

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

**NOVEMBRE 2012**

**Marque de commerce :** Afinitor

**Dénomination commune :** Évérolimus

**Fabricant :** Novartis

**Forme :** Comprimé

**Teneurs :** 2,5 mg, 5 mg et 10 mg

### **Ajout d'une indication reconnue – Médicament d'exception, conditionnel à une entente de partage de risque financier (10 mg)**

#### **Avis de refus (2,5 mg et 5 mg)**

---

*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**

L'évérolimus est un inhibiteur de la mTOR (cible mammalienne de la rapamycine). Il cible spécifiquement un complexe de transduction du signal dans une voie dérégulée dans bon nombre de cancers chez l'humain, dont les tumeurs neuroendocrines du pancréas. L'évérolimus est indiqué « pour le traitement des tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNEP) bien ou modérément différenciées, non résécables, localement avancées ou métastatiques ayant évolué au cours des 12 derniers mois ». 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 fluorouracile. 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 (Sandostatin LAR<sup>MC</sup>) sont régulièrement administrés pour réduire l'hypersécrétion des tumeurs fonctionnelles et pour leur potentiel effet antiprolifératif. Le sunitinib (Sutent<sup>MC</sup>), aussi indiqué pour le traitement des tumeurs neuroendocrines du pancréas, fait l'objet d'une recommandation dans les travaux actuels. Présentement, l'évérolimus est inscrit en médicament d'exception pour le traitement de deuxième intention de l'adénocarcinome rénal métastatique, selon certaines conditions. Il s'agit de la première évaluation d'Afinitor<sup>MC</sup> par l'INESSS pour cette indication. 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, l'étude de Yao (2011), complétée par des données supplémentaires sous la forme d'un abrégé de publication (Lombard-Bohas 2011), est celle retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude de Yao (RADIANT-3) est un essai de phase III, à répartition aléatoire, multicentrique, réalisé à double insu qui compare l'évérolimus (10 mg par jour) à un placebo, tous deux administrés en association avec les meilleurs soins de soutien. Elle a été réalisée chez 410 adultes atteints de tumeurs neuroendocrines pancréatiques bien ou modérément différenciées, non résécables et évolutives, à un stade avancé ou métastatique et qui présentent un indice fonctionnel selon l'échelle de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) de 0 à 2. La répartition aléatoire a été effectuée selon un ratio 1:1 et par stratification selon l'administration d'une chimiothérapie antérieure et l'état fonctionnel des patients. Les sujets pouvaient recevoir un analogue de la somatostatine au cours de l'étude. En présence d'effets indésirables significatifs liés au traitement, l'administration de l'évérolimus pouvait être interrompue temporairement ou la dose pouvait être ajustée selon un algorithme prédéterminé (réduction initiale à 5 mg par jour, puis à 5 mg tous les deux jours). Au moment de la progression de la maladie, les patients du groupe placebo avaient la possibilité de recevoir l'évérolimus (*crossover*). L'objectif principal était d'évaluer la survie médiane sans progression. Celle-ci a été évaluée par les investigateurs et par un comité central indépendant. 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. Après un suivi médian de 17 mois, les principaux résultats sont présentés au tableau suivant.

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).

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

	Évérolimus (n = 207)	Placebo (n = 203)	RRI (IC95 %) <sup>a</sup> ou valeur p
<b>Paramètre d'évaluation de l'efficacité</b>			
Survie médiane sans progression	11,0 mois	4,6 mois	0,35 (0,27 à 0,45) p < 0,001
Survie médiane sans progression <sup>b</sup>	11,4 mois	5,4 mois	0,34 (0,26 à 0,44) p < 0,001
Proportion de patients en vie et sans progression estimée à 18 mois	34 %	9 %	n.d.
Réponse tumorale objective <sup>c</sup>	5 %	2 %	n.d.
Réduction de la taille tumorale <sup>d</sup>	64%	21%	n.d.
Survie médiane globale	non atteinte	non atteinte	1,05 (0,71 à 1,55) p = 0,59
Arrêt de traitement lié à la progression de la maladie <sup>d</sup>	44 %	80 %	n.d.
<b>Paramètre d'évaluation de l'innocuité</b>			
Arrêt de traitement lié à des effets indésirables <sup>d</sup>	13 %	2 %	n.d.
Interruption temporaire du traitement ou réduction de la dose d'évérolimus <sup>d</sup>	59 %	28 %	n.d.

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

b Évaluations effectuées par le comité central indépendant

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

d Pourcentage de patients

n.d. Non disponible

Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Elle inclut un nombre suffisant de sujets, la répartition aléatoire est adéquate, le double insu est respecté et peu de sujets sont perdus durant le suivi. Les caractéristiques de base des patients sont détaillées et ceux-ci sont généralement bien répartis entre les groupes. Notons que 24 % d'entre eux sont porteurs de tumeurs fonctionnelles. Quelques différences entre les groupes sont observées, notamment au regard du délai depuis le diagnostic et du nombre de sites atteints, mais il est peu probable que celles-ci influencent les résultats. Le traitement comparateur choisi, le placebo, est adéquat car il n'existe pas de traitement standard reconnu pour cette indication.

Les résultats de l'étude démontrent que l'évérolimus prolonge la survie médiane sans progression de 6,4 mois comparativement au placebo. Ce gain est statistiquement et cliniquement significatif. Une révision des données de survie médiane sans progression menée par un comité central indépendant confirme également ces résultats. De plus, 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 patients. Notons que l'effet de l'usage d'un analogue de la somatostatine en cours d'étude sur la survie sans progression n'a pas été évalué; 40 % des patients dans les deux groupes en ont reçu. Les objectifs d'évaluation secondaires, dont le pourcentage de patients ayant une réponse objective et le pourcentage de patients ayant une réduction de la taille tumorale, sont également en

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).

faveur de l'évérolimus. Concernant le gain en survie globale, aucune conclusion ferme ne peut être tirée, puisque 73 % des patients recevant le placebo ont reçu l'évérolimus lors de la progression de leur maladie. Pour ce type de cancer, la corrélation entre la survie sans progression et la survie globale n'est pas bien établie.

En ce qui a trait à l'innocuité, les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents sont les stomatites, l'anémie, l'hyperglycémie et la thrombocytopénie. La prise en charge de ces effets indésirables permet d'en réduire la gravité. La posologie reconnue par Santé Canada est de 10 mg une fois par jour, mais pour une prise en charge des effets indésirables graves, une interruption du traitement ou une réduction de la dose est recommandée. Le cas échéant, il est mentionné de réduire la dose à 5 mg par jour et de procéder à une réduction subséquente de la dose à 5 mg tous les 2 jours ou à 2,5 mg par jour. Dans cet essai, notons qu'il n'y a pas d'information permettant d'apprécier le bénéfice chez les sujets ayant eu une interruption temporaire du traitement ou une réduction de la dose d'évérolimus. De plus, la dose de 2,5 mg par jour n'a pas été utilisée dans cette étude. Par ailleurs, aucune donnée sur la qualité de vie n'est rapportée.

Une mise à jour de l'étude de Yao a été présentée au congrès annuel de l'European Multidisciplinary Cancer Congress of Clinical Oncology en 2011 (Lombard-Bohas). L'abrégé présente des résultats après une période de suivi de 40 mois. Il en ressort que :

- la survie médiane globale n'est toujours pas atteinte dans le groupe recevant l'évérolimus tandis qu'elle est de 36,6 mois dans le groupe recevant le placebo, pour un rapport des risques instantanés (RRI, *hazard ratio*) de 0,89 (IC95 % : 0,64 à 1,23);
- la nature des effets indésirables et la proportion de ceux-ci sont semblables à celles observées au cours des 17 premiers mois de suivi.

Les données de cette analyse supplémentaire rassurent quant à l'innocuité de l'évérolimus. De plus, le bénéfice observé sur la survie médiane globale est prometteur, mais un suivi à plus long terme serait nécessaire pour le confirmer.

Puisqu'aucune donnée comparative entre l'évérolimus et le sunitinib provenant d'une étude à répartition aléatoire et contrôlée n'est disponible, les résultats obtenus pour l'évérolimus dans l'étude de Yao et ceux obtenus pour le sunitinib dans l'essai de Raymond (2011) sont mis en parallèle. À noter que les populations diffèrent quelque peu, notamment au regard de 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 de l'évérolimus, il apparaît favorable comparativement à celui du sunitinib. Les stomatites, les éruptions cutanées, l'anémie, les infections pulmonaires et l'hyperglycémie sont fréquemment rapportées lors du traitement avec l'évérolimus tandis qu'avec le sunitinib, les troubles gastro-intestinaux, l'hypertension artérielle et les érythrodysesthésies palmoplantaires sont plus souvent observés. Les risques de cytopénie chez les patients recevant l'évérolimus sont moindres que chez ceux recevant le sunitinib.

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).

**En conclusion**, les résultats démontrent que l'évérolimus prolonge la survie médiane sans progression de 6,4 mois chez les personnes atteintes de tumeurs neuroendocrines pancréatiques bien ou modérément différenciées, non résécables et évolutives, à un stade avancé ou métastatique. En ce qui a trait aux résultats sur la survie médiane globale, ils sont difficiles à interpréter en raison de la proportion élevée de patients du groupe placebo qui ont reçu l'évérolimus après la progression de la maladie. Ainsi, 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 le profil d'innocuité jugé 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 l'évérolimus satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement des tumeurs neuroendocrines pancréatiques bien ou modérément différenciées, non résécables et évolutives, à un stade avancé ou métastatique. Cependant, seules les teneurs de 5 mg et de 10 mg d'évérolimus sont jugées pertinentes, car elles concordent avec le régime posologique utilisé dans l'étude principale et permettent de faire les ajustements posologiques énoncés dans la monographie du produit pour la prise en charge des effets indésirables graves.

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

Que ce soit à la dose de 10 mg par jour, la posologie usuelle recommandée, ou à celle de 5 mg par jour, le coût pour 28 jours de traitement avec l'évérolimus est de 5 208 \$. Ce coût est inférieur à celui du sunitinib (5 305 \$), mais 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 \$).

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'évérolimus comparativement au placebo, tous deux administrés en association avec les meilleurs soins de soutien, pour le traitement des tumeurs neuroendocrines pancréatiques bien ou modérément différenciées, non résécables 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 et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 10 ans représentant un horizon à vie pour la majorité des patients;
- s'appuie principalement sur les données d'efficacité de l'étude de Yao;
- inclut les valeurs d'utilité provenant d'une conversion des données de qualité de vie obtenues dans l'abrégé présenté par Swinburn (2011);
- est réalisée selon les perspectives d'un ministère de la santé et sociétale dans lesquelles sont considérés les coûts indirects liés à la maladie si pertinents, les coûts en médicaments, les coûts des visites médicales, des tests de laboratoire et des procédures de diagnostic, 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.

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).

**Ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels de l'évérolimus comparativement aux meilleurs soins de soutien pour le traitement des tumeurs neuroendocrines pancréatiques bien ou modérément différenciées, 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>
Évérolimus	■	■	■ \$ <sup>a</sup>
Ratio coût-efficacité différentiel	■ \$/année de vie gagnée		
Ratio coût-utilité différentiel	■ \$/QALY gagné		
Analyses de sensibilité			
Univariées	Entre ■ \$/QALY gagné et ■ \$/QALY gagné		
Probabilistes	La probabilité est de ■ % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et de ■ % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.		
<b>INESSS</b>			
Ratio coût-efficacité différentiel	De 57 581 \$/année de vie gagnée <sup>b</sup> à 65 082 \$/année de vie gagnée <sup>c</sup>		
Ratio coût-utilité différentiel	De 119 796 \$/QALY gagné <sup>b</sup> à 136 035 \$/QALY gagné <sup>c</sup>		
Analyses de sensibilité			
Univariées	Entre 84 234 \$/QALY gagné et 99 052 \$/QALY gagné		
Probabilistes	La probabilité est de 0 % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et de 20 % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.		

- a Coûts additionnels moyens par patient engendrés par l'évérolimus 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

Dans le cas du traitement des tumeurs neuroendocrines du pancréas à un stade avancé ou métastatique, l'INESSS est d'avis de privilégier la perspective d'un ministère de la santé plutôt que la perspective sociétale pour évaluer la relation entre le coût et l'efficacité de l'évérolimus. En effet, selon les experts consultés, les coûts indirects comme ceux associés à la perte de productivité auraient un impact limité sur les résultats de l'analyse compte tenu des caractéristiques des patients et du stade de la maladie. Par ailleurs, 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.

Premièrement, le gain moyen de survie globale généré par le modèle est de ■ mois. Dans l'étude de Yao, la médiane de survie n'est pas atteinte pour les patients recevant l'évérolimus. De plus, un biais d'information lié au *crossover* vient entacher les résultats sur ce paramètre important. Le gain de survie globale généré par la modélisation est incertain par rapport au gain réel possible. Selon les experts consultés, l'efficacité de l'évérolimus et du sunitinib pour cette indication, malgré les limites de la comparaison indirecte, peuvent être jugées semblables. Par souci de cohérence, aux fins de la modélisation de ces deux médicaments, il a été jugé acceptable 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 estimé par le fabricant se trouve affecté à la hausse et pourrait l'être davantage si les bénéfices réels sur la survie globale avec l'évérolimus s'avéraient inférieurs.

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).

Deuxièmement, il a été supposé que la valeur d'utilité retenue pour la période après la progression de la maladie est de ■■■ % de l'utilité optimale. 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 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 que celle estimée par le fabricant.

**En conclusion**, selon le scénario retenu par l'INESSS, le ratio coût-utilité différentiel de l'évérolimus comparativement au placebo, tous deux administrés en association avec les meilleurs soins de soutien, varie de 119 796 \$/QALY gagné à 136 035 \$/QALY gagné selon le gain de survie globale considéré. Il pourrait être encore plus élevé si on considérait l'incertitude sur le gain de survie globale et les valeurs d'utilité. Pour l'ensemble de ces raisons, l'évérolimus 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.

Cette conclusion pharmacoéconomique repose sur un usage de l'évérolimus selon le schéma posologique utilisé dans l'étude de Yao, c'est-à-dire à la dose de 10 mg par jour avec la possibilité de réduire la dose à 5 mg par jour ou tous les deux jours pour la prise en charge des effets indésirables. En ce qui concerne spécifiquement la teneur de 5 mg, le coût d'un comprimé est le même que celui d'un comprimé de 10 mg. Ainsi, à un coût identique et pour une efficacité clinique non décrite spécifiquement, le rapport entre le coût et l'efficacité des comprimés de 5 mg n'est pas favorable et comporte en plus un important niveau d'incertitude.

L'INESSS reconnaît toutefois qu'il est parfois d'usage d'inscrire des teneurs réduites des médicaments afin de permettre les ajustements posologiques, notamment chez les patients qui présentent des effets indésirables. En conséquence, l'INESSS a généralement recommandé l'inscription de teneurs réduites de médicaments anticancéreux coûteux dans la mesure de leur pertinence clinique et lorsque leur coût est proportionnel à celui de la teneur la plus élevée. Par exemple, plusieurs médicaments anticancéreux sont disponibles selon diverses teneurs, chacune étant inscrite à un coût par milligramme identique. Pour toutes ces raisons, l'évérolimus, à la teneur de 5 mg spécifiquement, ne satisfait pas au critère de la justesse du prix.

#### **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'évérolimus 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 l'évérolimus entraîne des conséquences qui ne peuvent être entièrement traduites par ces critères.

L'évérolimus représente une avancée significative dans le traitement des tumeurs neuroendocrines pancréatiques à un stade avancé ou métastatique. Les traitements anticancéreux utilisés actuellement pour le traitement de ces tumeurs ont une toxicité

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).

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. L'évérolimus entraîne de nombreux effets indésirables, mais la prise en charge de ceux-ci permet d'en réduire la gravité. Ce produit, avec son profil d'effets indésirables distinct de celui du sunitinib, 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 d'environ 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.

L'évérolimus s'administre par voie orale contrairement aux chimiothérapies actuellement offertes. 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 l'évérolimus est un médicament à caractère prometteur. En effet, il offre un bénéfice clinique important sur la survie sans progression 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 de l'évérolimus pour le traitement des tumeurs neuroendocrines pancréatiques bien ou modérément différenciées, non résécables et évolutives, à un stade avancé ou métastatique. L'analyse est basée sur des données épidémiologiques de la maladie ainsi que sur des hypothèses découlant d'autres sources de données pertinentes. Le fabricant estime que des parts de marché de ■■■ %, ■■■ % et ■■■ % par année seraient détenues par l'évérolimus au cours des trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue pour ce produit. Ces parts proviendraient des cas incidents annuels de tumeurs neuroendocrines du pancréas et du transfert vers l'évérolimus de patients recevant actuellement d'autres thérapies. Il a été supposé que la durée moyenne de traitement par patient serait de ■■■ semaines pour l'évérolimus.

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).



**Impact budgétaire net de l'ajout d'une indication reconnue à Afinitor<sup>MC</sup> à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments pour le traitement des tumeurs neuroendocrines pancréatiques bien ou modérément différenciées, non résécables 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	1 625 456 \$	1 625 456 \$	1 625 456 \$	4 876 367 \$

- 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 marché prévues pour l'évérolimus diffèrent des estimations du fabricant selon la possibilité que le sunitinib soit ajouté aux listes de médicaments pour cette indication. Ainsi, l'INESSS estime qu'il y aurait actuellement 37 patients au Québec atteints de tumeurs neuroendocrines pancréatiques non résécables et évolutives, à un stade avancé ou métastatique admissibles à un traitement. De ceux-ci, il est estimé que près de 70 % seraient traités par l'évérolimus.

Selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 4,9 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ pour les trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue à l'évérolimus. L'impact sur le budget des établissements de santé de l'ajout de l'évérolimus aux listes de médicaments est cependant difficile à estimer. Néanmoins, l'INESSS est d'avis que les économies réalisées seront sans doute modestes en raison des faibles coûts 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 de l'évérolimus est reconnue. Cela est principalement basé sur les données d'efficacité qui démontrent que l'évérolimus prolonge la survie sans progression de 6,4 mois chez les personnes atteintes de tumeurs neuroendocrines pancréatiques bien ou modérément différenciées, non résécables et évolutives, à un stade avancé ou métastatique.
- Seules les teneurs de 5 mg et de 10 mg d'évérolimus sont jugées pertinentes, car elles concordent avec le régime posologique utilisé dans l'étude principale et permettent de faire les ajustements posologiques énoncés dans la monographie du produit pour la prise en charge des effets indésirables graves.
- Les bénéfices sont jugés majeurs pour les personnes atteintes d'une tumeur neuroendocrine pancréatique non résécable et évolutive, à un stade avancé ou métastatique.
- Absence de données de qualité de vie publiées.
- Les options de traitement sont des chimiothérapies à visée palliative dont la toxicité freine l'usage. L'évérolimus entraîne des effets indésirables fréquents et potentiellement graves, mais la prise en charge de ceux-ci permet d'en réduire la gravité.

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'évérolimus 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.
- Le coût du traitement avec l'évérolimus, peu importe la teneur, est de 5 208 \$ pour un cycle de 28 jours. Ce coût est inférieur à celui du sunitinib à la dose usuelle recommandée, mais supérieur à celui de l'octréotide et à celui d'un cycle de la chimiothérapie à visée palliative. Par ailleurs, le comprimé de 5 mg, offert au même prix que celui de 10 mg, ne satisfait pas au critère de la justesse du prix.
- Le ratio coût-utilité différentiel de l'évérolimus en comparaison avec les meilleurs soins de soutien à ce stade de la maladie varie de 119 796 \$/QALY gagné à 136 035 \$/QALY gagné, ce qui le 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 à l'évérolimus entraînerait des dépenses supplémentaires de 4,9 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 de l'évérolimus un médicament à caractère jugé prometteur.

En conséquence, Afinitor<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 émergentes 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 Afinitor<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 efficace 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 ou modérément différenciées, non résécables et évolutives, à un stade avancé ou métastatique, chez les personnes présentant un statut de performance selon l'ECOG de 0 à 2;

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 de 0 à 2. Les autorisations subséquentes sont pour des durées de 6 mois.

Les autorisations sont données à raison d'une dose quotidienne maximale de 10 mg.

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

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **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/>
- **Lombard-Bohas C, VanCutsem E, Capdevila J, et coll.** Updated survival and safety data from RADIANT-3 - a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, phase III trial of everolimus in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumours (pNET). European Multidisciplinary Cancer Congress, Stockholm, Sweden, September 2011, Abstract 6561.
- **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.
- **Swinburn P, Chandiwana D et coll.** Quality of life in neuroendocrine tumours. ISPOR Europe 14th Annual Congress, Madrid, Spain; 5-8 November 2011.
- **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).