

HALAVEN^{MC} – Cancer du sein métastatique

NOVEMBRE 2012

Marque de commerce : Halaven

Dénomination commune : Éribuline (mésylate d')

Fabricant : Eisai

Forme : Solution injectable intraveineuse

Teneur : 0,5 mg/ml

Ajout à la Liste – Établissement – Médicament d'exception, conditionnel à une entente de partage de risque financier

Un processus formel de collaboration a été instauré entre le Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) et le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) de la Direction québécoise du cancer du ministère de la Santé et des Services sociaux pour l'évaluation des médicaments anticancéreux. Ce processus prévoit d'abord le recours à une approche consensuelle entre les deux comités pour l'appréciation de la valeur thérapeutique du produit. Quant aux autres critères inscrits à la loi, les membres du CEPO sont consultés notamment sur certaines hypothèses cliniques nécessaires à l'analyse pharmacoéconomique en vue d'une recommandation par le CSEMI. En définitive, il revient à l'INESSS de faire la recommandation au ministre relativement à l'inscription des médicaments aux listes de médicaments selon l'ensemble des critères prévus à la loi.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le mésylate d'éribuline est un analogue synthétique de l'halichondrine B, une substance extraite d'une éponge marine. Cet agent antinéoplasique agit en inhibant la phase de croissance des microtubules, ce qui empêche la division et la prolifération des cellules cancéreuses. Il est indiqué « pour le traitement des patients atteints d'un cancer du sein métastatique qui ont déjà reçu au moins deux traitements chimiothérapeutiques pour le traitement de la maladie métastatique. Le traitement antérieur doit avoir compris une anthracycline et une taxane administrées dans le contexte adjuvant ou métastatique ». À ce stade de la maladie, divers agents de chimiothérapie peuvent être utilisés en monothérapie dont la capécitabine, la gemcitabine et la vinorelbine. Le carboplatine associé à la gemcitabine et l'association cyclophosphamide/méthotrexate/fluorouracile (CMF) sont également utilisés pour traiter le cancer du sein métastatique. Il s'agit de la première évaluation de Halaven^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, l'étude de Cortes (2011), complétée par des données supplémentaires sous la forme d'un abrégé de publication (Vahdat 2011), est celle retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude de Cortes (EMBRACE) est un essai ouvert de phase III, à répartition aléatoire et multicentrique qui compare l'efficacité et l'innocuité de l'éribuline à celles de divers traitements usuels choisis par les investigateurs. Elle a été réalisée chez 762 femmes atteintes d'un cancer

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont 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).

du sein localement récurrent ou métastatique, qui ont reçu de 2 à 5 traitements de chimiothérapie antérieurs, incluant une anthracycline et une taxane, dont au moins 2 régimes thérapeutiques pour le traitement d'une maladie localement récurrente ou métastatique. Ces femmes présentent un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 à 2. La répartition aléatoire a été effectuée selon un ratio 2:1 et par stratification selon la région géographique, le statut HER2 et l'usage antérieur de capécitabine. Les patientes reçoivent l'éribuline en monothérapie, administrée à raison de 1,4 mg/m² par voie intraveineuse, aux jours 1 et 8 d'un cycle de 21 jours. L'objectif principal était d'évaluer la survie médiane globale; deux analyses ont été effectuées. Quant à la survie médiane sans progression, elle a été évaluée par les investigateurs et par un comité indépendant. Les analyses d'efficacité ont été réalisées selon le principe de l'intention de traiter et les analyses de toxicité ont inclus les patientes ayant reçu au moins une dose de traitement. Les principaux résultats sont présentés au tableau suivant.

Principaux résultats de l'étude de Cortes (2011)

	Éribuline (n = 508)	Traitements choisis par les investigateurs (n = 254)	RRI (IC95 %) ^a ou valeur p
Paramètre d'évaluation de l'efficacité			
Survie médiane globale ^b	13,1 mois	10,6 mois	0,81 (0,66 à 0,99) p = 0,041
Survie médiane globale ^c	13,2 mois	10,5 mois	0,81 (0,67 à 0,96) p = 0,014
Survie médiane sans progression	3,6 mois	2,2 mois	0,76 (0,64 à 0,90) p = 0,002
Réponse tumorale objective ^d	12 % (n=468)	5 % (n=214)	p = 0,002
Survie globale à 12 mois	54 %	44 %	n.d.
Analyses de sous-groupes de l'efficacité			
Survie médiane globale – Région 1 ^e	13,1 mois	10,1 mois	0,72 (0,57 à 0,92) p = 0,009
Paramètre d'évaluation de l'innocuité			
Arrêt de traitement lié à des effets indésirables ^f	13 %	15 %	n.d.
Neutropénies (grade 3 et 4) ^f	21 % et 24 %	14 % et 7 %	n.d.
Neutropénies fébriles ^f	5 %	2 %	n.d.

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

b Analyse primaire (inclut un total de 422 décès)

c Analyse secondaire non planifiée (inclut un total de 589 décès)

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

e Amérique du Nord, Europe de l'Ouest ou Australie (n = 488)

f Pourcentage de patientes

n.d. Non disponible

Cette étude est de bonne qualité méthodologique, malgré qu'il s'agisse d'un devis sans insu. Elle inclut un nombre suffisant de femmes qui sont bien réparties entre les groupes selon leurs

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont 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).

caractéristiques de base. Notons que 16 % d'entre elles possèdent un statut HER2+, que 73 % ont déjà été traitées avec la capécitabine et que la presque totalité des femmes avaient une maladie métastatique (■ femmes (■ %) ont une maladie localement récurrente). La population étudiée représente bien celle qui serait traitée à ce stade de la maladie au Québec. De plus, la majorité des patientes incluses à l'étude (64 %) proviennent d'Amérique du Nord, d'Europe de l'Ouest ou d'Australie, ce qui appuie la validité externe des résultats de cet essai. Le choix d'un ensemble de traitements comparateurs est jugé acceptable, car il existe plusieurs options de traitement utilisées en troisième intention ou plus du cancer du sein avancé ou métastatique et aucun traitement standard n'est actuellement reconnu. Dans ce groupe comparateur, la majorité des femmes reçoivent une chimiothérapie (96 %), administrée principalement en monothérapie et conformément à la pratique usuelle; les autres femmes reçoivent une hormonothérapie. À noter qu'aucune femme n'a reçu de traitement hormonal en concomitance avec une chimiothérapie. Les traitements choisis par les investigateurs correspondent à ceux qui sont utilisés au Québec; la majorité des patientes ayant reçu la vinorelbine, la gemcitabine ou la capécitabine. De plus, le choix de ce traitement était défini avant la répartition aléatoire, ce qui renforce la validité des résultats.

Les résultats démontrent que l'éribuline prolonge la survie médiane globale de 2,5 mois comparativement à l'ensemble des divers traitements choisis par les investigateurs. Ce gain est jugé cliniquement significatif, considérant qu'il s'agit d'un traitement de troisième intention ou plus. Les résultats d'une analyse secondaire non planifiée confirment également ce bénéfice sur la survie globale. Par ailleurs, les résultats d'analyses de sous-groupes planifiées *a priori* montrent que le bénéfice du traitement sur cet objectif se maintient quelles que soient les caractéristiques de base des patientes.

Pour ce qui est de la survie médiane sans progression, les résultats obtenus par le comité d'évaluateurs indépendants diffèrent de ceux des investigateurs. En effet, un gain statistiquement significatif de 1,4 mois, en faveur de l'éribuline, est obtenu par les investigateurs tandis qu'un gain non statistiquement significatif de 1,5 mois est obtenu à la suite des évaluations menées par le comité indépendant. Cependant, selon l'analyse *per protocole*, les résultats de survie médiane sans progression obtenus par les investigateurs et le comité indépendant sont semblables et statistiquement significatifs. Ainsi, malgré la possibilité d'un biais d'information dû au devis ouvert de l'étude, cette différence entre les données de survie médiane sans progression ne modifie pas l'appréciation du bénéfice clinique de l'éribuline puisque l'objectif principal, soit la survie médiane globale, est satisfait. Les autres objectifs d'évaluation, dont le pourcentage de patientes ayant une réponse objective, sont également en faveur de l'éribuline.

En ce qui concerne l'innocuité, les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents sont les neutropénies, les leucopénies et la neuropathie périphérique. Quelques cas de neutropénies fébriles sont également rapportés. La prise en charge de ces effets indésirables permet d'en réduire la gravité. En ce qui a trait au pourcentage de femmes ayant cessé le traitement en raison des effets indésirables, bien qu'il soit inférieur dans le groupe recevant l'éribuline, une comparaison avec le groupe contrôle ne peut pas être effectuée compte tenu de la diversité des traitements utilisés et des effets indésirables variés qui leurs sont associés. Par ailleurs, aucune donnée sur la qualité de vie n'est rapportée.

Une mise à jour de l'étude de Cortes a été présentée au congrès annuel de l'American Society of Clinical Oncology en 2011 (Vahdat). L'abrégé inclut des résultats de survie médiane globale

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont 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).

chez un sous-groupe de 624 femmes (82 %) atteintes d'une maladie viscérale. Les données montrent qu'une survie globale médiane de 12,4 mois est obtenue chez les patientes recevant l'éribuline comparativement à 10,1 mois chez celles recevant les traitements choisis par les investigateurs, ce qui correspond à un gain de 2,3 mois en faveur de l'éribuline (RRI : 0,77, $p = 0,02$). Les résultats de cette analyse de sous-groupes non planifiée, d'un niveau de preuve inférieur à celui de l'étude EMBRACE, concordent avec ceux de l'étude principale.

En conclusion, les résultats d'une étude de phase III de bonne qualité méthodologique démontrent que l'éribuline prolonge la survie médiane globale de 2,5 mois chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique. Ce gain est jugé significatif, considérant qu'il s'agit d'un traitement de troisième intention ou plus. La survie médiane sans progression et la réponse tumorale objective sont également en faveur de l'éribuline. Bien que cet agent entraîne des effets indésirables importants dont des neutropénies, la prise en charge de ceux-ci permet d'en réduire la gravité. En conséquence, pour l'ensemble de ces considérations, les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que l'éribuline satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement des patients atteints d'un cancer du sein métastatique, qui ont reçu au moins deux traitements de chimiothérapie antérieurs. Le traitement antérieur doit avoir compris une anthracycline et une taxane administrées dans le contexte adjuvant ou métastatique.

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

Le prix d'une fiole d'éribuline (1 mg/2 ml) soumis par le fabricant pour les travaux de la Liste d'octobre 2012 [REDACTED]

[REDACTED]. Ainsi, le coût du traitement pour une personne avec une surface corporelle de $1,45 \text{ m}^2$, est de [REDACTED] \$ pour un cycle de 21 jours. Ce coût est supérieur à celui de la vinorelbine (49 \$ à 59 \$), de la gemcitabine (97 \$), de la capécitabine (623 \$), de l'association CMF (225 \$) et de la combinaison carboplatine/gemcitabine (217 \$), pour un cycle de 21 jours.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif d'estimer les ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels de l'éribuline comparativement aux traitements choisis par les investigateurs dans l'étude de Cortes pour le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein localement récurrent ou métastatique qui ont déjà reçu au moins deux traitements de chimiothérapie pour le traitement de la maladie localement récurrente ou métastatique. Cette analyse :

- se base sur un modèle de Markov qui simule l'évolution de la maladie selon trois états de santé : la survie sans progression de la maladie, la survie avec progression de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel à vie ;
- s'appuie sur les résultats de l'étude de Cortes pour les données d'efficacité de l'éribuline et de l'ensemble des traitements comparateurs;
- inclut les valeurs d'utilité provenant d'études publiées, principalement celles de Takeda (2007), de Lloyd (2006) et de Hutton (1996);
- est réalisée selon la perspective d'un ministère de la santé dans laquelle sont considérés les coûts en médicaments, les coûts d'administration du médicament, ceux des visites médicales, des tests de laboratoire et des procédures de diagnostic, les coûts associés à la prise en charge des effets indésirables jugés significatifs ainsi que ceux des meilleurs

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont 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).

soins de soutien nécessaires à la suite de la progression de la maladie, tout comme ceux des ressources nécessaires durant la phase terminale de la maladie.

Ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels de l'éribuline comparativement aux traitements choisis par les investigateurs de l'étude de Cortes pour le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein localement récurrent ou métastatique qui ont déjà reçu au moins deux traitements de chimiothérapie pour le traitement de la maladie localement récurrente ou métastatique

Fabricant^a			
	Année de vie différentielle moyenne par patient	QALY différentiel moyen par patient	Coût différentiel total moyen par patient^b
Éribuline	■	■	■ \$
Ratio coût-efficacité différentiel	■ \$/année de vie gagnée		
Ratio coût-utilité différentiel	■ \$/QALY gagné		
Analyses de sensibilité			
Univariées	n.d.		
Probabilistes	La probabilité est de ■ % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et de ■ % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.		
INESSS^c			
Ratio coût-efficacité différentiel	De 48 863 \$/année de vie gagnée ^d à 75 961 \$/année de vie gagnée ^e (Scénario intermédiaire ^f : 59 199 \$/année de vie gagnée)		
Ratio coût-utilité différentiel	De 100 107 \$/QALY gagné ^d à 142 522 \$/QALY gagné ^e (Scénario intermédiaire ^f : 117 170 \$/QALY gagné)		
Analyses de sensibilité			
Probabilistes	La probabilité est de 0 % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et de 35 % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné (selon le scénario intermédiaire).		

- a Les estimations sont celles du fabricant ■.
- b Coûts additionnels moyens par patient engendrés par l'éribuline sur un horizon temporel à vie, selon les coûts considérés dans la perspective d'un ministère de la santé
- c Les estimations sont celles de l'INESSS ■.
- d Basé sur une hypothèse d'un gain de 4,3 mois en survie globale
- e Basé sur une hypothèse d'un gain de 2,5 mois en survie globale
- f Basé sur une hypothèse d'un gain de 3,4 mois en survie globale
- n.d. Résultat non disponible

L'INESSS s'est interrogé sur certains éléments clés du modèle pharmacoéconomique susceptibles d'affecter l'estimation des ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels, et la validité ou l'interprétation des résultats qui en découlent, notamment :

- le choix des traitements choisis par les investigateurs comme principal comparateur pharmacoéconomique;
- les données de survie globale générées par le modèle;
- les valeurs d'utilité utilisées pour les périodes avant et après la progression de la maladie;
- la perte de productivité liée aux retraits du marché de travail.

Premièrement, l'INESSS s'est interrogé sur la pertinence de retenir les traitements choisis par les investigateurs comme principal comparateur dans le modèle pharmacoéconomique. Au Québec, diverses options thérapeutiques sont utilisées pour traiter les patientes atteintes d'un cancer du sein localement récurrent ou métastatique qui ont déjà reçu au moins deux

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont 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).

traitements de chimiothérapie pour le traitement de la maladie localement récurrente ou métastatique, mais la vinorelbine et la capécitabine sont les plus souvent administrées. Dans le modèle pharmacoéconomique, les données d'efficacité et d'innocuité considérées proviennent de l'étude de Cortes. Malgré que certains traitements administrés dans cet essai diffèrent de la pratique clinique au Québec, l'usage de la vinorelbine et de la capécitabine est prédominant dans le groupe comparateur. Ainsi, l'INESSS est d'avis que les résultats pharmacoéconomiques de la comparaison entre l'éribuline et les traitements choisis par les investigateurs de l'étude principale peuvent être retenus pour apprécier le rapport entre le coût et l'efficacité de l'éribuline.

Deuxièmement, le gain de survie globale généré par le modèle (moyenne de ■■■ mois) est supérieur à celui observé dans l'étude de Cortes (médiane de 2,5 mois). Le gain de survie globale généré par la modélisation a pu être surestimé et est donc une source d'incertitude. Ainsi, l'INESSS a analysé trois scénarios différents dans le but de bien quantifier l'incertitude associée à ce paramètre :

- Selon une analyse basée sur l'extrapolation des courbes de survie provenant des données de l'étude de Cortes, le gain de survie globale est de ■■■ mois. Il s'agit du gain modélisé dans le scénario de référence soumis par le fabricant.
- Selon une analyse plus conservatrice basée sur un gain moyen qui se rapproche du gain médian observé dans l'étude de Cortes, le gain de survie globale est de de 2,5 mois.
- Selon une analyse basée sur un scénario intermédiaire, le gain moyen de survie globale en faveur de l'éribuline est estimé à 3,4 mois.

En prenant en considération ces hypothèses et les résultats découlant des deux derniers scénarios, les ratios cout-efficacité et cout-utilité obtenus sont supérieurs à ceux du scénario de référence soumis par le fabricant.

Troisièmement, les valeurs d'utilité en lien avec la qualité de vie pour les états de survie sans progression et avec progression de la maladie sont issues de différentes études publiées et les valeurs retenues par le fabricant aux fins de la modélisation peuvent être considérées comme arbitraires. Selon les experts consultés, les valeurs d'utilité retenues dans le modèle pharmacoéconomique semblent surestimées au regard des caractéristiques de base des femmes incluses dans l'étude de Cortes et du stade de la maladie. Selon les valeurs d'utilité retenues aux différents stades de la maladie, les ratios cout-efficacité et cout-utilité obtenus sont supérieurs à ceux du scénario de référence.

Finalement, l'INESSS s'est interrogé sur la pertinence de considérer les coûts indirects associés à la perte de productivité chez les patientes atteints d'un cancer du sein à ce stade de la maladie. En effet, selon les experts, une certaine proportion des patientes continueraient leur occupation professionnelle en continu ou de façon intermittente. Par conséquent, la prise en compte de la perte de productivité considérée dans une perspective sociétale est jugée pertinente et pourrait être favorable à l'éribuline. Toutefois, en l'absence de données soumises par le fabricant à cet effet, l'ampleur de cette baisse n'a pas pu être estimée.

En conclusion, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, le ratio coût-utilité différentiel varie de 100 107 \$/QALY gagné à 142 522 \$/QALY gagné selon le gain de survie globale retenu. Il pourrait être encore plus élevé si on considérait l'incertitude sur le gain en survie globale et les valeurs d'utilité. Pour l'ensemble de ces raisons, l'éribuline ne représente pas une

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont 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).

option de traitement efficace pour cette indication et l'INESSS est d'avis que le médicament ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Les conséquences de l'inscription de l'éribuline sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé sont partiellement prises en considération dans l'analyse des aspects économique et pharmacoéconomique. Le traitement du cancer du sein métastatique par l'éribuline entraîne des conséquences qui ne peuvent être entièrement traduites par ces critères.

L'éribuline représente une avancée significative dans le traitement de troisième intention ou plus du cancer du sein métastatique. Ce cancer, associé à une morbidité importante, est fréquent et est la première cause de décès par cancer chez les femmes au Québec. Ce nouvel agent utilisé comme thérapie palliative permet de modifier le cours naturel de la maladie. En effet, le gain médian de survie globale de 2,5 mois est important, considérant qu'il s'agit d'un traitement de troisième intention ou plus.

Il est déplorable qu'aucune donnée portant sur la qualité de vie ne soit publiée. Ces données représentent un élément important dans une approche de soins palliatifs où la préservation de l'état fonctionnel ou de la qualité de vie constitue le pivot de la démarche clinique. Dans le contexte oncologique, il est plus que souhaitable de pouvoir apprécier l'effet des traitements anticancéreux sur la qualité de vie.

L'éribuline s'administre par voie intraveineuse. Son administration implique le déplacement des patientes et de leurs aidants à la clinique d'hémo-oncologie. Cela a également des conséquences sur le système de santé car son usage augmente l'utilisation des ressources humaines et hospitalières.

En tenant compte des orientations émergeant des réflexions sur les médicaments anticancéreux (INESSS 2012), l'INESSS considère que l'éribuline est un médicament à caractère prometteur. En effet, elle offre un bénéfice clinique important sur la survie globale et elle a le potentiel d'améliorer le traitement de cette maladie comparativement aux options actuellement offertes.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente un impact budgétaire pour le remboursement de l'éribuline pour le traitement des femmes atteintes d'un cancer du sein localement récurrent ou métastatique ayant déjà reçu au moins deux traitements de chimiothérapie pour le traitement de la maladie localement récurrente ou métastatique. L'analyse est basée sur des données épidémiologiques de la maladie ainsi que sur des hypothèses découlant des données de l'étude de Cortes et d'autres sources de données pertinentes. Le fabricant estime que des parts de marché de ■■■ %, ■■■ % et ■■■ % par année seraient détenues par l'éribuline au cours des trois premières années suivant l'inscription du produit. Ces parts proviendraient du transfert vers l'éribuline des patientes recevant actuellement les traitements comparateurs pour cette intention de traitement.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont 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).

Il a été supposé que la durée moyenne de traitement par patiente serait de ■ cycles de 21 jours avec l'éribuline.

Impact budgétaire net de l'inscription d'Halaven^{MC} à la *Liste de médicaments – Établissements* pour le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein localement récurrent ou métastatique qui ont déjà reçu au moins deux traitements de chimiothérapie pour le traitement de la maladie localement récurrente ou métastatique

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^a	Établissements	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Analyse de sensibilité	Pour trois ans, scénario le plus faible			■ \$
		Pour trois ans, scénario le plus élevé			■ \$
INESSS ^b	Établissements	2 240 902 \$	2 614 386 \$	2 987 870 \$	7 843 159 \$

a Les estimations sont celles du fabricant ■.

b Les estimations sont celles de l'INESSS ■.

La majorité des hypothèses émises par le fabricant sont jugées réalistes. Toutefois, dans le scénario de l'INESSS, des parts de marchés détenues par l'éribuline supérieures sont retenues. Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 7,8 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements pour les trois premières années suivant l'inscription de l'éribuline à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments – Établissements*.

RECOMMANDATIONS EN LIEN AVEC LES ORIENTATIONS SUR LES MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX

La recommandation de l'INESSS s'appuie principalement sur les éléments suivants :

- La valeur thérapeutique de l'éribuline est reconnue. Cela est principalement basé sur les données d'efficacité qui démontrent que l'éribuline entraîne un gain de survie globale de 2,5 mois chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique, qui ont reçu entre deux et cinq traitements de chimiothérapie antérieurs, incluant une anthracycline et une taxane. Ce gain est jugé significatif, considérant qu'il s'agit d'un traitement de troisième intention ou plus.
- Les bénéfices sont jugés majeurs pour les personnes atteintes de cette condition.
- Quoique les effets indésirables soient fréquents et potentiellement graves, ceux-ci sont pris en charge afin d'en réduire la gravité.
- Absence de données de qualité de vie publiées.
- L'éribuline s'administre par voie intraveineuse et ainsi entraîne des déplacements pour les patientes et accroît l'utilisation des cliniques d'hémo-oncologie.
- Le coût du traitement avec l'éribuline, pour une personne avec une surface corporelle de 1,45 m², est de ■ \$ pour un cycle de 21 jours. Ce coût est supérieur à ceux des principales thérapies utilisées à cette intention de traitement (vinorelbine, gemcitabine, capécitabine).
- Le rapport entre le coût et l'efficacité de l'éribuline comparativement aux traitements choisis par les investigateurs se situe au-dessus des valeurs jugées normalement acceptables, d'autant plus si on considère l'incertitude sur la survie globale et les valeurs d'utilité. Seule une réduction du coût de traitement global permettrait de ramener le ratio coût-utilité à une valeur acceptable. Cet élément est nécessaire pour permettre de formuler une recommandation favorable à l'inscription de l'éribuline.

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

- À défaut d'une réduction conséquente du prix du produit, l'inscription de l'éribuline entraînerait des dépenses supplémentaires sur le budget en médicaments des établissements de santé d'environ 7,8 M\$.
- Le bénéfice clinique important sur la survie globale et le potentiel d'améliorer le traitement de cette maladie sont des éléments qui font de l'éribuline un médicament à caractère jugé prometteur.

En conséquence, Halaven^{MC} ne satisfait pas à l'ensemble des critères prévus à la loi pour l'inscription sur la *Liste de médicaments - Établissements* pour le traitement du cancer du sein métastatique. Cependant, en tenant compte des orientations émergeant des travaux sur les médicaments anticancéreux, l'INESSS considère qu'il s'agit d'un médicament à caractère prometteur.

L'INESSS recommande d'ajouter Halaven^{MC} sur la *Liste de médicaments – Établissements* pour cette indication conditionnellement à ce qu'une entente de partage de risque financier visant à réduire le coût de traitement afin d'atteindre un ratio coût-utilité acceptable à la lumière des éléments délibératifs mentionnés soit conclue. Cette mesure permettrait un accès qui est conforme aux valeurs d'équité (prise en charge des patients vulnérables), de justice (utilisation efficiente des ressources), ainsi que de transparence, de rigueur et d'excellence. Dans cette éventualité, l'indication reconnue serait la suivante :

- ◆ en monothérapie, pour le traitement de troisième intention ou plus du cancer du sein métastatique chez les personnes :
 - présentant un statut de performance selon l'ECOG de 0 à 2;
 - ayant progressé malgré l'administration d'une anthracycline et d'une taxane administrées dans le contexte adjuvant ou métastatique, à moins d'une contre-indication à l'un de ces agents;

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de la progression de la maladie. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer de 0 à 2.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et coll.** Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011; 377(9769): 914-23.
- **Hutton J, Brown R, Borowitz M, Abrams K, Rothman M, Shakespeare A.** A new decision model for cost-utility comparisons of chemotherapy in recurrent metastatic breast cancer. *Pharmacoeconomics* 1996; 9 Suppl 2:8-22.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.** Accessibilité à des médicaments anticancéreux à caractère jugé prometteur : État des lieux et bilan du projet pilote. Septembre 2012. <http://www.inesss.qc.ca/>
- **Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J.** Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2006; 95:683-90.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont 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).

- **Takeda AL, Jones J, Loveman E, Tan SA, Clegg AJ.** The clinical effectiveness and cost-effectiveness of gemcitabine for metastatic breast cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2007; 11(19).
- **Vahdat L, Cortes J, Twelves C, et coll.** Impact of eribulin on overall survival in patients with metastatic breast cancer with visceral disease. 2011 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 2011; 29 (Suppl 27): Abstract 239.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont 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).