

# STIVARGA<sup>MC</sup> – Cancer colorectal métastatique

OCTOBRE 2013

**Marque de commerce :** Stivarga

**Dénomination commune :** Régorafenib (monohydrate)

**Fabricant :** Bayer

**Forme :** Comprimé

**Teneur :** 40 mg

## Avis de refus

---

*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 de cancérologie 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 régorafenib inhibe l'activité de plusieurs protéines kinases intervenant dans l'angiogénèse tumorale (VEGFR1, 2, 3, TIE2), l'oncogénèse (KIT, RET, RAF-1, BRAF) et le micro-environnement tumoral (PDGFR, FGFR). Il s'administre par voie orale et est indiqué « pour le traitement des patients souffrant de cancer colorectal (CCR) métastatique qui ont déjà reçu une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, l'oxaliplatine, l'irinotécan et un traitement anti-VEGF et, chez les porteurs d'un gène KRAS de type sauvage (ou non muté), un traitement anti-EGFR ». Actuellement, les meilleurs soins de soutien sont offerts à ces patients car aucune option de traitement n'est disponible. Il s'agit de la première évaluation de Stivarga<sup>MC</sup> par l'INESSS.

## VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, l'étude de Grothey (2013) est celle retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude de Grothey (CORRECT) est un essai de phase III, à répartition aléatoire, multicentrique, réalisé à double insu, qui compare l'efficacité et l'innocuité du régorafenib à celles d'un placebo, tous deux administrés en association avec les meilleurs soins de soutien. Elle a été réalisée chez 760 adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique, qui ont reçu toutes les thérapies antérieures disponibles (fluoropyrimidine, oxaliplatine, irinotécan, bévacizumab et, en présence d'un gène KRAS non muté (n = 299), cétuximab ou panitumumab) et qui ont progressé pendant ou dans les trois mois suivant la dernière thérapie standard administrée ou qui ont cessé le traitement en raison d'une toxicité inacceptable. Ils présentaient un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 ou 1. La répartition aléatoire a été effectuée selon un ratio 2:1 et par stratification

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

selon l'usage antérieur d'un traitement anti-VEGF, le délai avant le diagnostic de la maladie métastatique et la région géographique. Le régorafenib à raison de 160 mg une fois par jour ou le placebo étaient administrés pendant les trois premières semaines de chaque cycle de 28 jours. Les traitements étaient administrés jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs liés au traitement, l'administration du régorafenib pouvait être interrompue temporairement ou la dose pouvait être réduite selon un algorithme prédéterminé. L'objectif principal était d'évaluer la survie médiane globale. Deux analyses intérimaires de la survie globale étaient prévues au protocole. Celles-ci ont été effectuées lorsqu'environ 30 % et 70 % du nombre total de décès attendus (582 décès) étaient observés. À la suite de la recommandation du comité indépendant, l'insu a été levé après la seconde analyse intérimaire puisque l'objectif d'évaluation principal était satisfait. À partir de ce moment, les patients du groupe placebo pouvaient recevoir le régorafenib (*crossover*). Les analyses d'efficacité ont été réalisées selon le principe de l'intention de traiter et celles de toxicité ont inclus tous les patients ayant reçu au moins une dose de traitement. Les principaux résultats, obtenus lors de la seconde analyse intérimaire effectuée après 432 décès, sont présentés au tableau suivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues 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 Grothey (2013)

|   | Régorafenib et meilleurs soins de soutien (n = 505) | Placebo et meilleurs soins de soutien (n = 255) | RRI (IC95 %) <sup>a</sup> ou valeur p |
|---|---|---|---------------------------------------|
| <b>Paramètre d'évaluation de l'efficacité</b>             |   |   |                                       |
| Survie médiane globale                                    | 6,4 mois  | 5 mois  | 0,77 (0,64 à 0,94)<br>p = 0,005       |
| Survie médiane sans progression                           | 1,9 mois  | 1,7 mois  | 0,49 (0,42 à 0,58)<br>p < 0,0001      |
| Réponse tumorale objective <sup>b</sup>                   | 1 %   | 0,4 %   | p = 0,19                              |
| Contrôle de la maladie <sup>c</sup>                       | 41 %  | 15 %  | p < 0,0001                            |
| <b>Paramètre d'évaluation de l'innocuité <sup>d</sup></b> |   |   |                                       |
| Effets indésirables (grades 3 et 4)                       | 54 %<br>(n = 500)                                   | 14 %<br>(n = 253)                               | n.d.                                  |
| Réaction cutanée main-pied (grades 3 et 4)                | 17 %  | < 1 %   | n.d.                                  |
| Fatigue (grades 3 et 4)                                   | 10 %  | 5 %   | n.d.                                  |
| Diarrhée (grades 3 et 4)                                  | 7 %   | 1 %   | n.d.                                  |
| Arrêt de traitement lié à des effets indésirables         | 18 %  | 13 %  | n.d.                                  |
| Interruption de dose liée à des effets indésirables       | 61 %  | 22 %  | n.d.                                  |
| Réduction de dose liée à des effets indésirables          | 38 %  | 3 %   | 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)

c Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle ou une maladie stable (la maladie stable a été évaluée au moins 6 semaines après la répartition aléatoire) déterminée selon les critères d'évaluation 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 il n'y a pas eu de perte au suivi. Les caractéristiques de base des patients sont détaillées et ceux-ci sont généralement bien répartis entre les groupes. Quelques différences sont observées, notamment au regard du statut de performance selon l'ECOG, du statut mutationnel *KRAS* et de l'arrêt des traitements antérieurs dû à la progression. Cependant, il est peu probable que ces différences aient influencé les résultats. La population étudiée représente bien celle qui serait traitée à ce stade de la maladie au Québec, ce qui appuie la validité externe. L'objectif d'évaluation principal est la survie globale. Il s'agit d'un marqueur final pertinent afin de qualifier la valeur thérapeutique d'un médicament en oncologie. Le traitement comparateur choisi, le placebo, est adéquat car il n'existe pas de traitement standard à ce stade de la maladie.

Les résultats de l'étude démontrent que le régorafenib prolonge la survie médiane globale de 1,4 mois comparativement au placebo, tous deux associés aux meilleurs soins de soutien. Cela

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

correspond à une réduction du risque de décès de 23 %. Ce gain, quoique statistiquement significatif, est jugé cliniquement modeste en dernière intention de traitement du cancer colorectal métastatique. Les résultats de survie globale provenant des analyses de sous-groupes montrent tous des bénéfices en faveur du régorafenib, à l'exception de l'analyse selon le site initial de la maladie. En effet, il semble que le sous-groupe de patients ayant une atteinte du rectum bénéficierait moins du traitement avec le régorafenib que ceux ayant une atteinte du colon. De l'avis des experts, cette différence pourrait être expliquée par le plus faible nombre de patients ayant une atteinte du rectum qui pourrait influencer la puissance statistique de l'analyse. Par ailleurs, en ce qui concerne l'analyse de la survie globale menée en fonction du statut mutationnel *KRAS*, les experts sont d'avis que la puissance de l'étude n'est peut-être pas suffisante pour permettre de tirer des conclusions quant aux différences observées entre ces sous-groupes.

Pour ce qui est de la survie médiane sans progression, un gain de 0,2 mois (7 jours) en faveur du régorafenib est observé chez les patients. Les experts sont d'avis que ce faible gain n'est peut-être pas représentatif du bénéfice réel, car aux valeurs médianes, les courbes de Kaplan-Meier se rapprochent pour ensuite se séparer. Dans ce cas, le rapport des risques instantanés (RRI, *hazard ratio*) de 0,49 témoigne davantage du bénéfice clinique. En ce qui concerne l'obtention d'une réponse tumorale objective, un faible pourcentage est observé dans les deux groupes, mais le pourcentage de patients ayant un contrôle de la maladie est en faveur du régorafenib. Ce résultat est jugé cliniquement pertinent.

En ce qui a trait à l'innocuité, des effets indésirables de grade 3 ou 4 ont été rapportés chez 54 % des patients du groupe régorafenib et chez 14 % de ceux du groupe placebo. Les réactions cutanées main-pied (17 %), la fatigue (10 %), la diarrhée (7 %), l'hypertension (7 %) et les rashes ou la desquamation (6 %) sont ceux principalement observés avec le régorafenib. Le pourcentage de patients ayant cessé le traitement en raison des effets indésirables est supérieur dans le groupe recevant le régorafenib. De l'avis des experts, le régorafenib entraîne des effets indésirables importants considérant l'intention de traitement visée, mais la prise en charge de ceux-ci, notamment par une interruption temporaire du traitement ou une réduction de dose, permet d'en réduire la gravité.

La qualité de vie a été déterminée à l'aide d'instruments de mesure validés, soit le *Quality-of-life questionnaire* (QLQ-C30) de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (OERTC) et le questionnaire EuroQol (EQ-5D). Les résultats montrent que la qualité de vie des patients recevant le régorafenib s'est détériorée de façon semblable à celle des patients qui ont reçu le placebo.

**En conclusion**, les résultats d'une étude de phase III de bonne qualité méthodologique démontrent que le régorafenib prolonge la survie médiane globale de 1,4 mois en dernière intention de traitement du cancer colorectal métastatique. De plus, la réduction du risque de progression ainsi que la stabilisation de la maladie sont en faveur du régorafenib. L'ampleur des bénéfices observés à ce stade de la maladie est jugée cliniquement modeste. Bien que le régorafenib entraîne des effets indésirables importants dont des réactions cutanées main-pied et de la fatigue, la prise en charge de ceux-ci permet d'en réduire la gravité. La qualité de vie observée avec le régorafenib est semblable à celle observée dans le groupe placebo. En conséquence, pour l'ensemble de ces considérations, les membres du CSEMI-CEPO sont majoritairement d'avis que le régorafenib satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le

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

traitement de troisième intention et de quatrième intention du cancer colorectal métastatique chez les personnes porteuses d'un gène *KRAS* muté ou non muté, respectivement.

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

Le coût pour un cycle de traitement de 28 jours avec ce produit est de ■■■ \$. À titre informatif, les coûts pour 28 jours de traitement avec le bévacizumab, le cétuximab et le panitumumab, chez une personne présentant une surface corporelle de 1,73 mètre carré, sont de 3 500 \$, ■■■ \$ et ■■■ \$, respectivement.

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 régorafenib comparativement aux meilleurs soins de soutien pour le traitement des personnes atteintes d'un cancer colorectal métastatique qui ont déjà reçu une chimiothérapie, un traitement anti-VEGF ainsi qu'un anti-EGFR pour ceux qui sont porteurs d'un gène *KRAS* de type sauvage. Cette analyse :

- se base sur un modèle de cohorte partitionnée qui simule l'évolution de la maladie selon trois états de santé soit l'absence de progression de la maladie, la progression de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 10 ans représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité des patients;
- s'appuie sur les résultats de l'étude CORRECT pour les données d'efficacité du régorafenib et des meilleurs soins de soutien;
- inclut les valeurs d'utilité provenant des valeurs moyennes obtenues au questionnaire EQ-5D de l'étude CORRECT;
- est réalisée selon la perspective d'un ministère de la santé, dans laquelle sont considérés les coûts (de source ontarienne) en médicaments et des services professionnels, les coûts liés à l'administration des médicaments, ceux des soins courants et ceux associés à la gestion des effets indésirables. Dans la perspective sociétale, s'ajoutent des coûts indirects divers assumés par le patient. Les coûts en perte de productivité ont été exclus puisque le différentiel de coût entre les personnes traitées par le régorafenib et celles qui ne le sont pas a été jugé négligeable.

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

**Ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels du régorafenib comparativement aux meilleurs soins de soutien pour le traitement des patients souffrant d'un cancer colorectal métastatique qui ont déjà reçu une chimiothérapie, un traitement anti-VEGF ainsi qu'un anti-EGFR pour ceux qui sont porteurs d'un gène KRAS de type sauvage**

| Régorafenib comparativement aux meilleurs soins de soutien | Année de vie différentielle moyenne par patient   | QALY différentiel moyen par patient | Coût différentiel total moyen par patient <sup>a</sup> |
|--|---|-------------------------------------|--|
| <b>Fabricant<sup>b</sup></b>                               |   |                                     |  |
|  |   |                                     | \$   |
| Ratio coût-efficacité différentiel                         | \$ /année de vie gagnée   |                                     |  |
| Ratio coût-utilité différentiel                            | \$ /QALY gagné  |                                     |  |
| Analyses de sensibilité                                    |   |                                     |  |
| Univariées   | \$ /QALY gagné à \$ /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                         | 120 469 \$/année de vie gagnée <sup>b</sup>   |                                     |  |
| Ratio coût-utilité différentiel                            | 183 175 \$/QALY gagné <sup>b</sup>  |                                     |  |
| Analyses de sensibilité                                    |   |                                     |  |
| Univariées <sup>c</sup>                                    | 147 734 \$/année de vie gagnée<br>224 633 \$/QALY gagné   |                                     |  |
| Probabilistes <sup>b</sup>                                 | La probabilité est de 0 % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et de moins de 5 % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.   |                                     |  |
| Autres ratios coût-efficacité différentiels                | 138 088 \$ <sup>b</sup> à 169 341 \$ <sup>c</sup> par année de vie sans progression additionnelle<br>2 701 100 \$ <sup>b</sup> à 3 312 434 \$ <sup>c</sup> par patient additionnel ayant une réponse tumorale objective <sup>d</sup> (basé sur un <i>NNT</i> <sup>e</sup> de 166,7)<br>62 333 \$ <sup>b</sup> à 76 441 \$ <sup>c</sup> par patient additionnel ayant eu un contrôle de la maladie <sup>f</sup> (basé sur un <i>NNT</i> <sup>e</sup> de 3,8) |                                     |  |

- a Coûts additionnels moyens par patient engendrés par le régorafenib sur un horizon temporel à vie, selon les coûts considérés dans la perspective d'un ministère de la santé
- b Selon l'hypothèse que le coût de traitement avec le régorafenib correspond à celui d'une dose moyenne inférieure à celle recommandée afin de prendre en compte les réductions de dose parfois nécessaires ainsi que les interruptions de traitement, le tout en conformité avec ce qui a été observé dans l'étude CORRECT
- c Selon l'hypothèse que le coût de traitement avec le régorafenib correspond à celui de la dose recommandée de 160 mg par jour
- d Une réponse tumorale objective est définie par une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST).
- e Nombre de patients à traiter (*number needed to treat*, *NNT*) avec le régorafenib pour obtenir un patient additionnel ayant présenté une réponse tumorale objective ou un contrôle de la maladie, comparativement aux meilleurs soins de soutien, selon le cas
- f Un contrôle de la maladie est défini par une réponse complète ou partielle ou une maladie stable (la maladie stable a été évaluée au moins 6 semaines après la répartition aléatoire) déterminée selon les critères d'évaluation RECIST.

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, notamment :

- les données de survie sans progression générées par le modèle;

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

- l'horizon temporel;
- les coûts associés à la perspective sociétale.

En ce qui concerne la survie sans progression, le gain généré par le modèle (moyenne de ■■■ mois) est supérieur à celui observé dans l'étude CORRECT (médiane de 0,2 mois). Toutefois, compte tenu de l'aspect des courbes de survie sans progression obtenues dans l'étude CORRECT (les courbes se rapprochent des valeurs médianes pour ensuite se distancer), le gain moyen en survie sans progression pourrait être plus élevé que celui observé à partir des valeurs médianes dans l'étude. Ainsi, la valeur modélisée est jugée plausible d'autant plus qu'elle ■■■■.

Par ailleurs, l'horizon temporel utilisé dans le scénario de base du fabricant est de 10 ans. Considérant le pronostic défavorable des patients à ce stade de la maladie, il a été jugé qu'un horizon temporel plus court, soit cinq ans, serait plus approprié. Ceci a pour effet de faire varier à la hausse les ratios.

Finalement, l'INESSS s'est interrogé sur la pertinence des coûts indirects considérés dans la perspective sociétale. Selon les estimations du fabricant, les ratios ne sont pas très sensibles à la perspective, ne variant que légèrement à la hausse considérant la perspective sociétale par rapport à ceux obtenus dans une perspective d'un ministère de la santé. Compte tenu de l'incertitude associée aux estimations ainsi que d'un différentiel probablement faible entre les groupes en raison de la proportion limitée de patients susceptibles d'encourir des coûts en perte de productivité à ce stade de la maladie, la perspective d'un système de soins de santé a été privilégiée et jugée pertinente dans ce contexte.

Par ailleurs, l'INESSS a considéré d'autres ratios pharmacoéconomiques pertinents, reposant sur différentes variables d'efficacité et permettant d'apprécier de façon globale le rapport différentiel entre le coût et l'efficacité du régorafenib par rapport aux meilleurs soins de soutien dans cette indication, notamment les ratios différentiels en coûts par :

- année de survie sans progression;
- patient additionnel ayant une réponse tumorale objective;
- patient additionnel ayant un contrôle de la maladie.

Chaque ratio doit être interprété comme étant le coût supplémentaire associé à l'usage du régorafenib par rapport aux meilleurs soins de soutien pour obtenir une unité additionnelle de la variable d'efficacité retenue. À noter que les coûts considérés proviennent du scénario de base ayant permis l'estimation des ratios coût-utilité de l'INESSS. L'analyse des résultats issus de ces comparaisons, dans le cadre des orientations proposées par l'INESSS pour l'évaluation des médicaments anticancéreux (INESSS 2012), a permis de mettre en perspective la valeur pharmacoéconomique du régorafenib. Il en résulte que ces ratios estimés sont aussi jugés élevés.

**En conclusion**, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, le ratio coût-utilité différentiel est de 183 175 \$/QALY gagné. Il varie jusqu'à 224 633 \$/QALY gagné lorsque le coût de traitement correspond à 100 % à celui de la dose recommandée. Il pourrait être encore plus élevé si on considère un gain en survie sans progression inférieur à celui modélisé compte tenu de l'incertitude associée à ce paramètre. Ces ratios sont jugés supérieurs aux valeurs habituellement considérées comme acceptables. Par ailleurs, les autres ratios

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

pharmacoeconomiques pertinents sont également jugés élevés. En conséquence, le régorafenib ne représente pas une option de traitement efficace pour cette indication et l'INESSS est d'avis que le médicament ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoeconomique.

#### **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 régorafenib 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 pharmacoeconomique. Le traitement du cancer colorectal métastatique par le régorafenib entraîne des conséquences qui ne peuvent être entièrement traduites par ces critères.

Le régorafenib vient combler un besoin dans le traitement de dernière intention du cancer colorectal métastatique. Ce cancer, associé à une morbidité importante, est fréquent et est la deuxième et la troisième cause de décès par cancer chez les hommes et chez les femmes, respectivement, au Québec (Statistique canadienne sur le cancer 2013). Ce nouvel agent utilisé comme traitement de dernier recours procure un gain modeste de survie médiane globale de 1,4 mois. Notons que les thérapies ayant pour but d'accroître la survie en fin de vie sont valorisées dans différentes juridictions dont le Québec. De plus, il s'agit d'un médicament qui s'administre par voie orale.

#### **MÉDICAMENT ANTICANCÉREUX À CARACTÈRE JUGÉ PROMETTEUR**

En septembre 2012, l'INESSS a publié un rapport intitulé *Accessibilité à des médicaments anticancéreux à caractère jugé prometteur – État des lieux et bilan du projet pilote* (INESSS 2012). De ce rapport émanent des pistes de solutions visant à améliorer l'accès aux médicaments anticancéreux pour les personnes atteintes de cancer en fin de vie, tout en garantissant que cet accès demeure équitable et raisonnable pour tous les patients et l'ensemble de la population. À l'occasion de ces travaux, l'INESSS a formulé plusieurs recommandations, dont l'une est la mise en place de mécanismes permettant d'assurer une introduction cohérente de l'innovation. Parmi ces mécanismes figurent les ententes de partage de risque, qui peuvent être de nature économique (entente de partage de risque financier) ou de nature clinique (développement de la preuve). Dans ce contexte, et aux fins de l'applicabilité du processus, l'INESSS a introduit la notion de médicament à caractère jugé prometteur. Celle-ci permet de déterminer les médicaments admissibles à une entente de partage de risque. Les caractéristiques permettant de reconnaître un médicament à caractère jugé prometteur sont les suivantes :

- peut apporter un bénéfice clinique significatif pour le patient par rapport aux options thérapeutiques existantes, soit un gain de santé important et un profil d'effets indésirables favorable;
- est indiqué pour une maladie pour laquelle il n'existe actuellement pas de traitement ou représente une amélioration cliniquement importante comparativement au traitement actuel;
- a un potentiel élevé d'améliorer le traitement d'une maladie pour laquelle le traitement actuel n'est pas satisfaisant;
- a un potentiel d'améliorer l'organisation ou l'efficacité du système des soins de santé.

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



En conformité avec ces nouvelles orientations, les membres ont délibéré afin de déterminer si le médicament est à caractère jugé prometteur dans le but de se prononcer sur l'opportunité de recommander une inscription conditionnelle à une entente de partage de risque. Ils sont d'avis que le régorafenib n'apporte qu'un bénéfice clinique modeste en dernière intention de traitement du cancer colorectal métastatique. Par ailleurs, le profil d'innocuité du régorafenib n'est pas jugé favorable, car il entraîne des effets indésirables importants chez un pourcentage élevé de patients considérant l'intention de traitement visée. En conséquence, l'INESSS est d'avis que le régorafenib ne satisfait pas aux caractéristiques permettant de le reconnaître comme un médicament à caractère jugé prometteur.

## RECOMMANDATION

La recommandation de l'INESSS tient compte principalement des éléments suivants :

- Les données d'une étude de phase III, de bonne qualité méthodologique, démontrent que le régorafenib entraîne un gain de survie médiane globale de 1,4 mois en dernière intention de traitement du cancer colorectal métastatique. Ce gain est jugé cliniquement modeste. La réduction du risque de progression ainsi que la stabilisation de la maladie sont également en faveur du régorafenib.
- Le régorafenib entraîne des effets indésirables importants dont des réactions cutanées main-pied et de la fatigue, mais la prise en charge de ceux-ci permet d'en réduire la gravité et la fréquence.
- La qualité de vie des patients recevant le régorafenib s'est détériorée de façon semblable à celle des patients qui ont reçu le placebo.
- Le coût de traitement avec le régorafenib est de ■■■ \$ pour un cycle de 28 jours.
- Les ratios coût-efficacité et coût-utilité du régorafenib, comparativement aux meilleurs soins de soutien, se situent au-delà des valeurs habituellement jugées acceptables. Les autres ratios coût-efficacité différentiels pertinents sont également jugés élevés. Ainsi, le régorafenib ne représente pas une option de traitement efficiente pour cette indication.
- Le régorafenib ne satisfait pas aux caractéristiques d'un médicament à caractère jugé prometteur telles que déterminées par l'INESSS.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Stivarga<sup>MC</sup> sur les listes de médicaments pour le traitement du cancer colorectal métastatique.

## PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et coll.** Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013;381(9863):303-12.
- **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/>
- **Société canadienne du cancer, Statistique Canada, Agence de la santé publique du Canada et Registres provinciaux et territoriaux du cancer.** Statistique canadienne sur le cancer 2013. [En ligne. Page consultée le 2 août 2013]: <http://www.cancer.ca/~media/cancer.ca/CW/cancer%20information/cancer%20101/Canadian%20cancer%20statistics/canadian-cancer-statistics-2013-FR.pdf>

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

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