V600. Ces ratios sont jugés très élevés. Les autres indicateurs pharmacoéconomiques considérés pour apprécier le rapport entre le coût et l'efficacité sont aussi jugés élevés et n'ont pas permis de

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).

modifier l'appréciation de la valeur pharmacoéconomique de l'association dabrafénib/tramétinib pour cette indication. Pour l'ensemble de ces raisons, l'association dabrafénib/tramétinib ne représente pas une option de traitement coût-efficace pour cette indication, ainsi elle ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

**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 l'impact budgétaire du remboursement de l'association dabrafénib/tramétinib pour le traitement de première intention des patients atteints d'un mélanome métastatique ou inopérable exprimant une mutation V600 du gène BRAF. L'analyse est basée sur des données épidémiologiques de la maladie ainsi que sur des hypothèses découlant des données des études cliniques et de l'opinion d'experts. À partir d'une estimation de [REDACTED] cas incidents de mélanome métastatique au Québec en 2014, le fabricant prévoit que [REDACTED] patients seraient assurés par le régime public. De ce nombre, [REDACTED] % seraient porteurs de la mutation BRAF. Le fabricant considère des parts de marché de [REDACTED] %, [REDACTED] % et [REDACTED] %, ce qui correspond à [REDACTED], [REDACTED] et [REDACTED] patients par année au cours des 3 premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue au dabrafénib en association avec le tramétinib. Ces parts proviendraient du transfert des patients recevant le [REDACTED] le [REDACTED]. Il a été supposé que la durée moyenne de traitement par patient serait de [REDACTED] mois pour l'association, de [REDACTED]. Le taux d'observance serait de [REDACTED] % pour l'association, de [REDACTED].

**Impact budgétaire net de l'ajout d'une indication reconnue à Tafinlar<sup>MC</sup> à la Liste de médicaments en association avec Mekinist<sup>MC</sup>**

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant <sup>a</sup>	RAMQ	[REDACTED] \$	[REDACTED] \$	[REDACTED] \$	[REDACTED] \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			[REDACTED] \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			[REDACTED] \$
INESSS <sup>b</sup>	RAMQ	4 320 864 \$	9 361 090 \$	10 127 573 \$	23 809 527 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			9 315 861 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			30 394 661 \$

- a Les estimations excluent et le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- b Les estimation incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

L'INESSS est d'avis que l'impact budgétaire net réalisé par le fabricant est sous-estimé. Certaines hypothèses ont été modifiées :

- Parts de marché : Les parts de marché détenues par l'association dabrafénib/tramétinib seraient plus élevées. Cette modification a un effet considérable sur les coûts.
- Durée de traitement : La durée moyenne de traitement est plutôt estimée à 19,3 mois pour l'association. Elle provient du modèle pharmacoéconomique du fabricant.
- Observance : Selon les experts consultés, le taux d'observance serait plus élevé pour l'ensemble des produits.

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

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 23,8 M\$ (moyenne de 7,9 M\$/an) pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ pour les 3 premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue au dabrafénib à la *Liste de médicaments*. Ces estimations se basent sur 41, 46 et 48 patients par année au cours des 3 premières années (nombre moyen annuel de 45 patients traités).

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

L'ajout d'une indication reconnue au dabrafénib, dont le coût de traitement individuel est très élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 7,9 M\$ pour le traitement de 45 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'inscription du médicament.

### Coût d'opportunité lié à l'ajout d'une indication reconnue au dabrafénib – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 7 936 509 \$

Comparaison		
<b>Coûts en médicaments</b>		
Traitement du mélanome métastatique BRAF+ avec l'association dabrafénib/tramétinib	176 367 \$ en coût additionnel annuel moyen par patient	45 personnes
<b>Coûts en soins de santé</b>		
Équivalent en nombre d'heures pour des soins infirmiers à domicile	69 \$/heure	115 356 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	61 418 \$	129 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	68 000 \$	117 places
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	228 \$	34 873 jours

### 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.

Les patients atteints d'un mélanome métastatique ou inopérable sont confrontés à un sombre pronostic. La maladie provoque notamment douleur, enflure et fatigue et contraint des patients souvent jeunes à restreindre leurs activités, à abandonner leur emploi ou à demeurer à la maison. Les incertitudes liées au futur et à l'accessibilité à de nouveaux médicaments engendrent fréquemment stress et dépression et contribuent à la détérioration de leur qualité de vie, sans compter leur effet sur la vie familiale. Peu d'options thérapeutiques sont disponibles pour les patients dont le mélanome présente une mutation BRAF, ce qui est également une source de stress. Par conséquent, les patients témoignent d'un besoin pour de nouvelles thérapies efficaces et sécuritaires. Avoir la possibilité de choisir un traitement parmi diverses options offertes est considéré comme essentiel. La majorité des patients se disent prêts à tolérer des effets indésirables, pouvant être pris en charge, si cela peut améliorer leur fonctionnement quotidien global et prolonger leur vie.

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

### **Perspective du clinicien**

Présentement, le dabrafénib, un inhibiteur de la kinase BRAF et le tramétinib, un inhibiteur de la kinase MEK, sont tous deux administrés en monothérapie pour le traitement de première intention du mélanome inopérable ou métastatique. Toutefois, leur efficacité est limitée par l'apparition relativement rapide de cellules cancéreuses résistantes au traitement. L'utilisation concomitante du dabrafénib et du tramétinib semble retarder significativement l'avènement de cette résistance et prolonger la survie des patients de plusieurs mois comparativement au dabrafénib et au vémurafénib. De plus, elle permettrait de diminuer les effets indésirables notamment cutanés liés à l'activation paradoxale de la voie de signalisation MAPK. Notons que l'appréciation de l'efficacité et de l'innocuité de cette association médicamenteuse repose sur des données de niveau de preuve élevé.

L'absence de remboursement d'un médicament dont la valeur thérapeutique est reconnue place les cliniciens dans une position difficile des points de vue juridique, éthique et déontologique. L'évolution de ces concepts conduit en effet à conclure que le respect des principes du consentement éclairé oblige le médecin à divulguer à son patient les diverses options de traitement appropriées. Les médecins estiment qu'ils ne satisferaient pas les exigences d'un consentement éclairé s'ils ne dévoilaient pas l'existence d'une option qui n'est pas inscrite aux listes de médicaments.

Le médecin doit donc exposer les motifs de la décision ministérielle et l'existence de la mesure du patient d'exception. Le médecin peut être appelé à faire cette demande si le patient le souhaite et s'il juge qu'il s'agit du meilleur traitement disponible pour ce dernier. La demande est alors étudiée par la RAMQ et la décision rendue est individualisée sur la base des conditions établies par règlement.

Les cliniciens sont également conscients des problèmes d'allocation des ressources qui en résultent et qui ont des conséquences directes sur les soins. Dans ce contexte, advenant le remboursement de l'association dabrafénib/tramétinib, ils considèrent qu'un suivi étroit est requis et que le traitement doit être arrêté dès la progression de la maladie.

### **Perspective du citoyen**

Actuellement, l'analyse de la perspective citoyenne est difficile à mener, car il n'existe pas d'écrits scientifiques ou éthiques propres à chaque médicament. Il faut donc aborder les évaluations 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

<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>
---

regard citoyen est d'une ampleur plus grande que celui du payeur de taxes, 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 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 le dabrafénib en association avec le tramétinib représente une option thérapeutique qui peut être jugée significative, puisqu'elle permet d'améliorer de façon cliniquement importante la survie médiane globale comparativement au dabrafénib en

<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>
---



monothérapie ou au vémurafénib chez les patients atteints d'un mélanome inopérable ou métastatique exprimant une mutation du gène BRAF, n'ayant jamais été traités. Dans une perspective de justice distributive, son remboursement ne constitue pas 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 dabrafénib en association avec le tramétinib ne représente pas une thérapie qu'il est responsable d'inscrire sur les listes de médicaments pour le traitement de première intention du mélanome inopérable ou métastatique exprimant la mutation V600 du gène BRAF, à moins que la condition suivante soit respectée :

Ce produit doit faire l'objet d'une mesure d'atténuation du fardeau économique visant à rendre le rapport entre son coût et son efficacité acceptable, en raison des constats suivants :

- Le ratio coût-utilité différentiel estimé par l'INESSS de 311 249 \$/QALY gagné à 358 868 \$/QALY gagné est jugé très élevé comparativement au vémurafénib et au dabrafénib utilisés en monothérapie à ce stade de la maladie. D'autant plus que ces derniers avaient eux-mêmes été jugés trop coûteux par rapport aux bénéfiques qu'ils procurent lors d'évaluations précédentes.
- La variation de ce ratio selon les analyses de sensibilité univariées (146 667 \$/QALY gagné à 558 956 \$/QALY gagné) témoigne du degré élevé d'incertitude.
- Il est improbable que le ratio coût-utilité différentiel soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné, et très peu probable qu'il le soit à 100 000 \$/QALY gagné (moins de 1,4 %).
- Une inscription conduirait à un impact budgétaire substantiel, soit de 23,8 M\$, sur le budget de la RAMQ.

De plus, seule une indication reconnue comprenant des mesures strictes d'utilisation s'avère un choix responsable, et cela dans le but d'assurer à l'ensemble des citoyens un accès équitable et raisonnable aux soins de santé.

La recommandation unanime des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

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

- Les résultats proviennent de deux études ayant un niveau de preuve élevé.
- Les résultats démontrent que l'ajout du dabrafénib au tramétinib améliore de façon cliniquement significative la survie médiane globale comparativement au dabrafénib en monothérapie et au vémurafénib chez les patients atteints d'un mélanome inopérable ou métastatique exprimant la mutation V600 du gène BRAF, n'ayant jamais été traités.
- Le pourcentage de personnes ayant une réponse objective est élevé.
- Les effets indésirables de l'association dabrafénib/tramétinib sont importants.
- L'association dabrafénib/tramétinib représente une option thérapeutique additionnelle qui permettrait d'améliorer l'efficacité du traitement de première intention du mélanome métastatique ou inopérable exprimant une mutation V600 du gène BRAF et diminuerait les effets indésirables liés à l'activation paradoxale de la

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).

voie de signalisation MAPK provoquée par l'usage des inhibiteurs de BRAF et de MEK en monothérapie. Par conséquent, elle répondrait à un besoin clinique important chez ces patients.

- Les bénéfices de l'association dabrafénib/tramétinib sont jugés majeurs selon la perspective du patient, du clinicien et du citoyen.
- Le coût de traitement avec l'association dabrafénib/tramétinib est de 15 213 \$ pour 28 jours de traitement.
- Les ratios coût-utilité différentiels estimés par rapport au dabrafénib seul et au vémurafénib se situent au-dessus des valeurs habituellement jugées acceptables. De plus, ces derniers ont été jugés non efficaces par l'INESSS.
- À défaut d'une atténuation du fardeau économique l'ajout d'une indication reconnue au dabrafénib entraînerait des dépenses supplémentaires substantielles sur le budget de la RAMQ.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et coll.** New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-47.
- **Flaherty K, Daud A, Weber JS, et coll.** Updated overall survival (OS) for BRF113220, a phase 1-2 study of dabrafenib alone versus combined dabrafenib (D) alone versus combined dabrafenib and trametinib (D+T) in pts with BRAF V600 mutation-positive (+) metastatic melanoma (MM). 2014 ASCO Annual meeting. Abstract 9010.
- **Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et coll.** Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380(9839):358-65.
- **Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et coll.** An update on BREAK-3, a phase III, randomized trial: Dabrafenib (DAB) versus dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF V600E-positive mutation metastatic melanoma (MM). 2013 ASCO Annual meeting. Abstract 9013.
- **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/>
- **Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et coll.** Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015 May 29. pii: S0140-6736(15)60898-4.
- **Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et coll.** Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med* 2014; 371(20):1877-88.
- **Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et coll.** Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 2015; 372(1):30-9.
- **Schadendorf D, Amonkar MM, Stroyakovskiy D, et coll.** Health-related quality of life impact in a randomised phase III study of the combination of dabrafenib and trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with BRAF V600 metastatic melanoma. *Eur J Cancer* 2015; 51(7):833-40.

*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).