

COTELLIC^{MC} – Mélanome avancé ou métastatique

OCTOBRE 2016

Marque de commerce : Cotellic
Dénomination commune : Cobimétinib
Fabricant : Roche
Forme : Comprimé
Teneur : 20 mg

Avis de refus d'inscription 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 inscrire Cotellic^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement du mélanome non résecable ou métastatique, à moins que la condition suivante soit respectée. Le cas échéant, une indication reconnue pour le paiement est proposée.

Condition

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

Indication reconnue pour le paiement :

- ◆ en association avec le vémurafénib, pour le traitement de première intention ou de deuxième intention à la suite d'un échec à une chimiothérapie cytotoxique ou à une immunothérapie ciblant le PD-1 ou le CTLA-4, d'un mélanome non résecable 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 60 mg pendant 21 jours consécutifs par cycle de 28 jours.

<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 Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>
--

À l'intention du public

Cotellic^{MC} est utilisé pour traiter le mélanome inopérable ou métastatique, la forme la plus agressive de cancer de la peau. Cette maladie grave et qui progresse rapidement touche une population relativement jeune. À ce stade de la maladie, il n'existe aucun traitement pour guérir ce type de cancer. Tout comme les autres traitements actuels, Cotellic^{MC} vise à ralentir la progression de la maladie, à prolonger la survie ou à améliorer le confort des patients. Ce médicament doit être utilisé avec un autre médicament appelé Zelboraf^{MC}. Ensemble, ils peuvent être donnés dès que la maladie atteint un stade où elle ne peut plus être opérée ou que des métastases sont présentes, pourvu que le mélanome ait une mutation dans le gène BRAF. Actuellement, Zelboraf^{MC} utilisé seul peut être offert à ces patients. Il en est de même pour d'autres options, comme Tafinlar^{MC} et Mekinist^{MC} utilisés seuls ou en association.

Une étude de bonne qualité a servi à évaluer l'efficacité et l'innocuité de ce traitement. Les résultats montrent que l'ajout de Cotellic^{MC} à Zelboraf^{MC} retarde la progression de la maladie d'environ 4 mois comparativement à Zelboraf^{MC} utilisé seul. De plus, celui-ci permet de prolonger la vie des patients d'approximativement 5 mois. Bien que la toxicité de ce traitement soit importante, l'ajout de Cotellic^{MC} à Zelboraf^{MC} ne semble pas détériorer la qualité de vie des patients.

Le coût de traitement par patient avec Cotellic^{MC} en association avec Zelboraf^{MC} est très élevé. De plus, le rapport entre son coût et son efficacité est aussi très élevé lorsqu'elle est comparée à Zelboraf^{MC} seul. Toutefois, lorsqu'il est comparé à Tafinlar^{MC} en association avec Mekinist^{MC}, son efficacité semble similaire pour un même coût de traitement. Précisons que ces deux traitements en association ou en monothérapie avaient aussi été jugés trop coûteux par rapport aux bénéfices modestes qu'ils procurent.

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, et ce, 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 possible dans l'ensemble du système de santé. Dans ce cas, puisque le coût de l'association Cotellic^{MC} – Zelboraf^{MC} 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.

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 d'excellence clinique en oncologie, 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 cobimétinib est un inhibiteur hautement sélectif des protéines kinase MEK-1 et MEK-2 (*mitogen-activated extracellular signal regulated kinase-1 et -2*). L'usage de ce produit empêche l'activation constitutive de la voie de signalisation intracellulaire des MAPK (*mitogen-activated protein kinases*) causée par la mutation V600 du gène BRAF (*rapidly accelerated*

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).

fibrosarcoma B), ce qui a pour conséquence d'inhiber l'angiogenèse ainsi que la prolifération des cellules cancéreuses et de stimuler leur apoptose.

Le cobimétinib s'administre par voie orale et est indiqué « en association avec le vémurafénib, pour le traitement des patients atteints de mélanome métastatique ou non résecable, à mutation BRAF V600 ». Il s'agit de la première évaluation de Cotellic^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le mélanome est la forme la plus agressive de cancer de la peau. Au Québec, en 2015, environ 950 nouveaux cas de mélanomes ont été diagnostiqués et les décès des suites de cette maladie sont estimés à 255 personnes. La majorité des mélanomes sont diagnostiqués à un stade précoce (84 %) efficacement traité par chirurgie. Chez 10 % à 25 % des patients, le mélanome est diagnostiqué à un stade avancé non résecable ou métastatique ou évolue vers ce stade. L'espérance de vie est alors faible. Avant l'avènement des thérapies ciblées et des immunothérapies, la survie médiane globale était d'environ 6 mois et les taux de survie à 1 an et à 5 ans, d'environ 25 % et 10 %, respectivement (Korn 2008, McDermott 2014). 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 (Tafinlar^{MC}) en monothérapie ou en association avec le tramétinib (Mekinist^{MC}) est le traitement standard de première intention. D'autres médicaments inscrits aux listes des médicaments peuvent également être utilisés notamment l'ipilimumab (Yervoy^{MC}) et le vémurafénib (Zelboraf^{MC}). Certaines chimiothérapies cytotoxiques en monothérapie ou en association (la dacarbazine, le paclitaxel et le carboplatine) peuvent également être considérées.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude de phase III coBRIM (Larkin 2014), complétée par des données supplémentaires présentées sous forme d'affiche (Atkinson 2015, Larkin 2015) et de présentation orale (Dréno 2015), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude coBRIM 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 vémurafénib/cobimétinib à celles du vémurafénib associé à un placebo. Cette étude a été réalisée chez 495 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) et ne devaient pas avoir reçu de traitement pour la maladie avancée. Le cobimétinib, ou le placebo, et le vémurafénib étaient administrés par voie orale à raison d'une dose respective de 60 mg une fois par jour pendant 21 jours consécutifs par cycle de 28 jours et de 960 mg deux fois par jour 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 vémurafénib en monothérapie ne pouvaient obtenir l'association vémurafénib/cobimétinib à la progression de la maladie. L'objectif d'évaluation principal était la survie sans progression évaluée par les investigateurs. L'analyse principale de ce paramètre a été effectuée après un suivi médian de 7,3 mois et une analyse supplémentaire non planifiée a été réalisée après environ 6,9 mois additionnels de suivi (Larkin 2015). L'analyse finale de survie globale a été effectuée après un suivi médian 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).

18,5 mois (Atkinson). Les principaux résultats obtenus sur la population en intention de traiter sont les suivants.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude coBRIM (Atkinson 2015, Larkin 2014 et 2015)

Paramètre d'efficacité	Vémurafénib/ cobimétinib (n = 247)	Vémurafénib/ placebo (n = 248)	RRI (IC 95 %) ^a , valeur p
ANALYSE PRINCIPALE (SUIVI MÉDIAN DE 7,3 MOIS)			
Survie médiane sans progression selon les investigateurs	9,9 mois	6,2 mois	0,51 (0,39 à 0,68)
Survie médiane sans progression selon le comité indépendant	11,3 mois	6,0 mois	0,60 (0,45 à 0,79)
Survie médiane globale	Non atteinte	Non atteinte	0,65 (0,42 à 1,00)
Réponse tumorale objective ^{c,d}	68 %	45 %	p < 0,001
Réponse complète ^{c,e}	10 %	4 %	n.d.
Durée médiane de la réponse ^c	Non atteinte	7,2 mois	n.d.
ANALYSE SUPPLÉMENTAIRE (SUIVI MÉDIAN DE 14,2 MOIS)			
Survie médiane sans progression selon les investigateurs	12,3 mois	7,2 mois	0,58 (0,46 à 0,72)
Réponse tumorale objective ^{c,d}	70 %	50 %	p < 0,001
Réponse complète ^{c,e}	16 %	11 %	n.d.
ANALYSE FINALE DE SURVIE GLOBALE (SUIVI MÉDIAN DE 18,5 MOIS)			
Survie médiane globale	22,3 mois	17,4 mois	0,70 (0,55 à 0,90)

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 RECIST v1.1

n.d. Non disponible

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Les risques de biais de sélection, de performance, de détection et d'attrition sont faibles.
- Elle inclut un nombre suffisant de sujets, la répartition aléatoire a été réalisée adéquatement, l'insu semble avoir été bien préservé, une stratification a été effectuée selon des éléments jugés pertinents, peu de sujets ont été perdus de vue au suivi et aucune déviation majeure au protocole n'a été signalée.
- Les sujets sont généralement bien répartis entre les groupes. Un déséquilibre est toutefois observé au regard du pourcentage de patients ayant un ECOG de 0 dans le groupe vémurafénib/cobimétinib comparativement au groupe vémurafénib (76 % contre 67 %), ce qui pourrait favoriser le traitement à l'étude.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci avaient un âge médian d'environ 55 ans et étaient majoritairement atteints d'un mélanome avancé

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).

de stade M1c (60 %). Environ 45 % des patients présentaient un taux de lactate déshydrogénase au-dessus de la limite supérieure de la normale et 60 % avaient des métastases viscérales.

- La population étudiée est représentative de celle qui serait traitée au Québec à ce stade de la maladie.
- Le paramètre d'évaluation principal est la survie sans progression. Il s'agit d'un paramètre d'évaluation jugé pertinent dans le contexte du mélanome métastatique.
- La survie sans progression a été évaluée par les investigateurs à l'insu et de surcroît, un comité indépendant a révisé les données radiologiques.
- Le vémurafénib est jugé adéquat comme traitement comparateur, car il s'agit de l'un des traitements pouvant être administrés en première intention d'un mélanome inopérable ou métastatique. Toutefois au Québec, en raison de son coût plus élevé, il ne peut être administré que chez les patients qui ne peuvent recevoir le dabrafénib.
- Les patients recevant le vémurafénib en monothérapie ne pouvaient pas recevoir l'association vémurafénib/cobimétinib à la progression de la maladie, ce qui conforte au regard des données de survie globale.

Les résultats de l'analyse principale démontrent que l'ajout du cobimétinib au vémurafénib prolonge de 3,7 mois la survie médiane sans progression des patients par rapport au vémurafénib, lorsqu'ils sont administrés en première intention de traitement du mélanome non résecable ou métastatique exprimant la mutation V600 du gène BRAF. Cela correspond à une diminution cliniquement significative de 49 % du risque de progression ou de décès. Le bénéfice sur la survie sans progression est par ailleurs appuyé par l'évaluation du comité indépendant, ce qui conforte la portée des conclusions. Les résultats d'analyses de sous-groupes prédéfinis montrent que des bénéfices sur la survie sans progression en faveur de l'association vémurafénib/cobimétinib sont observés dans la plupart des sous-groupes évalués, à l'exception notamment de celui regroupant les patients atteints d'un mélanome de stades IIIc, M1a ou M1b et de celui regroupant les patients ayant reçu un traitement adjuvant. La faible puissance statistique de ces sous-analyses ne permet toutefois pas de tirer de conclusions différentes de celles de la population globale. Les résultats démontrent également qu'un pourcentage élevé de patients traités avec l'association vémurafénib/cobimétinib a obtenu une réponse tumorale objective en comparaison de ceux ayant reçu le vémurafénib. Notons que la majorité de celles-ci surviennent rapidement après l'initiation du traitement dans les 2 groupes (≤ 8 semaines). De plus, ces réponses sont durables : la médiane n'étant pas atteinte dans le groupe recevant l'association tandis qu'elle est de 7,3 mois dans celui recevant le vémurafénib. Les résultats de l'analyse supplémentaire (Larkin 2015) sont concordants avec ceux de l'analyse principale.

En ce qui concerne la survie globale, au moment de l'analyse principale, les médianes ne sont pas atteintes dans les 2 groupes et des données à plus long terme se sont avérées nécessaires pour bien évaluer ce paramètre. Les données finales de survie globale de l'étude coBRIM ont été présentées sous forme d'affiche au congrès international de la Society for Melanoma Research (SMC) en 2015 (Atkinson). Après un suivi médian d'environ 18,5 mois, l'association vémurafénib/cobimétinib prolonge de 4,9 mois la survie globale des patients comparativement au vémurafénib. L'ampleur de ce gain est jugée cliniquement significative. À 24 mois, le taux de survie globale est estimé à 48 % dans le groupe recevant l'association et à 38 % dans celui recevant le 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).

Quant à l'innocuité, les principaux effets indésirables de tous grades les plus fréquemment rapportés avec l'association vémurafénib/cobimétinib comparativement au vémurafénib sont la diarrhée (56 % contre 28 %), les nausées (40 % contre 24 %), le rash (39 % contre 35 %), l'élévation de la créatine kinase (31 % contre 4 %) et la photosensibilité (28 % contre 15 %). Le pourcentage d'effets indésirables de grade 3 ou 4 est relativement semblable dans les 2 groupes (62 % contre 58 %). La diarrhée (6 % contre 0 %), ainsi que l'élévation du taux des enzymes ALT (11,8 % contre 6,3 %), AST (8,3 % contre 2,1 %) et créatine kinase (11 % contre 0 %) sont plus fréquentes avec l'association. Ceux d'intérêt particulier retrouvés plus fréquemment avec l'association sont les chorioretinopathies (13 % contre 1 %), les décollements rétiniens (9 % contre 0 %) et la diminution de la fraction d'éjection (8 % contre 3 %) tandis que les carcinomes épidermoïdes cutanés (3 % contre 11 %) et les kératoacanthomes (1 % contre 10 %) surviennent plus fréquemment avec le vémurafénib. En ce qui a trait à la fréquence des abandons en raison des effets indésirables, elle est similaire dans les 2 groupes (13 % contre 12 %). L'INESSS considère que la toxicité de l'association vémurafénib/cobimétinib est importante, mais les effets indésirables qu'elle provoque sont connus. Une interruption temporaire du traitement ou une réduction de la dose permet d'en réduire la gravité et la fréquence.

Des données de qualité de vie, présentées sous forme orale au congrès de l'European Association of Dermato Oncology (EADO) en 2015 (Dréno), sont également issues de l'étude pivot. Le questionnaire utilisé, soit le *Quality-of-life questionnaire* (QLQ-C30) de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (OERTC), est reconnu et validé. Notons que plus de 88 % des sujets ont répondu au questionnaire de qualité de vie à chacune des évaluations. Il en ressort notamment que le score de santé globale diminue dans les 2 groupes, par rapport à la valeur initiale, mais la différence entre ceux-ci n'est pas significative. Quant à l'échelle des symptômes, une amélioration cliniquement significative (10 points et plus) est observée chez les patients recevant l'association en ce qui a trait à l'insomnie tandis qu'on observe une détérioration du symptôme de la diarrhée. L'INESSS est d'avis que l'ajout du cobimétinib au vémurafénib ne semble pas avoir d'effet négatif sur la qualité de vie.

Bien que l'étude coBRIM regroupe des patients n'ayant jamais reçu de traitement pour la maladie avancée, certains pouvaient en avoir reçu en traitement adjuvant incluant des immunothérapies. Nonobstant le fait qu'ils soient administrés à une intention de traitement ultérieure, rien ne laisse présager que l'efficacité de l'association vémurafénib/cobimétinib soit significativement différente après l'usage de la dacarbazine ou d'une immunothérapie ciblant le PD-1 ou le CTLA-4 en raison de leur mode d'action différent.

Comparaison entre l'association vémurafénib/cobimétinib et l'association dabrafénib/tramétinib

Le comparateur actif jugé le plus approprié pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'association vémurafénib/cobimétinib pour cette indication est l'association dabrafénib/tramétinib. Puisqu'aucune donnée comparative entre ces deux associations médicamenteuses provenant d'une étude contrôlée à répartition aléatoire n'est disponible, la mise en parallèle des résultats des études coBRIM, COMBI-d (Long 2014, Long 2015) et COMBI-v (Robert 2015) a été réalisée par l'INESSS. Notons que le devis méthodologique de ces études, ainsi que les caractéristiques de base des patients sont relativement semblables. Malgré les limites inhérentes à une telle comparaison, l'efficacité de ces traitements semble similaire. En effet, l'association vémurafénib/cobimétinib procure un gain de survie globale de 4,9 mois par rapport au vémurafénib (médianes : 22,3 mois contre 17,4 mois) et l'association dabrafénib/tramétinib,

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).

de 6,4 mois comparativement au dabrafénib (médianes : 25,1 mois contre 18,7 mois). De plus, les pourcentages de réponse tumorale objective sont respectivement de 70 % et 67 % (COMBI-d)/64 % (COMBI-v) pour les deux associations. Cela correspond à ce qui est observé en pratique clinique. Au regard de l'innocuité, on constate que ces deux associations ont un profil de toxicité différent; l'association vémurafénib/cobimétinib provoque beaucoup de réactions de photosensibilité tandis que l'association dabrafénib/tramétinib provoque davantage de pyrexie. Ces effets indésirables sont occasionnés par l'inhibiteur BRAF. Le choix de l'une ou l'autre de ces associations s'effectuerait en grande partie en fonction de la tolérance des patients.

Besoin de santé

Le mélanome non résecable ou métastatique atteint des patients relativement jeunes. Au Québec, en première ou deuxième intention de traitement, les patients dont le mélanome présente une mutation V600 du gène BRAF peuvent notamment recevoir le dabrafénib en monothérapie ou en association avec le tramétinib, le vémurafénib ou l'ipilimumab. Le choix du traitement administré dépend de plusieurs facteurs, notamment de l'agressivité de la maladie, de l'état de santé global du patient ou de conditions médicales préexistantes ne permettant pas leur usage. Les inhibiteurs BRAF sont généralement préférés lorsque la maladie est agressive, car leur taux de réponse est élevé et ils agissent rapidement. Toutefois, la presque totalité des patients développe une résistance à ces thérapies, ce qui limite leur utilisation à long terme. L'ajout d'un inhibiteur MEK à un inhibiteur BRAF permet de retarder l'apparition de cette résistance. De plus, les associations inhibiteur BRAF/inhibiteur MEK permettent de diminuer les effets indésirables liés à l'activation paradoxale de la voie de signalisation des MAPK.

Bien que l'association dabrafénib/tramétinib soit déjà inscrite aux listes des médicaments, certains patients pourraient ne pas pouvoir la recevoir en raison de son profil d'innocuité. Ce dernier est différent de celui de l'association vémurafénib/cobimétinib. Par conséquent, l'association vémurafénib/cobimétinib constitue une option additionnelle de traitement du mélanome métastatique ou inopérable exprimant une mutation du gène BRAF qui comblerait un besoin de santé chez certains patients.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que le cobimétinib en association avec le vémurafénib satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement du mélanome non résecable ou métastatique exprimant une mutation V600 du gène BRAF.

Motifs de la position unanime

- Les données permettent de reconnaître les bénéfices cliniques du cobimétinib en association avec le vémurafénib pour le traitement du mélanome non résecable ou métastatique exprimant une mutation V600 du gène BRAF.
- Après un suivi médian de 14,2 mois, on observe que l'ajout du cobimétinib au vémurafénib permet de prolonger la survie sans progression de 5,1 mois. Cela correspond à une diminution cliniquement significative de 42 % du risque de progression ou de décès.
- L'association vémurafénib/cobimétinib permet à une proportion importante de patients d'obtenir une réponse tumorale objective comparativement 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).

- L'association vémurafénib/cobimétinib prolonge de 4,9 mois la survie globale des patients comparativement au vémurafénib. Ce gain est jugé d'une ampleur cliniquement significative.
- L'ajout du cobimétinib au vémurafénib ne semble pas avoir d'effet négatif sur la qualité de vie des patients; celle-ci étant similaire dans les 2 groupes.
- La toxicité de l'association vémurafénib/cobimétinib est importante, mais les effets indésirables sont connus et peuvent être traités.
- Les associations vémurafénib/cobimétinib et dabrafénib/tramétinib ont une efficacité qui semble somme toute similaire, mais elles ont des profils d'innocuité différents. Le choix de l'une ou l'autre de ces associations médicamenteuses pourrait être dicté par la tolérance des patients.
- L'association vémurafénib/cobimétinib constitue une option additionnelle qui pourrait permettre de combler un besoin de santé chez les patients qui ne pourraient pas tolérer l'autre association.

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

Le prix de vente garanti d'un comprimé de 20 mg de cobimétinib est de 120,11 \$ et celui d'un comprimé de 240 mg de vémurafénib est de 34,14 \$. Le coût de traitement avec l'association vémurafénib/cobimétinib est de 15 214 \$ pour 28 jours. Il est le même que celui de l'association dabrafénib/tramétinib (15 213 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif d'estimer les ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels de l'association vémurafénib/cobimétinib comparativement au vémurafénib en monothérapie pour le traitement des patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique exprimant une mutation V600 du gène BRAF. Cette analyse :

- se base sur un modèle de survie cloisonnée (*partitioned survival model*) à 3 états de santé, soit la survie sans progression de la maladie, la survie après la progression de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 10 ans, représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité des patients;
- s'appuie principalement sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude coBRIM et sur les données de survie à long terme du registre du programme *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER);
- inclut des valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie obtenues au questionnaire *EuroQol Group 5-Dimensions* (EQ-5D), tirées de l'étude coBRIM;
- est réalisée selon une perspective sociétale où sont considérés les coûts des médicaments et de leur administration, du suivi médical, de la prise en charge de la maladie et des effets indésirables, ainsi que des coûts de fin de vie. À ceux-ci s'ajoutent les coûts indirects liés au transport. La perte de salaire des patients est considérée en analyse de sensibilité.

Au moment de l'évaluation, les patients à ce stade de la maladie reçoivent majoritairement le dabrafénib en monothérapie dans le contexte de soins au Québec. Malgré ceci, les résultats issus de l'analyse coût-utilité effectuée par le fabricant peuvent être retenus puisque, lors d'une évaluation antérieure, les données de survie du dabrafénib ont été jugées comparables à celles du vémurafénib en monothérapie, mais à un coût de traitement plus faible. Ainsi, considérant ce qui précède, il est attendu que les ratios différentiels issus de la comparaison entre l'association

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

vémurafénib/cobimétinib et le vémurafénib soient plus faibles que si cette association était comparée au dabrafénib. De plus, une nouvelle indication de paiement a récemment été ajoutée au dabrafénib, soit en association avec le tramétinib. Il est fort possible que cette dernière association soit utilisée de façon plus importante en raison de son efficacité supérieure par rapport au dabrafénib ou au vémurafénib en monothérapie. Cette association de médicaments a été inscrite tardivement au cours des présents travaux. Toutefois, afin de tenir compte de ce nouvel ajout aux listes sans devoir retarder l'évaluation en cours de l'association vémurafénib/cobimétinib, l'INESSS a été en mesure de réaliser une analyse coût-conséquences la comparant à celle du dabrafénib/tramétinib. De fait, ces deux analyses permettent d'évaluer adéquatement l'efficience de l'association vémurafénib/cobimétinib.

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).

Comparaison avec le vémurafénib en monothérapie

Ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels de l'association vémurafénib/cobimétinib comparativement au vémurafénib pour le traitement des patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique exprimant une mutation V600 du gène BRAF

	Vémurafénib/ cobimétinib	Vémurafénib	Résultat différentiel
FABRICANT (HORIZON TEMPOREL DE 10 ANS ET PERSPECTIVE SOCIÉTALE)			
Années de vie par patient			
QALY par patient			
Coût total par patient	\$	\$	\$
Ratio coût-efficacité différentiel			\$/AVG
Ratio coût-utilité différentiel			\$/QALY gagné
INESSS (HORIZON TEMPOREL DE 5 ANS ET PERSPECTIVE SOCIÉTALE)			
Années de vie par patient	2,34	1,94	0,40
QALY par patient	1,81	1,42	0,39
Coût total par patient	269 616 \$	130 313 \$	139 303 \$
Ratio coût-efficacité différentiel			345 659 \$/AVG
Ratio coût-utilité différentiel			360 293 \$/QALY gagné
Analyses de sensibilité	Déterministes	302 124 \$/QALY gagné ^a à 556 516 \$/QALY gagné ^b	
	Probabilistes	La probabilité est de 0 % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné	
Autres indicateurs pharmacoéconomiques	25 966 \$ par mois additionnel de survie sans progression		
	632 542 \$ par patient additionnel ayant une réponse tumorale objective ^c		
	Ratio différentiel selon une réduction de prix du cobimétinib de :		
	30 % : 282 738 \$/QALY gagné		
	40 % : 256 886 \$/QALY gagné		
50 % : 231 035 \$/QALY gagné			
Ratio différentiel selon une réduction de prix de l'association vémurafénib/cobimétinib de :			
30 % : 253 921 \$/QALY gagné			
40 % : 218 463 \$/QALY gagné			
50 % : 183 006 \$/QALY gagné			

AVG : année de vie gagnée; QALY : année de vie pondérée par la qualité

a Ratio estimé en retenant un horizon temporel de 10 ans.

b Ratio estimé en retenant un gain de survie globale moindre basé sur une méthode alternative d'extrapolation des données de survie, une durée de traitement jusqu'à la progression de la maladie et une valeur d'utilité semblable pour l'état de survie sans progression de la maladie pour les deux traitements comparés.

c Ratio estimé à partir du nombre de sujets à traiter pour obtenir une réponse complète ou partielle confirmée, déterminée selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) version 1.1 (Eisenhauer 2009).

Dans l'ensemble, ce modèle pharmacoéconomique est d'une qualité méthodologique adéquate. L'INESSS a modifié certains éléments clés de l'analyse susceptibles d'affecter l'estimation des ratios différentiels, notamment :

- Horizon temporel : Compte tenu de l'état de santé des patients à ce stade de la maladie et de leur pronostic, l'horizon temporel de 10 ans est jugé trop long. Bien qu'un horizon temporel plus court réduise la capacité du modèle à capter l'ensemble des bénéfices cliniques différentiels et des coûts de la comparaison, l'INESSS est d'avis que l'incertitude générée par une extrapolation des données à plus long terme affecte négativement la confiance envers les résultats qu'il obtient. Considérant ce qui précède, un horizon

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).

temporel de 5 ans constitue un compromis acceptable. Les ratios estimés s'en trouvent affectés à la hausse.

- Valeurs d'utilité : Les valeurs retenues par le fabricant semblent surestimées, notamment en considérant les valeurs des évaluations passées pour cette population. Ainsi, l'INESSS juge plus adéquat de retenir des valeurs semblables à ces dernières. Ces modifications augmentent les ratios estimés.

La modification de ces éléments fait en sorte que les ratios, déjà au-dessus des valeurs acceptées en tenant compte de l'historique des évaluations des médicaments anticancéreux et du fardeau de morbidité et de mortalité de la maladie, se trouvent affectés à la hausse. Ces ratios sont empreints d'une grande incertitude, notamment en ce qui concerne le gain de survie globale en faveur de l'association vémurafénib/cobimétinib et la durée moyenne de traitement, qui peuvent faire varier de façon importante les ratios différentiels. De surcroît, notons que l'INESSS a statué lors d'une évaluation réalisée en novembre 2012 que le vémurafénib ne représente pas une option efficiente.

Autres indicateurs pharmacoéconomiques

L'INESSS a considéré d'autres indicateurs pharmacoéconomiques afin de mettre en perspective l'efficacité du traitement. Ces autres indicateurs reposent sur différentes variables cliniques ou économiques permettant d'apprécier dans son ensemble le rapport différentiel entre le coût et l'efficacité de l'association vémurafénib/cobimétinib comparativement au vémurafénib en monothérapie. Malgré les limites de telles comparaisons, ces ratios sont jugés élevés comparativement à ceux estimés antérieurement pour d'autres médicaments anticancéreux.

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).

Comparaison avec l'association dabrafénib/tramétinib

Analyse coût-conséquences comparant l'association vémurafénib/cobimétinib à celle du dabrafénib/tramétinib pour le traitement des patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique exprimant une mutation V600 du gène BRAF (INESSS)

	Vémurafénib/cobimétinib Étude coBRIM ^a	Dabrafénib/tramétinib Étude COMBI-v ^a
DONNÉES CLINIQUES		
Suivi médian	14,2 mois et 18,5 mois pour la survie globale	11 mois
Survie médiane sans progression	12,3 c. 7,2 mois RRI ^b : 0,58 (IC95 % : 0,46 à 0,72)	11,4 c. 7,3 mois RRI ^b : 0,56 (IC95 % : 0,46 à 0,69)
Survie médiane globale	22,3 c. 17,4 mois RRI ^b : 0,70 (IC95 % : 0,55 à 0,90)	Non atteinte ^c c. 17,2 mois RRI ^b : 0,69 (IC95 % : 0,53 à 0,89)
	Survie à 1 an : 75 % c. 64 %	Survie à 1 an : 72 % c. 65 %
Réponse tumorale objective	70 % c. 50 %	64 % c. 51 %
Réponse complète	16 % c. 11 %	13 % c. 8 %
Bilan comparatif de l'efficacité	Efficacité globalement comparable	
Pourcentage d'effets indésirables de tous grades avec une incidence ≥ 20 %	Diarrhée : 56 % c. 28 %	Pyrexie : 53 % c. 21 %
	Nausées : 40 % c. 24 %	Nausées : 35 % c. 36 %
	Rash cutané : 39 % c. 35 %	Diarrhée : 32 % c. 38 %
	Élévation de la créatine kinase : 31 % c. 4 %	Frissons : 31 % c. 8 %
	Photosensibilité : 28 % c. 15 %	Vomissements : 29 % c. 15 %
	Élévation de l'AST : 22 % c. 13 %	Arthralgie : 24 % c. 51 %
	Vomissements : 21 % c. 13 %	Rash cutané : 22 % c. 43 %
Pourcentage d'effets indésirables de grade ≥ 3 avec une incidence ≥ 5 %	Carcinome épidermoïde cutané : 2 % c. 11 % Kératocanthomes : 1 % c. 8 %	Carcinome épidermoïde cutané : 1 % c. 17 %
Bilan comparatif de l'innocuité	Profils d'innocuité différents, mais fardeau comparable	
Bilan comparatif de la qualité de vie	Qualité de vie semblable	
DONNÉES ÉCONOMIQUES		
Coût de traitement en médicament (28 jours) ^d	15 214 \$	15 213 \$
Bilan comparatif des coûts	Coûts de traitement en médicament semblables	

a Le comparateur dans ces deux études est le vémurafénib en monothérapie.

b Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*)

c La survie médiane globale de ce groupe était de 25,1 mois dans l'étude COMBI-d (Long 2015).

d Coût établi selon le prix de vente garanti soumis par les fabricants.

AST Aspartate aminotransférase

c. Contre

Sur la base des données cliniques disponibles, il ressort de cette analyse que l'association vémurafénib/cobimétinib a une efficacité à tout le moins semblable à celle de l'association dabrafénib/tramétinib. Au regard de l'innocuité, leur profil est différent, mais, selon les experts consultés, le fardeau de leurs effets indésirables semble comparable. Il ressort que dans les deux cas, il n'y a pas eu de détérioration de la qualité de vie découlant de l'ajout de l'inhibiteur MEK à l'inhibiteur BRAF. De plus, le coût de traitement en médicaments pour 28 jours est

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).

semblable entre les deux associations. Précisons que l'INESSS a statué lors d'une évaluation antérieure que l'association dabrafénib/tramétinib ne représente pas une option efficiente.

Conclusion sur les aspects économique et pharmacoéconomique

Selon l'INESSS, pour la comparaison entre l'association vémurafénib/cobimétinib et le vémurafénib, le ratio coût-efficacité différentiel est de 345 659 \$ par année de vie gagnée. Pour sa part, le ratio coût-utilité différentiel est de 360 293 \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné). Ces ratios sont jugés très élevés, d'autant plus que le comparateur avait été jugé non efficient. Des analyses de sensibilité déterministes ont été effectuées et elles ont généré des ratios coût-utilité différentiels variant de 302 124 \$/QALY gagné à 556 516 \$/QALY gagné. Cette variation est expliquée par l'incertitude entourant le gain de survie globale en faveur de l'association vémurafénib/cobimétinib et la durée moyenne de traitement. D'autres indicateurs pharmacoéconomiques ont été considérés pour apprécier l'efficacité de ce traitement et ils sont aussi jugés élevés ou très élevés.

Pour la comparaison entre l'association vémurafénib/cobimétinib et celle du dabrafénib/tramétinib, leur efficacité semble comparable en raison de leur efficacité, de leur fardeau d'effets indésirables et de leur coût de traitement similaires. Notons que cette dernière association n'est pas une option de traitement efficiente. Pour l'ensemble de ces raisons, l'INESSS considère que l'association vémurafénib/cobimétinib ne représente pas une option de traitement coût-efficace, et ainsi qu'elle ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique pour le traitement du mélanome non résecable ou métastatique exprimant une mutation V600 du gène BRAF.

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 présente une analyse d'impact budgétaire pour le remboursement du cobimétinib en association avec le vémurafénib pour le traitement du mélanome. Elle repose sur des données épidémiologiques ainsi que sur des hypothèses découlant des données des études cliniques et de l'opinion d'experts. Dans cette analyse, il est supposé que :

- La grande majorité (■ %) des ■ patients qui recevront un diagnostic de mélanome métastatique au Québec en 2016 serait testée pour la mutation V600 du gène BRAF et ■ % l'exprimeraient.
- Les parts de marché de l'association vémurafénib/cobimétinib seraient respectivement de ■ %, ■ % et ■ % au cours des trois premières années suivant son inscription.
- Ces parts proviendraient ■ du transfert des patients recevant ■.
- La durée moyenne de traitement serait de ■ mois pour l'association vémurafénib/cobimétinib et 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).

Impact budgétaire de l'inscription de Cotellic^{MC} à la Liste des médicaments administré en association avec Zelboraf^{MC} pour le traitement du mélanome non résecable ou métastatique exprimant une mutation V600 du gène BRAF

		An 1	An 2	An 3	Total	
IMPACT BRUT^a						
Fabricant	RAMQ	█ \$	█ \$	█ \$	█ \$	
	Nombre de personnes	█	█	█	█	
INESSS	RAMQ	1 756 162 \$	3 491 175 \$	4 604 083 \$	9 851 420 \$	
	Nombre de personnes	9	21	28	37 ^b	
IMPACT NET						
Fabricant ^a	RAMQ	█ \$	█ \$	█ \$	█ \$	
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles				█ \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés				█ \$
INESSS	RAMQ	0 \$	0 \$	0 \$	0 \$	

- a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Notons qu'une personne ne sera comptabilisée qu'une seule fois, même si elle est traitée pendant plus d'une année.

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

- Proportion de patients avec un mélanome BRAF muté : Celle-ci serait plus importante, soit environ 50 % des patients. Cette hypothèse a été retenue par l'INESSS lors de ses précédentes évaluations. La modification de ce paramètre augmente les coûts.
- Parts de marché : Celles de l'association vémurafénib/cobimétinib proviendraient uniquement de l'association dabrafénib/tramétinib et seraient de 15 %, 20 % et 25 % pour chacune des années. Précisions que ces deux associations médicamenteuses se partagent la majorité des parts de marché, soit 75 %.
- Durée de traitement : La durée moyenne de traitement de l'association vémurafénib/cobimétinib serait supérieure; il est estimé qu'elle serait semblable à celle de l'association dabrafénib/tramétinib.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, aucun coût additionnel ne s'ajouterait au budget de la RAMQ suivant l'inscription du cobimétinib en association avec le vémurafénib. Ces estimations se basent sur l'hypothèse que 37 patients seraient traités au cours des trois prochaines années. Notons que les associations vémurafénib/cobimétinib et dabrafénib/tramétinib se partagent le même marché. De fait, les coûts additionnels de l'inscription du cobimétinib en association avec le vémurafénib sont semblables à ceux déjà estimés lors d'une précédente évaluation portant sur l'association dabrafénib/tramétinib.

Perspective du patient

Lors de l'évaluation du cobimétinib en association avec le vémurafénib, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patients ou de groupes de patients. Par conséquent, les éléments mentionnés dans la perspective du patient proviennent de la littérature grise notamment de forums sur le mélanome et de sites Web de groupes de défense des patients atteints de ce type de cancer.

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

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).

engendrent fréquemment stress et dépression et contribuent à la détérioration de leur qualité de vie, sans compter leur effet sur la vie familiale. 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 si cela peut prolonger leur vie.

Perspective du clinicien

Les inhibiteurs BRAF tels que le vémurafénib sont prouvés efficaces pour le traitement du mélanome non résecable ou métastatique dont le gène BRAF est muté. Toutefois, leur efficacité est limitée par l'apparition relativement rapide de cellules cancéreuses résistantes au traitement. L'utilisation concomitante du cobimétinib et du vémurafénib semble retarder significativement l'avènement de cette résistance et prolonger la survie des patients de plusieurs mois comparativement au vémurafénib en monothérapie. Bien que la toxicité de cette association médicamenteuse soit importante, les effets indésirables qu'elle provoque sont connus et peuvent être traités. Par ailleurs, elle permet de diminuer les effets indésirables, notamment cutanés, liés à l'activation paradoxale de la voie de signalisation des MAPK. Présentement, le dabrafénib, en association avec le tramétinib, est inscrit sur les listes des médicaments à ce stade de la maladie. Ce traitement a une efficacité qui semble similaire à celle de l'association vémurafénib/cobimétinib. Toutefois, leur profil d'innocuité est différent. Le choix de l'un ou l'autre de ces traitements pourrait se faire en fonction de la tolérance du patient.

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 de 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, 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.

<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 Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>
--

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 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 en 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. Il 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

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).

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 cobimétinib, en association avec le vémurafénib, représente une option thérapeutique qui peut être jugée significative puisqu'elle permet de prolonger la vie d'une proportion importante de personnes atteintes d'un mélanome inopérable ou métastatique dont le gène BRAF est de type sauvage. Cependant, 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 cobimétinib en association avec le vémurafénib ne représente pas une thérapie qu'il est responsable d'inscrire sur les listes des médicaments pour le traitement du mélanome non résecable 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 fonction des critères prévus à la loi, en raison des constats suivants :

- Comparativement au vémurafénib en monothérapie, un traitement précédemment jugé non efficace, le ratio coût-utilité différentiel estimé par l'INESSS est de 360 293 \$/QALY, ce qui est jugé très élevé. La variation de ces ratios selon les analyses de sensibilité déterministes qui peut atteindre 556 516 \$/QALY gagné témoigne du degré d'incertitude associé au gain de survie globale et à la durée moyenne de traitement modélisés.
- Il est improbable que ce traitement soit efficace, et ce, même avec une réduction de prix du cobimétinib de 50 %.
- Son efficacité semble comparable à l'association dabrafénib/tramétinib, un traitement qui a été jugé non efficace.

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

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

Motifs de la position unanime

- L'association vémurafénib/cobimétinib prolonge la survie sans progression de 5,1 mois par rapport au vémurafénib chez les patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique avec une mutation BRAF, ce qui est jugé cliniquement important.

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).

- Le pourcentage de personnes ayant une réponse tumorale objective est important.
- Un gain de survie globale cliniquement significatif de 4,9 mois en faveur de l'association vémurafénib/cobimétinib est observé.
- L'ajout du cobimétinib au vémurafénib ne semble pas entraîner une détérioration de la qualité de vie.
- La toxicité de l'association vémurafénib/cobimétinib est importante.
- L'association vémurafénib/cobimétinib constitue une option thérapeutique supplémentaire, dont la toxicité est différente de celle de l'association dabrafénib/tramétinib, et pourrait par conséquent combler un besoin de santé chez certains patients.
- Compte tenu du coût très élevé de l'association vémurafénib/cobimétinib au regard des bénéfices cliniques apportés, le rapport entre le coût et l'efficacité est très élevé.
- Considérant que ce traitement a un coût semblable à celui de l'association dabrafénib/tramétinib et qu'ils se partagent le même marché, son inscription conduirait à un impact budgétaire net nul sur le budget de la RAMQ.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Atkinson V, Larkin J, McArthur G, et coll.** Improved overall survival (OS) with cobimetinib (COBI) + vemurafenib (V) in advanced BRAF-mutated melanoma and biomarker correlates of efficacy. Affiche présentée au congrès international de la Society for Melanoma Research (SMC), 2015; November 18-21; San Francisco, California, USA.
- **Dréno B, Bartley K, Ascierto PA, et coll.** Health-related quality-of-life assessment in patients with metastatic melanoma receiving vemurafenib and cobimetinib. Présentation orale effectuée au 11^e congrès de l'European Association of Dermato Oncology (EADO), 2015; 28-31 octobre; Marseille, France.
- **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et coll.** New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;45:228-47.
- **Korn EL, Liu PY, Lee SJ, et coll.** Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. J Clin Oncol 2008;26(4):527-34.
- **Larkin J, Ascierto, Dréno B, et coll.** Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med 2014; 371:1867-76.
- **Larkin J, Yan Y, McArthur GA, et coll.** Update of progression-free survival (PFS) and correlative biomarker analysis from coBRIM: Phase III study of cobimetinib (cobi) plus vemurafenib (vem) in advanced BRAF-mutated melanoma. Affiche présentée au congrès annuel de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2015; Mai 29-June 2; Chicago, Illinois, USA.
- **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.
- **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;386(9992):444-51.
- **McDermott D, Lebbé C, Hodi FS, et coll.** Durable benefit and the potential for long-term survival with immunotherapy in advanced melanoma. Cancer Treat Rev 2014;40(9):1056-64.
- **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.

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).