

LONSURF^{MC} – Cancer colorectal métastatique

Avis transmis au ministre en mai 2018

Marque de commerce : Lonsurf

Dénomination commune : Trifluridine/tipiracil (chlorhydrate de)

Fabricant : Taiho

Forme : Comprimé

Teneurs : 15 mg - 6,14 mg et 20 mg - 8,19 mg

Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception – À moins que certaines conditions soient respectées

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Lonsurf^{MC} pour le traitement du cancer colorectal métastatique (CCRm), 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 acceptable le rapport entre son coût et son efficacité.

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ en monothérapie, pour le traitement du cancer colorectal métastatique chez les personnes présentant un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1 ainsi qu'un échec aux thérapies suivantes, à moins de contre-indication ou d'intolérance sérieuse :
 - une chimiothérapie à base d'irinotécan et d'une fluoropyrimidine;
 - une chimiothérapie à base d'oxaliplatine et d'une fluoropyrimidine;
 - un traitement comprenant le bevacizumab;
 - en présence d'un gène RAS non muté, un traitement à base de panitumumab ou de cétuximab.

L'autorisation initiale est délivrée 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. Les autorisations subséquentes sont délivrées pour des durées maximales de 4 mois.

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 par 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

Lonsurf^{MC} est utilisé pour traiter le cancer colorectal métastatique, c'est-à-dire un cancer du côlon ou du rectum qui s'est propagé. Il s'agit d'un type de cancer fréquent, grave et qui progresse rapidement. Les traitements offerts visent tous à ralentir la progression de la maladie ou à améliorer le confort des patients; aucun ne permet de guérir.

Lonsurf^{MC} est donné aux patients lorsque d'autres traitements ont été inefficaces ou mal tolérés, ou lorsque ceux-ci ne sont pas appropriés. Les résultats d'une bonne étude montrent que Lonsurf^{MC} prolonge la vie des patients d'environ 1,8 mois par rapport au placebo, ce qui est considéré comme modeste, mais tout de même significatif. Lonsurf^{MC} entraîne des effets indésirables; les plus fréquents incluent la nausée, la fatigue, la perte d'appétit et la diminution du nombre de globules blancs, ce qui peut augmenter le risque d'infections. Lonsurf^{MC} représenterait une nouvelle option de traitement et viendrait combler un besoin de santé jugé important.

Le coût de traitement avec Lonsurf^{MC} est très élevé. De plus, le rapport entre son coût et son efficacité (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie) est aussi très élevé lorsqu'il est comparé aux meilleurs soins de soutien. Par ailleurs, l'INESSS estime qu'au cours des trois prochaines années, Lonsurf^{MC} entraînerait des dépenses additionnelles d'environ 7,7 millions de dollars pour le système de santé.

Bien que cette maladie ne puisse pas être guérie 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 dans l'ensemble du système de santé. C'est pourquoi 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 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 par 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

Lonsurf^{MC} est un comprimé d'association à doses fixes comprenant de la trifluridine, un antinéoplasique de la classe des analogues nucléosidiques de la thymidine, et du tipiracil, un inhibiteur de la thymidine phosphorylase. Il est indiqué pour « le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique qui ont préalablement reçu les traitements existants incluant les chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotécan, les agents biologiques anti-VEGF et, en présence d'un gène RAS de type sauvage, les agents anti-EGFR, ou des patients qui ne sont pas de bons candidats pour

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

ces traitements ». Il s'agit de la première évaluation de Lonsurf^{SMC} par l'INESSS, celle-ci ayant commencé avant l'octroi de l'avis de conformité.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer colorectal (CCR) représente le deuxième cancer le plus fréquemment diagnostiqué et la deuxième plus importante cause de décès par cancer au Québec. Il est estimé que 6 800 nouveaux cas de CCR ont été diagnostiqués au Québec en 2017 et que 2 550 décès ont été enregistrés. Environ 20 % des patients atteints d'un CCR présentent d'emblée une maladie métastatique au moment du diagnostic.

Chez les patients atteints d'une maladie métastatique, le traitement de première intention consiste généralement en l'administration d'une chimiothérapie composée de 5-fluorouracile (5-FU) et de leucovorine, en combinaison avec l'oxaliplatine (FOLFOX) ou l'irinotécan (FOLFIRI). Cette chimiothérapie peut être combinée à un agent biologique ciblant le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), le bevacizumab. Le panitumumab, un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), peut être une alternative au bevacizumab dans certaines conditions. Les décisions concernant le choix des thérapies subséquentes dépendent principalement des traitements reçus en première intention. Ainsi, le FOLFIRI est généralement offert aux patients qui ont reçu le FOLFOX et vice versa. Le panitumumab et le cétuximab (un autre agent anti-EGFR) sont remboursés en monothérapie pour le traitement de troisième intention du CCRm qui exprime l'EGFR chez les personnes présentant un gène RAS non muté, si un anti-EGFR n'a pas déjà été administré. À la suite d'un échec de ces thérapies, les meilleurs soins de soutien sont généralement offerts aux patients. Le régorafenib pourrait représenter une option supplémentaire à ce stade de la maladie; cependant, cet agent n'est pas inscrit aux listes des médicaments.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude REOURSE (Mayer 2015, Van Cutsem 2017) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

Il s'agit d'un essai de phase III, à répartition aléatoire, multicentrique, à double insu, qui compare l'efficacité et l'innocuité de l'association trifluridine/tipiracil à celles d'un placebo, tous deux administrés avec les meilleurs soins de soutien. Il a été réalisé chez 800 adultes atteints d'un CCRm ayant eu un échec ou une intolérance sérieuse à au moins deux chimiothérapies standards recommandées. Les patients devaient avoir reçu une fluoropyrimidine, de l'oxaliplatine, de l'irinotécan, du bevacizumab et, en présence d'un gène KRAS non muté, le cétuximab ou le panitumumab. Ils devaient également présenter un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 ou 1. La répartition aléatoire a été effectuée selon un ratio 2:1 et par stratification selon le statut mutationnel KRAS, la région géographique et le délai entre le diagnostic de métastases et la répartition aléatoire. Les patients ont reçu le trifluridine/tipiracil, à raison de 35 mg/m² de trifluridine deux fois par jour par voie orale, aux jours 1 à 5 puis aux jours 8 à 12 de chaque cycle de 28 jours, ou le placebo. Les traitements étaient administrés jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs liés au traitement, la dose pouvait être réduite selon un algorithme prédéterminé. L'objectif principal est la survie médiane globale. Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant.

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

Principaux résultats d'efficacité de l'étude RECORSE (Mayer 2015, Van Cutsem 2017)

Paramètre d'efficacité	Trifluridine/tipiracil (n = 534)	Placebo (n = 266)	RRI (IC95 %) valeur p
ANALYSE PRINCIPALE (COLLECTE DES DONNÉES LE 24 JANVIER 2014, APRÈS 574 DÉCÈS)			
Survie médiane globale	7,1 mois	5,3 mois	0,68 (0,58 à 0,81) p < 0,001
Survie médiane sans progression	2 mois	1,7 mois	0,48 (0,41 à 0,57) p < 0,001
Réponse tumorale objective ^a	1,6 %	0,4 %	p = 0,29
Contrôle de la maladie	44 %	16 %	p < 0,001
Délai avant la progression à un score ECOG ≥ 2	5,7 mois	4 mois	0,66 (0,56 à 0,78) p < 0,001
MISE À JOUR (COLLECTE DES DONNÉES LE 8 OCTOBRE 2014, APRÈS 712 DÉCÈS)			
Survie médiane globale	7,2 mois	5,2 mois	0,69 (0,59 à 0,81) p < 0,0001

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; n.d. : Non disponible; RRI : Rapport des risques instantanés.

a 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).

b Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle, ou une maladie stable déterminée selon les critères d'évaluation RECIST v1.1 (Eisenhauer).

Les éléments clés relevés durant l'analyse de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est d'un niveau de preuve élevé et elle est de bonne qualité méthodologique. Elle inclut un nombre suffisant de sujets, la répartition aléatoire est adéquate, le double insu est respecté et il y a eu peu de patients perdus au suivi.
- Les caractéristiques de base des patients sont bien détaillées. L'âge médian est de 63 ans, le site primaire de la maladie est le côlon chez environ 60 % des patients et environ la moitié des sujets présentait un gène KRAS non muté.
- L'indice fonctionnel requis pour participer à l'étude est jugé raisonnable, puisque plusieurs patients conservent un bon état fonctionnel malgré le stade avancé de la maladie. Cependant, les experts sont d'avis qu'en pratique, il y aurait moins de patients avec un ECOG de 0 comparativement à la population à l'étude (55 %).
- Les patients proviennent principalement des États-Unis, de l'Europe et de l'Australie (~ 65 %) et environ 35 % proviennent du Japon. La proportion de patients japonais est plus élevée que celle rencontrée au Québec.
- La majorité des patients (82,5 %) ont reçu trois intentions de traitements ou plus, ce qui correspond à la pratique clinique. Environ 18 % des patients ont reçu le régorafenib avant de commencer l'étude, ce qui est supérieur à ce qui serait rencontré dans un contexte québécois, étant donné que ce médicament n'est pas inscrit aux listes des médicaments.
- La population étudiée représente globalement celle qui serait traitée à ce stade de la maladie au Québec.
- L'objectif d'évaluation principal est la survie globale. Il s'agit d'un paramètre pertinent, particulièrement dans le contexte de l'évaluation d'un médicament en oncologie administré en dernière intention.
- Le choix du placebo comme traitement comparateur est considéré comme adéquat, puisqu'il n'existe pas d'autres options inscrites aux listes à ce stade de la maladie.

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

Les résultats de l'analyse principale de l'étude, effectuée après 574 décès (Mayer), démontrent que le trifluridine/tipiracil prolonge la survie médiane globale de 1,8 mois comparativement au placebo. Ce gain est jugé modeste, mais tout de même cliniquement significatif considérant qu'il s'agit d'un traitement de dernière intention pour le traitement du CCRm. Le bénéfice de survie globale est observé dans tous les sous-groupes prédéfinis et l'analyse multivariée a révélé qu'aucun facteur n'était prédictif de l'efficacité du traitement.

Pour ce qui est de la survie médiane sans progression, un faible gain de 0,3 mois en faveur du trifluridine/tipiracil est observé. Les experts soulignent toutefois qu'en examinant les courbes de survie sans progression, une plus grande différence est observée en faveur du trifluridine/tipiracil après la médiane. En ce qui concerne l'obtention d'une réponse tumorale objective, un faible pourcentage est observé dans les deux groupes (1.6 % pour le trifluridine/tipiracil c. 0,4 %; $p = 0,29$), mais le taux de contrôle de la maladie en faveur du trifluridine/tipiracil est cliniquement significatif.

Lors de la mise à jour de l'analyse, effectuée après la survenue de 712 décès (Van Cutsem), le trifluridine/tipiracil a été associé à une amélioration significative (2 mois) de la survie médiane globale, par rapport au placebo. Ce résultat concorde avec celui de l'analyse principale. Les analyses détaillées de sous-groupes indiquent que la population japonaise a une réponse clinique possiblement différente des populations américaine et européenne. En effet, l'efficacité du trifluridine/tipiracil chez cette sous-population est moins clairement démontrée. Ainsi, les experts sont d'avis que la grande proportion de patients japonais incluse dans l'étude n'a pas biaisé les résultats d'efficacité en faveur du traitement actif, ce qui est rassurant.

Quant à l'innocuité, les effets indésirables de tous grades les plus fréquemment rapportés avec le trifluridine/tipiracil, en comparaison avec le placebo, incluent les nausées (48 % contre 24 %), les vomissements (28 % contre 14 %) et les diarrhées (32 % contre 12 %). Les effets indésirables de grade 3 ou plus observés chez les patients du groupe trifluridine/tipiracil sont principalement de nature hématologique : neutropénie (38 %, y compris 4 % de neutropénie fébrile contre aucun cas avec le placebo), leucopénie (21 % contre aucun) et anémie (18 % contre 3 %). Le pourcentage de patients ayant cessé le traitement en raison de l'innocuité est supérieur dans le groupe recevant le produit à l'étude (4 % contre 2 %). De l'avis des experts, la toxicité du trifluridine/tipiracil est acceptable, d'autant plus qu'une interruption temporaire, une réduction de la dose ou l'ajout d'un traitement d'appui permet d'en réduire la gravité et la fréquence.

La qualité de vie n'a pas été déterminée à l'aide d'instruments de mesure validés. Cependant, des résultats montrent que le délai avant la progression de l'ECOG à une valeur égale ou supérieure à 2 est prolongé de 1,7 mois avec le trifluridine/tipiracil comparativement au placebo. Bien que modeste, cette différence est rassurante, car elle suggère que le traitement à l'étude permet aux patients de conserver un bon état de santé général pendant quelques semaines de plus, comparativement au placebo.

Besoin de santé

Les patients atteints de CCRm qui ont déjà reçu des chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotécan, de même qu'un anti-VEGF et un anti-EGFR (en l'absence de mutation RAS) peuvent avoir un bon état général, malgré le stade avancé de la maladie. Peu d'alternatives sont alors

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

disponibles pour ces patients; ils se voient offrir les meilleurs soins de soutien ou le régorafenib, lequel pourrait être remboursé dans le cadre de la mesure du patient d'exception. Cet agent entraîne cependant des effets indésirables importants et a un profil de toxicité jugé préoccupant par les experts. Ainsi, une autre intention de traitement est souhaitable, particulièrement si elle présente un profil de toxicité acceptable et une administration par voie orale. Le trifluridine/tipiracil viendrait combler un besoin de santé considéré comme important dans le traitement de dernière intention du CCRm.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que le trifluridine/tipiracil satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de dernière intention du CCRm.

Motifs de la position unanime

- Les données proviennent d'une étude de niveau de preuve élevé.
- Le trifluridine/tipiracil prolonge la survie médiane globale de 1,8 mois comparativement au placebo. Ce résultat est jugé modeste, mais cliniquement significatif considérant qu'il s'agit d'un traitement de dernier recours du CCRm.
- La stabilisation de la maladie, de même que le maintien de l'état de santé général durant quelques semaines supplémentaires, sont également en faveur du trifluridine/tipiracil.
- La toxicité de ce traitement est jugée acceptable, d'autant plus qu'une interruption temporaire, une réduction de la dose ou l'ajout d'un traitement d'appui permet d'en réduire la gravité et la fréquence.
- Le trifluridine/tipiracil pourrait combler un besoin de santé considéré comme important dans le traitement de dernière intention du CCRm, notamment en raison de son profil de toxicité acceptable et de sa prise par voie orale.

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

Le prix de vente garanti du trifluridine/tipiracil est de 93,85 \$ et 76,25 \$ pour des comprimés de 20 mg/8,19 mg et 15 mg/6,14 mg, respectivement. Le coût de 28 jours de traitement est de 5 631 \$. Ces coûts sont calculés pour une personne d'une surface corporelle de 1,73 m².

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental du trifluridine/tipiracil comparativement aux meilleurs soins de soutien, pour le traitement du CCRm chez des patients qui ont reçu des chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotécan, de même qu'un anti-VEGF et un anti-EGFR, à moins qu'ils ne soient pas considérés comme de bons candidats pour ces traitements. Cette analyse :

- se base sur un modèle de survie cloisonnée à trois états de santé, soit la survie sans progression, 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 sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude RECORSE et d'une étude de phase II (Yoshino 2012). Les données de survie sans progression et de survie globale sont extrapolées à partir de distributions paramétriques;

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

- inclut des valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie obtenues par le questionnaire *EuroQol Group 5-dimensional* (EQ-5D) tirées de l'étude CORRECT (Grothey 2013);
- est réalisée selon une perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts d'acquisition des médicaments, des traitements subséquents, de leur administration, des soins médicaux usuels, de la prise en charge des effets indésirables, ainsi que ceux des soins de fin de vie.

Son ratio coût-utilité incrémental s'établit à ■ \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY). Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, celui-ci pourrait varier de ■ \$/QALY gagné à ■ \$/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 \$/QALY gagné et à 100 000 \$/QALY gagné est de ■ % et de ■ %, respectivement.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du ratio coût-utilité incrémental ont été relevés et les modifications suivantes ont notamment été apportées :

- Source des données : Seules les données de l'étude RECORSE sont conservées, puisque celle de Yoshino en est une phase II et qu'elle est réalisée uniquement sur une population japonaise, laquelle n'est pas représentative de la québécoise.
- Survie globale : Des courbes semi-paramétriques, incluant les données du Kaplan-Meier suivies de distributions gamma-généralisées stratifiées, ont été utilisées. Ce choix permet une meilleure représentativité des données de l'étude que les courbes paramétriques.
- Horizon temporel : Celui retenu par le fabricant est considéré comme inadéquat. En effet, il est attendu que très peu de patients atteints de CCRm soient encore en vie après cinq ans. Un horizon plus court, de cinq ans, serait donc suffisant pour représenter la maladie, car il s'agit d'un horizon à vie pour la majorité des patients.

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

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant le trifluridine/tipiracil aux meilleurs soins de soutien pour le traitement du cancer colorectal métastatique

	Δ AVG	Δ QALY	Δ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT (perspective MSSS)				
SCÉNARIO DU FABRICANT				
INESSS (perspective MSSS)				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES ^a				
1. Source des données	0,25	0,16	16 012	101 121
2. Survie globale	0,22	0,14	16 397	114 099
3. Horizon temporel	0,25	0,16	16 286	100 850
4. Coûts de suivi ^b	0,27	0,17	16 902	98 619
5. Surface corporelle ^c	0,27	0,17	16 699	97 435
6. Valeur d'utilité pour l'état de SSP ^d	0,27	0,16	16 361	102 064
SCÉNARIO DE BASE				
1+2+3+4	0,2	0,13	16 574	125 655
BORNE INFÉRIEURE				
1+3	0,2	0,14	16 392	113 976
BORNE SUPÉRIEURE				
1+2+3+4+5+6	0,2	0,12	16 915	139 735
ANALYSES DE SENSIBILITÉS PROBABILISTES	La probabilité est de : 0 % que le ratio soit \leq à 50 000 \$/QALY gagné et de 0,2 % qu'il soit \leq à 100 000 \$/QALY gagné			

Δ AVG : Différence d'années de vie gagnées; Δ Coût : Différence de coût; Δ QALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; MSSS : Système public de soins de santé et de services sociaux; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

- a D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de base du fabricant.
- b Le suivi en oncologie clinique des patients qui reçoivent les meilleurs soins de soutien est minimal, il est donc peu probable que le suivi des patients recevant le trifluridine/tipiracil soit moins fréquent. Ainsi, l'INESSS considère que le suivi des patients recevant une de ces deux options est identique.
- c La distribution de la surface corporelle proposée par le fabricant, fondée sur son étude clinique, est explorée plutôt que le 1,73 m² retenu pour tous les patients.
- d Estimation réalisée en considérant une valeur d'utilité pour la survie sans progression des patients recevant le trifluridine/tipiracil réduite de 5 %.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le ratio coût-utilité incrémental le plus vraisemblable est de 125 655 \$/QALY gagné; cela fait du trifluridine/tipiracil une stratégie non efficiente. Selon les analyses de sensibilité effectuées, il pourrait varier de 113 976 \$/QALY gagné à 139 735 \$/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 \$/QALY gagné et à 100 000 \$/QALY gagné est de 0 % et 0,2 %, respectivement.

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 visant l'inscription du trifluridine/tipiracil pour le traitement des patients atteints du CCRm, qui ont reçu des chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotécan, de même qu'un anti-VEGF et un anti-EGFR, à moins qu'ils ne soient pas

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

considérés comme de bons candidats pour ces traitements. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des hypothèses découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Population québécoise	8 326 089	8 326 089
Taux de couverture par une assurance publique	█ %	60 %
Incidence du CCR	0,0716 %	0,082 %
Proportion de cancer au stade métastatique	█ %	55 %
Proportion de patients qui ont reçu au moins deux intentions de traitement	█ %	48,72 %
ECOG 0 ou 1	s.o.	20 %
Taux de croissance annuel de la population incidente	0,8 %	2,5 %
Nombre de personnes à traiter (3 ans)	█, █ et █	220, 226 et 231
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Provenance des parts de marché	MSS	MSS
Parts de marché du trifluridine/tipiracil (3 ans)	█ %, █ % et █ %	80 %, 80 % et 80 %
COÛT DES TRAITEMENTS		
Durée moyenne de traitement avec le trifluridine/tipiracil ^a	█ mois	2,26 mois

CCR : Cancer colorectal; MSS : Meilleurs soins de soutien; s.o. : Sans objet; SSP : Survie sans progression.

a La durée est basée sur la survie sans progression dans l'analyse du fabricant et sur la durée avant l'arrêt du traitement dans l'analyse de l'INESSS.

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de █ patients, un impact budgétaire net sur trois ans de █ \$ est estimé sur le budget de la RAMQ.

Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Il a cependant modifié un ensemble de valeurs et celles qui ont le plus d'effet sur les résultats sont les suivantes :

- Taux de couverture par une assurance publique : Le fabricant estime que celle-ci serait de █ %. Toutefois, selon les experts consultés et comme le montrent les statistiques de facturation de la RAMQ, elle se situerait plutôt autour de 60 %. Cela réduit les estimations.
- ECOG 0 et 1 : L'INESSS a circonscrit la population de l'analyse aux patients dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1, afin de correspondre à l'indication reconnue proposée pour le paiement. Cette modification diminue les coûts estimés.
- Parts de marché du trifluridine/tipiracil : Celles-ci ont été rehaussées à 80 % pour chacune des trois années, compte tenu du fait que les patients auraient un bon statut de performance (ECOG 0 ou 1) et de l'absence de traitement remboursé à cette intention de traitement. Cela a pour effet d'augmenter les coûts.

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

Impacts budgétaires de l'inscription de Lonsurf^{MC} à la Liste des médicaments pour le traitement d'un cancer colorectal métastatique en dernière intention de traitement (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	2 427 300 \$	2 498 983 \$	2 561 458 \$	7 487 741 \$
Nombre de patients	176	182	187	541
IMPACT NET^b				
RAMQ	2 481 614 \$	2 554 901 \$	2 618 773 \$	7 655 288 \$
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^c			6 298 214 \$
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^d			15 310 576 \$

- a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Les estimations incluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une proportion inférieure de patients ayant reçu au moins deux intentions de traitements, soit 40 %.
d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une proportion supérieure de patients assurés par la RAMQ (80 %) et d'une proportion supérieure (30 %) de patients avec un ECOG de 0 ou 1.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 7,7 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ pour les trois premières années suivant l'inscription du trifluridine/tipiracil, et ce, pour le traitement de 541 patients. Cet impact budgétaire pourrait toutefois être surestimé si l'on considère qu'actuellement, certains patients reçoivent le régorafenib par la mesure du patient d'exception. De fait, il est raisonnable de penser qu'une certaine proportion de patients recevant le trifluridine/tipiracil ne souhaitera plus recevoir de traitement ultérieur. Ainsi, une réduction du nombre de patients recevant le régorafenib pour le traitement de leur CCRm est probable.

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

L'inscription du trifluridine/tipiracil, dont le coût de traitement individuel est élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à environ 2,6 M\$ pour le traitement de 182 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.

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

Coût d'opportunité lié à l'inscription du trifluridine/tipiracil – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 2 551 763 \$

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement du CCRm en dernière intention de traitement	14 142 \$ en coût additionnel moyen par patient	182 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures pour des soins infirmiers à domicile	69 \$/heure	36 982 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	61 418 \$/place	42 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	68 000 \$/lit	38 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	228 \$/jour	11 192 jours

CCRm : Cancer colorectal métastatique.

Perspective du patient

Les éléments mentionnés dans la perspective du patient proviennent d'une lettre reçue d'une association de patients au cours de l'évaluation. Cette dernière présente les résultats d'un sondage national et international mené auprès de patients atteints de CCRm ainsi que de leurs proches aidants.

Les personnes atteintes d'un CCRm sont confrontées à un pronostic sombre à court ou moyen terme. La maladie entraîne surtout des symptômes gastro-intestinaux (selles sanguinolentes, constipation, diarrhée, crampes abdominales, occlusion intestinale), mais aussi de la fatigue et une perte de poids. La grande majorité des patients estiment que ces symptômes nuisent à leur qualité de vie et à leurs activités quotidiennes. Les conséquences de la maladie ont ainsi un effet sur l'emploi et les responsabilités familiales. Les patients et les proches aidants rapportent que le CCRm a entraîné des problèmes financiers, notamment en raison des pertes de revenus, des coûts engendrés par les médicaments et des soins requis à domicile, mais aussi des difficultés psychologiques. Ils sont d'avis que d'autres options thérapeutiques sont manifestement nécessaires. Les besoins non comblés recensés sont les suivants : un traitement qui s'administrerait facilement par voie orale à domicile, qui aurait un profil de toxicité acceptable et qui aurait le potentiel de prolonger la survie. Lors du choix d'une thérapie en collaboration avec leur médecin, la majorité des patients rapportent qu'ils vont privilégier une thérapie pouvant leur fournir une meilleure qualité de vie, même si elle ne prolonge pas beaucoup la survie. Certains patients ayant reçu le trifluridine/tipiracil témoignent que ce médicament leur a permis de maîtriser leur maladie, avec peu d'effets indésirables. De plus, la prise orale leur a permis de prendre ce médicament dans le confort de leur domicile.

Perspective du clinicien

Chez les patients atteints d'un CCRm réfractaire aux thérapies disponibles, ou qui n'y sont pas candidats, les meilleurs soins de soutien ou le régorafenib (par la mesure du patient d'exception) sont actuellement offerts. Le régorafenib améliore de façon modeste la survie globale; cependant le risque de toxicité encouru avec son utilisation est une préoccupation pour les cliniciens. Le trifluridine/tipiracil, qui représente un traitement pour voie orale de quatrième intention chez les patients dont la tumeur ne présente pas de mutation RAS (ou un traitement de troisième intention pour ceux dont le RAS 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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

muté), améliore de façon modeste mais significative la survie médiane globale et a une tolérabilité jugée acceptable. Ce traitement répondrait à un besoin de santé important, d'autant plus que malgré le stade avancé de la maladie, le statut de performance peut être préservé chez un bon nombre de patients.

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 aux exigences d'un consentement éclairé s'ils ne dévoilaient pas l'existence d'une option qui n'est pas inscrite aux listes des 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, ils considèrent qu'un suivi étroit est requis.

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 modeste 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 type autre que scientifique. 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 rendant possible le débat démocratique : 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.

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

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, de même que sur différents éléments issus d'une analyse ciblée des médias et des médias sociaux quant 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. 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 le fait 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.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis qu'il n'est pas raisonnable d'inscrire le trifluridine/tipiracil sur les listes des médicaments pour le traitement du CCRm, à moins que ce produit fasse l'objet d'une mesure d'atténuation du fardeau économique visant à rendre le rapport entre le coût et l'efficacité acceptable. De plus, seule une indication reconnue s'avère un choix responsable.

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

Motifs de la position unanime

- Le trifluridine/tipiracil améliore de façon modeste, mais significative, la survie médiane globale, comparativement au placebo.

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

- Son profil d'innocuité est acceptable.
- Cet agent comblerait un besoin de santé important comme traitement de dernière intention du CCRm.
- Comparativement aux meilleurs soins de soutiens, le ratio coût-utilité incrémental du trifluridine/tipiracil est estimé à 125 655 \$/QALY gagné. Il est jugé trop élevé.
- Il s'agit d'un médicament coûteux et son usage engendrerait des coûts supplémentaires de 7,7 M\$ sur le budget de la RAMQ, au cours des trois premières années suivant son inscription.
- À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, l'inscription du trifluridine/tipiracil ne constituerait pas une décision responsable, juste et équitable, à moins que le fardeau économique du traitement ne soit atténué. C'est pourquoi une recommandation de refus d'inscription à moins que certaines conditions ne soient respectées est justifiée.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Chaque réduction de 1 % du prix du trifluridine/tipiracil diminue le ratio coût-utilité incrémental de 1 081 \$/QALY gagné ainsi que l'impact budgétaire net sur trois ans de 74 877 \$.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et coll.** Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013;381(9863):303-12.
- **Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et coll.** Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2015 May;372(20):1909-19.
- **Van Cutsem E, Mayer RJ, Laurent S, et coll.** The subgroups of the phase III RECURSE trial of trifluridine/tipiracil (TAS-102) versus placebo with best supportive care in patients with metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2017;90:63-72.
- **Yoshino T, Mizunuma N, Yamazaki K, et coll.** TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer : a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:993-1001.

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