

## **SUTENT<sup>MC</sup> – Tumeurs neuroendocrines du pancréas**

**NOVEMBRE 2012**

**Marque de commerce :** Sutent

**Dénomination commune :** Sunitinib (malate de)

**Fabricant :** Pfizer

**Forme :** Capsule

**Teneurs :** 12,5 mg, 25 mg et 50 mg

### **Ajout d'une indication reconnue – 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 sunitinib est un inhibiteur sélectif de la phosphorylation de multiples récepteurs tyrosine kinase (PDGFR, VEGF, KIT) qui s'administre par voie orale. Cette inhibition se traduit par une diminution de la prolifération des cellules tumorales et de la dissémination métastatique. Le sunitinib est indiqué « pour le traitement des tumeurs neuroendocrines pancréatiques bien différenciées, non résécables et évolutives, à un stade avancé ou métastatique ». Actuellement, une chimiothérapie à visée palliative peut être offerte à ce stade de la maladie : la streptozocine (Zanosar<sup>MC</sup>) administrée en association avec la doxorubicine ou le fluoro-uracile. La streptozocine peut uniquement être obtenue grâce au Programme d'accès spécial de Santé Canada et son accès est très limité. Les analogues de la somatostatine tels l'octréotide (Sandostatine LAR<sup>MC</sup>) sont régulièrement administrés pour réduire l'hypersécrétion des tumeurs fonctionnelles et pour leur potentiel effet antiprolifératif. L'évérolimus (Afinitor<sup>MC</sup>), aussi indiqué pour le traitement des tumeurs neuroendocrines du pancréas, fait l'objet d'une recommandation dans les travaux actuels. Présentement, le sunitinib est inscrit en médicament d'exception pour le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales et pour le traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique selon certaines conditions. Il s'agit de la première évaluation de Sutent<sup>MC</sup> par l'INESSS pour le traitement des tumeurs neuroendocrines pancréatiques. Comme la demande d'évaluation satisfait aux critères d'évaluation prioritaire pour motif thérapeutique, l'INESSS a procédé à celle-ci dans les meilleurs délais.

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).

## VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, une étude de phase III (Raymond 2011), une étude de phase II (Kulke 2008) et des données supplémentaires sous la forme de trois abrégés de publication (Raymond ASCO 2011, Valle 2010, Valle 2011) sont celles retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude de Raymond est un essai à répartition aléatoire, multicentrique, réalisé à double insu qui compare le sunitinib à un placebo, tous deux en association avec les meilleurs soins de soutien, chez 171 patients atteints de tumeurs neuroendocrines pancréatiques bien différenciées à un stade avancé de la maladie avec un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 ou 1. La répartition aléatoire a été effectuée selon un ratio 1:1. Les sujets pouvaient recevoir un analogue de la somatostatine au cours de l'étude. L'objectif principal était d'évaluer la survie médiane sans progression. Les analyses d'efficacité ont été réalisées selon le principe de l'intention de traiter et les analyses de toxicité ont inclus les patients ayant reçu au moins une dose de traitement. Au moment de la progression de la maladie, les patients du groupe placebo avaient la possibilité de recevoir le sunitinib (*crossover*). L'analyse finale était prévue lorsque le critère d'évaluation principal était atteint chez 260 patients, avec une analyse intérimaire prévue après 130 événements. Au moment de cette analyse intérimaire, un comité de suivi indépendant a constaté plus de décès et de progression de la maladie sous placebo, ce qui a mené à la fin prématurée de l'étude. À ce moment, le sunitinib a été offert aux patients du groupe placebo, qu'ils aient eu une progression de la maladie ou non. Après un suivi médian de dix mois, les principaux résultats sont les suivants.

### Principaux résultats de l'étude de Raymond (2011)

Paramètre d'évaluation de l'efficacité	Sunitinib (n = 86)	Placebo (n = 85)	RRI (IC95 %) <sup>a</sup> ou valeur p
Survie médiane sans progression	11,4 mois	5,5 mois	0,42 (0,26 à 0,66) p < 0,001
Survie sans progression à 6 mois	71,3 %	43,2 %	n.d.
Survie médiane globale	non atteinte	non atteinte	0,41 (0,19 à 0,89) p = 0,02
Survie globale à 6 mois	92,6 %	85,2 %	n.d.
Réponse tumorale objective <sup>b</sup>	9,3 %	0 %	p = 0,007
Délai médian avant la réponse	3,1 mois	n.d.	n.d.

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

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

n.d. Non disponible

Les résultats de l'analyse intérimaire démontrent que le sunitinib prolonge la survie médiane sans progression de 5,9 mois comparativement au placebo. Des analyses exploratoires planifiées *a priori* ont été réalisées afin de déterminer l'influence des caractéristiques de base des patients ou des tumeurs sur l'efficacité du traitement sans qu'il y ait eu une correction pour tests multiples. Les résultats montrent que le bénéfice se maintient ou tend à se maintenir quelles que soient les caractéristiques de base. L'usage d'un analogue de la somatostatine

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).

avant ou en cours d'étude n'a pas eu d'effet sur la survie sans progression observée avec le sunitinib (Valle 2010). Les objectifs d'évaluation secondaires, soit la survie globale et le pourcentage de patients ayant une réponse objective, sont également en faveur du sunitinib. La qualité de vie a été déterminée avec un instrument validé, le *Quality-of-life questionnaire* (QLQ-30) de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (OERTC). Les résultats montrent que la qualité de vie des patients recevant le sunitinib est semblable à celle des patients qui ont reçu le placebo quant à la santé globale, aux facultés cognitives, à l'état émotionnel, aux capacités physiques, fonctionnelles et sociales ainsi qu'aux symptômes. Seul le résultat concernant la diarrhée est en défaveur du sunitinib.

Au regard de l'innocuité, le sunitinib entraîne de nombreux effets indésirables. Ceux de grade 3 ou 4 les plus fréquents sont les neutropénies (12 %) et l'hypertension (10 %). Le pourcentage de sujets ayant cessé le traitement en raison des effets indésirables est de 17 % dans le groupe recevant le sunitinib et de 8 % dans celui recevant le placebo. De l'avis des experts, l'absence de différence quant à la qualité de vie entre le sunitinib et le placebo peut être une indication que les effets indésirables du sunitinib sont probablement acceptables.

Cette étude est de bonne qualité méthodologique :

- Elle inclut un nombre suffisant de sujets considérant qu'il s'agit d'un cancer rare.
- La répartition aléatoire est adéquate et le double-insu est respecté.
- Les caractéristiques de base des sujets sont détaillées. Les sujets de l'étude sont en majorité européens et rien ne porte à croire que les patients québécois répondraient différemment au traitement.
- Les caractéristiques des sujets des deux groupes diffèrent pour certaines variables potentiellement confondantes : l'indice selon l'ECOG, le délai depuis le diagnostic, le nombre de sites de la maladie, le nombre de chimiothérapies reçues antérieurement et la présence de métastases extra-hépatiques. Ces différences pourraient avoir avantagé les résultats en faveur du sunitinib. Il aurait été pertinent de procéder à un ajustement statistique sur les caractéristiques qui ont une influence clinique.
- Les sujets de l'étude pouvaient recevoir un analogue de la somatostatine. Toutefois, les résultats d'une analyse de sous-groupes indiquent que l'utilisation d'analogues de la somatostatine avant ou en cours d'étude n'a pas eu d'effet sur l'amélioration de la survie sans progression observée avec le sunitinib (Valle 2010).
- Le placebo est un traitement comparateur acceptable car il n'existait pas de traitement standard reconnu et sécuritaire au moment où l'étude a commencé.
- La survie sans progression est le paramètre d'évaluation principal recommandé pour évaluer l'efficacité d'un traitement pour les tumeurs neuroendocrines à un stade avancé car la longue survie après progression possible rend difficile la mesure de la survie globale (Kulke 2011). Cependant, la corrélation entre la survie sans progression et la survie globale n'est pas connue.
- En général, l'arrêt prématuré d'un essai clinique tend à entraîner une surestimation du bénéfice éventuel du médicament à l'étude (Bassler 2010). Les membres sont d'avis que les bénéfices observés sur la survie sans progression sont d'une ampleur suffisamment importante pour contrebalancer cette limite méthodologique.

Une mise à jour de l'étude principale a été présentée au congrès annuel de l'American Society of Clinical Oncology en 2011 (Raymond ASCO 2011). D'une part, elle inclut les résultats sur la survie médiane globale en date de juin 2010 : la survie médiane globale du groupe sunitinib est

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).

de 30,5 mois et celle du groupe placebo est de 24,4 mois, pour un rapport des risques instantanés (RRI, *hazard ratio*) de 0,74 (IC95 % : 0,47 à 1,17;  $p = 0,1926$ ). En raison de la possibilité pour les patients du groupe placebo de recevoir le sunitinib à la progression de la maladie (38/85, 45 %) ou lors de l'arrêt prématuré de l'étude (21/85, 25 %), la prolongation de la survie globale avec le sunitinib de 6,1 mois peut être sous-estimée et n'atteint pas la différence statistiquement significative. D'autre part, cette mise à jour inclut les résultats sur la survie médiane sans progression, évaluée à l'insu par un comité d'évaluation indépendant. La survie médiane sans progression est de 12,6 mois avec le sunitinib et de 5,8 mois avec le placebo, pour un RRI de 0,32 (IC95 % : 0,18 à 0,55;  $p = 0,000015$ ). Ces résultats confirment ceux obtenus par les investigateurs de l'étude.

Une analyse des résultats de survie globale de l'étude principale, ajustée pour le *crossover* des patients sous placebo qui ont bénéficié du sunitinib à la progression ou à la fin de l'étude, a été présentée au congrès de l'European Cancer Organisation et de l'European Society of Medical Oncology de 2011 (Valle 2011). Les résultats des trois méthodes utilisées sont les suivants :

- Selon la censure des données des patients du groupe placebo au moment du *crossover*, la survie médiane globale dans le groupe sunitinib a été estimée à 30,5 mois et celle dans le groupe placebo à 16,3 mois, pour un RRI de 0,42 (IC95 % : 0,23 à 0,75;  $p = 0,0029$ ).
- Selon l'analyse avec un modèle de Cox dans lequel le patient qui a bénéficié du *crossover* est considéré dans le groupe placebo avant le *crossover* et dans le groupe sunitinib après le *crossover*, le RRI est de 0,47 (IC95 % : 0,27 à 0,82;  $p = 0,0077$ ).
- Selon le modèle RPSFT (*rank-preserving structural failure time*), il est présumé que le traitement actif a prolongé la durée de la survie globale uniformément chez tous les patients. La survie globale des sujets du groupe placebo qui ont bénéficié du *crossover* est artificiellement réduite pour tenter de reproduire le cas où ils n'auraient pas reçu le traitement. L'estimation de la survie médiane globale dans le groupe placebo devient alors de 17,5 mois. Elle est comparée à la survie médiane globale dans le groupe sunitinib estimée à 30,5 mois, pour un RRI de 0,50 (IC95 % : 0,35 à 0,95;  $p = 0,0035$ ).

Les résultats de ces analyses statistiques exploratoires sont incertains. Il s'agit d'estimations et en plus, celles-ci sont associées à de larges intervalles de confiance.

L'étude de Kulke (2008) est une étude multicentrique de phase II menée en mode ouvert visant à évaluer l'efficacité du sunitinib chez des patients atteints d'une tumeur neuroendocrine carcinoïde ( $n = 41$ ) ou pancréatique ( $n = 66$ ). L'objectif principal est d'évaluer le pourcentage de patients ayant une réponse objective, alors que les objectifs secondaires concernent le délai avant la réponse, le délai avant progression, la toxicité et la survie globale. La dose de sunitinib était de 50 mg par jour pour quatre semaines, suivies de deux semaines de repos, pour un cycle d'une durée totale de six semaines. Spécifiquement dans la cohorte de patients atteints de tumeurs neuroendocrines pancréatiques, après un suivi médian de 12,5 mois, le pourcentage de patients ayant une réponse objective est de 16,7 % et le pourcentage de patients avec une maladie stable est de 68,2 %. Le délai médian avant progression est de 7,7 mois et la survie globale à un an est de 81,1 %. Les résultats de cette étude concordent avec ceux de l'étude principale.

Puisqu'aucune donnée comparative entre le sunitinib et l'évérolimus provenant d'une étude à répartition aléatoire et contrôlée n'est disponible, les résultats obtenus pour le sunitinib dans l'étude de Raymond (2011) et ceux obtenus pour l'évérolimus dans l'étude de Yao (2011) sont mis en parallèle. À noter que les populations diffèrent quelque peu, notamment au regard de

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).

l'indice fonctionnel des patients et du stade d'évolution de la maladie. La comparaison indirecte des résultats observés avec l'évérolimus et le sunitinib laisse supposer une efficacité semblable des deux produits sur la survie médiane sans progression et sur la survie médiane globale des personnes atteintes de tumeurs neuroendocrines pancréatiques. Quant au profil d'effets indésirables du sunitinib, il apparaît moins favorable que celui de l'évérolimus. L'asthénie, les troubles gastro-intestinaux, l'hypertension artérielle et les érythrodysesthésies palmo-plantaire sont fréquemment rapportés lors du traitement avec le sunitinib tandis qu'avec l'évérolimus, les stomatites, les éruptions cutanées, l'anémie, les infections pulmonaires et l'hyperglycémie sont plus souvent observées.

**En conclusion**, les résultats démontrent que le sunitinib prolonge la survie médiane sans progression de près de 6 mois. Cependant, les résultats sur la survie globale ne démontrent pas de différence entre le sunitinib et le placebo. Comme ces résultats sont difficiles à interpréter en raison de la proportion élevée de patients du groupe placebo qui ont reçu le sunitinib après la progression de la maladie, la survie sans progression a été appréciée en prenant en considération les éléments suivants : le niveau de preuve élevé de l'étude et la bonne qualité méthodologique de celle-ci, l'ampleur du bénéfice jugée importante, la détermination de la progression validée par un comité indépendant et les données de qualité de vie qui suggèrent que le profil d'innocuité est acceptable. Comme pour d'autres cancers, la corrélation entre le gain de survie sans progression et le gain de survie globale aurait été souhaitable.

En conséquence, pour l'ensemble de ces considérations, les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que le sunitinib satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement des tumeurs neuroendocrines pancréatiques bien différenciées, non résecables et évolutives, à un stade avancé ou métastatique.

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

À la dose de 37,5 mg par jour, le coût pour 28 jours de traitement avec le sunitinib est de 5 305 \$. Ce coût est légèrement supérieur à celui de l'évérolimus (5 208 \$), mais nettement supérieur à celui de l'octréotide (2 022 \$) et d'un cycle de chimiothérapie à visée palliative comprenant la streptozocine, la doxorubicine et le fluoro-uracile (203 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif d'estimer les ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels du sunitinib comparativement au placebo, tous deux administrés en association avec les meilleurs soins de soutien, pour le traitement des patients atteints de tumeurs neuroendocrines pancréatiques non résecables et évolutives, à un stade avancé ou métastatique. Cette analyse :

- se base sur un modèle de Markov qui simule l'évolution de la maladie selon trois états, soit : la survie sans progression de la maladie, la survie avec progression de la maladie ou le décès;
- porte sur un horizon temporel de 10 ans représentant un horizon à vie pour la majorité des patients;
- s'appuie sur les données d'efficacité de l'étude de Raymond (2011);
- inclut les valeurs d'utilité provenant d'une conversion des données de qualité de vie obtenues dans l'étude de Raymond (2011);

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).

- est réalisée selon la perspective d'un ministère de la santé dans laquelle sont considérés les coûts en médicaments, les coûts des visites médicales, des tests de laboratoire et des procédures diagnostiques, les coûts du traitement des effets indésirables jugés significatifs ainsi que les coûts des 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 du sunitinib comparativement aux meilleurs soins de soutien pour le traitement de tumeurs neuroendocrines pancréatiques non résécables et évolutives, à un stade avancé ou métastatique**

<b>Fabricant</b>			
	<b>Année de vie différentielle moyenne par patient</b>	<b>QALY différentiel moyen par patient</b>	<b>Coût différentiel total moyen par patient</b>
Sunitinib	1,18	0,7	55 806 \$ <sup>a</sup>
Ratio coût-efficacité différentiel	47 262 \$/année de vie gagnée		
Ratio coût-utilité différentiel	79 765 \$/QALY gagné		
<b>Analyses de sensibilité</b>			
Univariées	Entre 63 439 \$/QALY gagné et 100 545 \$/QALY gagné		
Probabilistes	La probabilité est de 4 % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et de 57 % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.		
<b>INESSS</b>			
Ratio coût-efficacité différentiel	De 67 995 \$/année de vie gagnée <sup>b</sup> à 85 219 \$/année de vie gagnée <sup>c</sup>		
Ratio coût-utilité différentiel	De 114 905 \$/QALY gagné <sup>b</sup> à 144 296 \$/QALY gagné <sup>c</sup>		
<b>Analyses de sensibilité</b>			
Univariées	Entre 89 675 \$/QALY gagné et 176 470 \$/QALY gagné		
Probabilistes	La probabilité est de 0 % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et de 13 % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.		

- a Coûts additionnels moyens par patient engendrés par le sunitinib sur un horizon temporel de 10 ans selon les coûts considérés dans la perspective d'un ministère de la santé
- b Basé sur une hypothèse d'un gain de 12 mois en survie globale
- c Basé sur une hypothèse d'un gain de 9 mois en survie globale

L'INESSS s'est interrogé sur certains éléments clés du modèle pharmacoéconomique susceptibles d'affecter l'estimation des ratios et la validité ou l'interprétation des résultats, notamment :

- les données de survie globale générées par le modèle;
- les données d'utilité après la progression de la maladie;
- la prise en compte des coûts liés aux traitements subséquents.

Premièrement, le gain de survie globale généré par le modèle (moyenne de ■■■ mois) est supérieur au gain publié dans l'étude de Raymond (ASCO 2011) (médiane de 6,1 mois et statistiquement non significatif). Le gain de survie globale généré par la modélisation a pu être surestimé. D'autres méthodes permettant d'ajuster pour le *crossover* arrivent à des valeurs différentes de gain en survie globale. L'INESSS a analysé quatre scénarios différents pour estimer le gain en survie globale modélisé dans le but de bien quantifier l'incertitude associée à ce paramètre :

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).

- Selon une analyse basée sur l'extrapolation des courbes de survie incluant la phase d'extension de l'étude de Raymond (2011), en intention de traiter, le gain de survie modélisé est de 9,1 mois.
- Selon une analyse basée sur la valeur du RRI obtenue par le modèle RPFST dans l'étude de Valle (2011), le gain de survie modélisé est de 11,6 mois.
- Selon une analyse basée sur l'extrapolation des courbes de survie de l'étude de Raymond (2011), en intention de traiter, le gain de survie modélisé est de ■■■ mois. Il s'agit du gain modélisé dans le scénario de référence soumis par le fabricant.
- Selon une analyse basée sur les résultats obtenus par la méthode de la censure des données des patients du groupe placebo au moment du *crossover*, la survie médiane globale dans le groupe sunitinib a été estimée à 14,2 mois (Valle 2011).

Il en ressort que le gain de survie globale varie de 6,1 mois à 14,2 mois, avec de larges intervalles de confiance. La durée réelle moyenne du gain en survie globale possible avec le sunitinib est donc entachée d'une part d'incertitude. Il a été jugé adéquat de retenir les scénarios dans lesquels le différentiel du gain en survie globale estimé est compris entre 9 mois et 12 mois. En prenant en considération ces résultats, le ratio de base se trouve affecté à la hausse et pourrait l'être davantage si les bénéfices réels sur la survie globale avec le sunitinib s'avéraient inférieurs.

Deuxièmement, il a été supposé que les valeurs d'utilité retenues pour la période après la progression de la maladie sont équivalentes à celles de la dernière mesure de l'utilité faite avant la progression. Toutefois, la condition des patients se détériorant généralement avec l'évolution de la maladie à la suite de la progression, la valeur d'utilité retenue dans la modélisation après la progression de la maladie (■■■ % de l'utilité optimale) pourrait être surestimée. L'estimation du ratio coût-utilité différentiel est donc limitée par l'incertitude entourant la valeur de l'utilité pour ce stade de la maladie. La valeur réelle du ratio coût-utilité différentiel pourrait s'avérer plus élevée.

Troisièmement, le scénario de base du fabricant ne tient pas compte de la proportion des patients recevant des traitements subséquents, ni des coûts qui y sont liés. Selon les experts consultés par l'INESSS, si le sunitinib était ajouté aux listes de médicaments pour cette indication, il constituerait un des premiers choix de traitement. Ils estiment aussi que près de 40 % des patients traités par le sunitinib recevraient ultérieurement de la chimiothérapie à la suite de la progression de la maladie. En considérant les coûts induits par les traitements subséquents, le ratio coût-utilité différentiel de base se trouve affecté à la hausse.

**En conclusion**, selon le scénario retenu par l'INESSS, le ratio coût-utilité varie de 114 905 \$/QALY gagné à 144 296 \$/QALY gagné selon le différentiel de survie considéré. 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, le sunitinib ne représente pas une option de traitement efficiente et l'INESSS est d'avis que, pour cette indication, il ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

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).

## **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 du sunitinib 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 des tumeurs neuroendocrines pancréatiques par le sunitinib entraîne des conséquences qui ne peuvent être entièrement traduites par ces critères.

Le sunitinib représente une avancée significative dans le traitement des tumeurs neuroendocrines pancréatiques à un stade avancé ou métastatique. Les traitements anticancéreux utilisés pour le traitement de ces tumeurs ont une toxicité importante qui freine leur usage en pratique, limitant l'espérance de vie des personnes atteintes. Lorsque ces traitements sont utilisés, leur toxicité interfère de façon significative avec les traitements de soins palliatifs en fin de vie. Le sunitinib entraîne de nombreux effets indésirables, mais ceux-ci sont jugés acceptables étant donné que les patients qui en reçoivent ont une qualité de vie semblable à ceux qui reçoivent un placebo. Ce produit, avec son profil d'effets indésirables distinct de celui de l'évérolimus, devient une nouvelle option thérapeutique.

Il s'agit d'une thérapie palliative qui permet de modifier le cours naturel de cette maladie rare. En effet, le gain de survie médiane sans progression de près de 6 mois et le gain estimé de 9 mois à 12 mois de survie médiane globale sont importants dans le cas d'une maladie pour laquelle il existe peu de thérapies. Les thérapies ayant pour but d'accroître la survie en fin de vie sont valorisées dans différentes juridictions dont le Québec. De plus, le sunitinib permet de préserver un état de santé acceptable, un élément jugé important dans une approche de soins palliatifs où la préservation de l'état fonctionnel ou de la qualité de vie constituent les pivots de la démarche clinique.

Le sunitinib s'administre par voie orale contrairement aux traitements de chimiothérapie actuellement offerts. Par conséquent, son usage permettrait de réduire le temps consacré aux déplacements et passé dans une clinique d'hémo-oncologie, deux éléments qui ont des répercussions pour les patients et leurs aidants. En outre, l'administration par voie orale entraîne également des avantages pour le système de santé, car elle permet une utilisation réduite des ressources humaines et hospitalières comparativement à l'administration des chimiothérapies intraveineuses.

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

### **Analyse d'impact budgétaire**

Le fabricant présente un impact budgétaire pour le remboursement du sunitinib pour le traitement des tumeurs neuroendocrines pancréatiques non résécables et évolutives, à un stade avancé ou métastatique. L'analyse est basée sur des données épidémiologiques de la

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).



maladie ainsi que sur des hypothèses découlant des données des études cliniques, de l'opinion d'experts ainsi que d'autres sources de données pertinentes. Le fabricant estime que des parts de marché de ■■■ % seraient détenues par le sunitinib au cours de chacune des trois premières années suivant l'inscription du produit. Ces parts proviendraient des cas incidents annuels de tumeurs neuroendocrines du pancréas et des patients recevant actuellement les meilleurs soins de soutien. Il a été supposé que la durée moyenne de traitement par patient serait de ■■■ semaines pour le sunitinib.

**Impact budgétaire net de l'ajout d'une indication reconnue à Sutent<sup>MC</sup> à la Liste de médicaments pour le traitement des tumeurs neuroendocrines pancréatiques non résecables et évolutives, à un stade avancé ou métastatique**

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant <sup>a</sup>	RAMQ	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$
	Analyse de sensibilité	Pour trois ans, scénario le plus élevé			■■■ \$
		Pour trois ans, scénario le plus faible			■■■ \$
INESSS <sup>b</sup>	RAMQ	824 022 \$	824 022 \$	824 022 \$	2 472 067 \$

a Estimations excluant la marge bénéficiaire du grossiste et le coût des services professionnels du pharmacien  
b Estimations tenant compte de la marge bénéficiaire du grossiste et du coût moyen des services professionnels du pharmacien de 8,20 \$

La majorité des hypothèses émises par le fabricant sont jugées réalistes. Toutefois, le nombre de patients admissibles au traitement et les parts de marchés attendues pour le sunitinib diffèrent des estimations du fabricant lorsque l'ajout ou non de l'évérolimus aux listes de médicaments est considéré. Ainsi, l'INESSS estime qu'il y aurait actuellement 37 patients au Québec atteints de tumeurs neuroendocrines pancréatiques non résecables et évolutives, à un stade avancé ou métastatique admissibles à un traitement. De ceux-ci, il est estimé que près de 30 % recevraient le sunitinib.

Selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 2,5 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ pour les trois premières années suivant l'ajout d'une indication au sunitinib à la section des médicaments d'exception. Toutefois, l'INESSS a pris en considération que le sunitinib est actuellement remboursé pour cette indication pour certaines personnes dans le cadre de la mesure du patient d'exception du régime général. Par conséquent, l'impact budgétaire net pour la RAMQ de l'ajout du sunitinib à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments pourrait s'avérer moins important que les sommes ci-dessus estimées. L'impact sur le budget des établissements de santé de l'ajout du sunitinib aux listes de médicaments serait faible, en raison des coûts peu élevés des chimiothérapies utilisées à ce stade de la maladie.

**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 du sunitinib est reconnue principalement sur la base d'un important gain de survie sans progression avec peu d'incertitude clinique, et ce, avec une préservation de la qualité de vie.
- Les bénéfices sont jugés majeurs pour les personnes atteintes d'une tumeur neuroendocrine pancréatique non résecable et évolutive, à un stade avancé ou métastatique.

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).

- Les options de traitement sont des chimiothérapies à visée palliative dont la toxicité freine l'usage. Le sunitinib entraîne plusieurs effets indésirables, mais sa toxicité ne semble pas affecter la qualité de vie.
- Le sunitinib s'administre par voie orale et ainsi entraîne des avantages pour le système de santé, car il permet une utilisation réduite des ressources humaines et hospitalières comparativement à l'administration des chimiothérapies.
- À la dose de 37,5 mg par jour, le coût pour 28 jours de traitement avec le sunitinib est de 5 305 \$. Ce coût est légèrement supérieur à celui de l'évérolimus (5 208 \$), mais nettement supérieur à celui de l'octréotide (2 022 \$) et à celui d'un cycle de chimiothérapie à visée palliative comprenant la streptozocine, la doxorubicine et le fluorouracile (203 \$).
- Cependant, le ratio coût-utilité différentiel du sunitinib en comparaison avec les meilleurs soins de soutien à ce stade de la maladie varie de 114 905 \$/QALY gagné à 144 296 \$/QALY gagné, ce qui 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 ajouter une indication reconnue à ce médicament.
- À défaut d'une réduction conséquente du prix du produit, l'ajout d'une indication reconnue au sunitinib entraînerait des dépenses supplémentaires de 2,5 M\$ pour le système de santé.
- Le bénéfice clinique important sur la survie sans progression et le potentiel élevé d'améliorer le traitement de cette maladie ainsi que l'efficacité du système de santé sont des éléments qui font du sunitinib un médicament à caractère jugé prometteur.

En conséquence, Sutent<sup>MC</sup> ne satisfait pas à l'ensemble des critères prévus à la loi pour l'ajout d'une indication reconnue, soit pour le traitement des tumeurs neuroendocrines pancréatiques. 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 cette indication à Sutent<sup>MC</sup> 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 :

- ◆ pour le traitement des tumeurs neuroendocrines pancréatiques bien différenciées, non résécables et évolutives, à un stade avancé ou métastatique chez les personnes présentant un statut de performance selon l'ECOG 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. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer à 0 ou 1. Les autorisations subséquentes sont pour des durées de 6 mois.

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).

Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale quotidienne de 37,5 mg.

Il est à noter que le sunitinib n'est pas autorisé en association avec l'évérolimus, ni à la suite d'un échec avec l'évérolimus si ce dernier a été administré pour le traitement de cette condition.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bassler D, Briel M, Montori VM, et coll.** Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment affects. Systematic review and meta-regression analysis. JAMA 2010; 303(12): 1180-7.
- **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/>
- **Kulke MH, Lenz HJ, Meropol NJ, et coll.** Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. J Clin Oncol 2008; 26(20): 3403-10.
- **Kulke MH, Siu LL, Tepper JE, et coll.** Future directions in the treatment of neuroendocrine tumors: Consensus report of the National Cancer Institute neuroendocrine tumor clinical trials planning meeting. J Clin Oncol 2011; 29: 934-43.
- **Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et coll.** Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med 2011; 364(6):501-13.
- **Raymond E, Niccoli P, Raoul J, et coll.** Updated overall survival and progression-free survival by blinded independent central review of sunitinib versus placebo for patients with advanced unresectable pancreatic neuroendocrine tumors. 2011 ASCO Annual meeting. J Clin Oncol 2011; 29 (Suppl): Abstract 4008.
- **Valle J, Faivre S, Raoul J, et coll.** Phase III trial of sunitinib versus placebo for treatment of pancreatic neuroendocrine tumors: impact of somatostatin analogue treatment on progression-free survival. 2010 ESMO Annual meeting. Annals of Oncology 2010; 21(suppl 8): Abstract 846P.
- **Valle J, Niccoli P, Raoul JL, et coll.** Updated overall survival from a phase III study of sunitinib vs. placebo with advanced, unresectable pancreatic neuroendocrine tumor. 2011 ECCO-ESMO Abstract 6569.
- **Yao JC, Shah MH, Ito T et coll.** Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med 2011; 364(6):514-23.

*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).