

XOFIGO^{MC} – Cancer de la prostate

OCTOBRE 2014

Marque de commerce : Xofigo

Dénomination commune : Radium-223 (chlorure de)

Fabricant : Bayer

Forme : Solution injectable intraveineuse

Teneur : 1 000 kBq/ml (6 ml)

Avis de refus – À moins que le rapport entre le coût et l'efficacité soit modifié pour atteindre un niveau acceptable

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Xofigo^{MC} sur la *Liste de médicaments – Établissements* pour le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm) à moins que ce produit fasse l'objet d'une mesure d'atténuation du fardeau économique visant à rendre le rapport entre son coût et son efficacité acceptable, et cela, dans le but d'assurer à l'ensemble des citoyens un accès équitable et raisonnable aux soins de santé.

L'indication reconnue proposée pour le radium-223 est la suivante :

- ◆ en monothérapie pour le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration chez les hommes :
 - qui présentent des métastases osseuses symptomatiques et qui n'ont pas de maladie métastatique viscérale;
 - dont la maladie a progressé pendant ou à la suite d'une chimiothérapie à base de docetaxel à moins d'une contre-indication ou d'une intolérance sérieuse;
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2;

L'autorisation est donnée pour une dose maximale de 50 kBq/kg par injection et pour un maximum de 6 injections.

La mesure d'atténuation du fardeau économique proposée est la suivante :

- Une contribution financière importante du fabricant pour améliorer le rapport entre le coût et l'efficacité.

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).

À l'intention du public

Xofigo^{MC} est utilisé pour traiter le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration. Il s'agit d'un type de cancer relativement fréquent et grave qui affecte surtout les hommes de plus de 60 ans. On parle de cancer de la prostate métastatique résistant à la castration lorsque le cancer se propage dans le corps (métastases) malgré un traitement avec des hormones qui crée une castration. Xofigo^{MC} ne peut être utilisé que chez les personnes qui présentent des métastases dans les os. Les patients à ce stade de la maladie vivent habituellement de 12 mois à 24 mois. Les traitements qui leur sont offerts visent tous à ralentir la progression de la maladie ou à améliorer leur confort, car aucun traitement ne permet de guérir ce cancer.

Xofigo^{MC} peut être administré lorsque la maladie est en progression et que les patients ressentent de la douleur en raison des métastases osseuses. Actuellement, les hommes ne pouvant recevoir de docetaxel en raison d'un état de santé fragile n'ont aucun traitement, on leur administre les meilleurs soins de soutien. Pour ceux dont la maladie progresse après le docetaxel, les traitements privilégiés sont Zytiga^{MC} et Xtandi^{MC}.

La recommandation de l'INESSS sur la valeur thérapeutique de Xofigo^{MC} est basée sur une étude de très bonne qualité qui incluait beaucoup de participants. Les résultats de cette étude démontrent que Xofigo^{MC} permet de prolonger la vie des patients d'environ 3 mois et demi, et ce, tout en ne détériorant pas leur qualité de vie.

Le coût de traitement par patient avec ce médicament est très élevé. Le rapport entre le coût et l'efficacité (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie) de Xofigo^{MC} est très élevé lorsqu'il est comparé à l'usage du docetaxel. En effet, ce rapport n'est pas avantageux comme il ne l'est pas avec Zytiga^{MC} et Xtandi^{MC}. Par ailleurs, comme le prix de Xofigo^{MC} est très élevé, l'INESSS estime qu'il nécessiterait un budget de près de 40 millions de dollars sur 3 ans pour traiter les patients qui en auraient besoin.

L'INESSS croit que les citoyens jugent important que leur argent soit bien investi et qu'il le soit pour aider le plus de patients possibles. Puisque le coût de Xofigo^{MC} est très élevé par rapport aux bienfaits qu'il apporte et que les coûts qu'il entraînera sont extrêmement élevés, l'INESSS juge plus responsable que le fabricant contribue à la diminution du fardeau économique sur le système 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).

Évaluation

L'appréciation de la valeur thérapeutique a été effectuée par les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) en collaboration avec les membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), composé d'hématologues oncologues, de radio-oncologues, de chirurgiens et de pharmaciens spécialisés en oncologie. En ce qui a trait aux autres critères prévus à la loi, les membres du CEPO ont été consultés à propos des hypothèses cliniques intégrées à l'analyse pharmacoéconomique, ainsi qu'au sujet des aspects éthiques et sociétaux, en vue d'une recommandation par le CSEMI.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le radium-223 est un produit radiopharmaceutique thérapeutique émetteur de particules alpha. Il agit comme un mimétique du calcium en ciblant de façon sélective les régions osseuses où le taux de renouvellement cellulaire est élevé, en particulier les métastases osseuses. Le radium-223 produit un effet anti-tumoral localisé. Il s'administre par voie intraveineuse et est indiqué « pour le traitement des patients atteints de cancer de la prostate résistant à la castration qui sont porteurs de métastases osseuses symptomatiques et chez qui il n'y a pas de maladie métastatique viscérale connue ». Il s'agit de la première évaluation de Xofigo^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer de la prostate est une maladie fréquente et grave. Hormis le cancer de la peau, il s'agit du premier type de cancer le plus fréquemment diagnostiqué et la troisième plus importante cause de décès chez les hommes au Québec. On estime que 10 % à 20 % des cas de cancer de la prostate évolueront en CPRCm malgré une thérapie anti-androgénique. Le pronostic de ce type de cancer est sombre avec une espérance de vie estimée entre 12 mois et 24 mois. Les os constituent le site anatomique le plus souvent touché par les métastases, plus de 90 % des patients atteints d'un CPRCm en sont affectés. Actuellement, le traitement systémique standard offert aux patients qui présentent des métastases osseuses symptomatiques consiste en l'administration de docetaxel. Pour les patients ne pouvant recevoir ce traitement en raison de leur état de santé, les meilleurs soins de soutien leur sont proposés. Pour ceux dont la maladie progresse après le docetaxel, l'abiratérone et l'enzalutamide constituent les choix de traitement inscrits sur les listes de médicaments.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude de phase III ALSYMPCA (Parker 2013) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude ALSYMPCA est un essai multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du radium-223 à celles d'un placebo, tous deux administrés en association avec les meilleurs soins de soutien. Cette étude a été réalisée chez 921 adultes atteints d'un CPRC et porteurs de métastases osseuses symptomatiques. Ceux-ci pouvaient avoir reçu ou non le docetaxel, présentaient au moins 2 lésions visibles à la scintigraphie osseuse et un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 à 2. Les sujets présentant des métastases viscérales ou une tumeur maligne des ganglions lymphatiques de plus de 3 cm n'étaient pas admissibles à l'étude. Le radium-223, à raison d'une dose de 50 kBq/kg, ou le

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

placebo, étaient administrés par voie intraveineuse toutes les 4 semaines, et ce, jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable ou pour un maximum de 6 injections. Aucun ajustement de dose n'était permis en raison d'effets indésirables, mais l'administration du radium-223 pouvait être retardée. Une analyse intermédiaire de la survie globale était prévue au protocole. Celle-ci a été effectuée lorsque environ 50 % du nombre total de décès attendus ont été observés. À la suite de cette analyse, le comité indépendant de surveillance a recommandé la levée de l'insu puisque les critères d'arrêt préétablis étaient satisfaits. Les patients du groupe placebo pouvaient alors recevoir le radium-223 à la progression de la maladie (*crossover*). L'objectif d'évaluation principal était la survie globale. Les principaux résultats, obtenus lors d'une analyse actualisée effectuée avant la levée de l'insu et le *crossover* des patients, sont les suivants.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude de Parker (2013)

Paramètre d'évaluation	Radium-223 (n = 614)	Placebo (n = 307)	RRI (IC95 %) ^a
Population totale			
Survie médiane globale	14,9 mois	11,3 mois	0,70 (0,58 à 0,83)
Délai médian avant la progression du taux de la PA totale ^b	7,4 mois	3,8 mois	0,17 (0,13 à 0,22)
Délai médian avant la survenue du 1 ^{er} événement osseux ^c	15,6 mois	9,8 mois	0,66 (0,52 à 0,83)
Délai médian avant la progression de l'APS ^d	3,6 mois	3,4 mois	0,64 (0,54 à 0,77)
Patients n'ayant pas reçu de docetaxel antérieurement (43 % de la population totale)			
Survie médiane globale	16,1 mois n = 262	11,5 mois n = 133	0,74 (0,56 à 0,99)
Patients ayant reçu du docetaxel antérieurement (57 % de la population totale)			
Survie médiane globale	14,4 mois n = 352	11,3 mois n = 174	0,71 (0,56 à 0,89)

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

b Définie par une augmentation de la phosphatase alcaline (PA) totale de ≥ 25 % (mesurée à ≥ 12 semaines) par rapport aux valeurs de base ou aux plus faibles valeurs observées et confirmées ≥ 3 semaines plus tard.

c Définie par le délai avant l'usage d'une radiothérapie externe pour soulager les douleurs osseuses ou avant la survenue d'une intervention chirurgicale orthopédique liée à la tumeur, de nouvelles fractures osseuses pathologiques ou de la compression de la moelle épinière.

d Définie par une augmentation du taux d'antigène prostatique spécifique (APS) de ≥ 25 % (mesuré à ≥ 12 semaines) par rapport aux valeurs de base ou aux plus faibles valeurs observées et confirmées ≥ 3 semaines plus tard.

Les éléments clés identifiés lors de l'analyse de la méthodologie de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est jugée de très bonne qualité méthodologique.
- La répartition aléatoire est adéquate, une stratification a été effectuée selon des éléments jugés pertinents notamment l'usage antérieur de docetaxel, le double insu est respecté et peu de patients ont été perdus de vue durant le suivi.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées et ils sont bien répartis entre les groupes. La majorité d'entre eux ont reçu du docetaxel antérieurement (57 %). Les autres n'en ont pas reçu en raison d'une inadmissibilité au traitement ou un refus de le recevoir.
- La population étudiée est représentative de celle qui serait traitée au Québec à ce stade de la maladie.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues 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'objectif d'évaluation principal est jugé pertinent pour évaluer l'efficacité de ce traitement.
- Le traitement comparateur choisi, le placebo, est jugé acceptable notamment en raison de l'absence de traitement standard reconnu au moment de la réalisation de l'étude.

Les résultats de l'étude de Parker démontrent que le radium-223 prolonge la survie médiane globale de 3,6 mois chez les patients atteints d'un CPRC et présentant des métastases osseuses symptomatiques comparativement à un placebo. Ce gain est jugé d'une ampleur cliniquement importante. Il correspond à une diminution de 30 % du risque de décès. Par ailleurs, les résultats d'analyses prédéfinies montrent que l'effet favorable du radium-223 sur la survie globale est observé indépendamment des caractéristiques de base des patients, notamment l'usage antérieur de docetaxel. De plus, l'usage du radium-223 prolonge de 5,8 mois le délai avant l'apparition du premier événement osseux symptomatique, ce qui est cliniquement significatif. Notons toutefois que l'évaluation des événements osseux reposait sur des critères cliniques et non radiologiques comme il est habituellement de mise dans les études sur le CPRCm. Les résultats des autres objectifs d'évaluation secondaires tels que les délais avant la progression de la PA et de l'antigène prostatique spécifique (APS) sont aussi en faveur du radium-223.

En ce qui concerne l'innocuité, les principaux effets indésirables de tous grades rapportés par rapport au placebo sont la diarrhée (25 % contre 15 %), les thrombocytopénies (12 % contre 6 %) et les neutropénies (5 % contre 1 %). Le pourcentage d'effets indésirables de grade 3 ou 4 est légèrement moindre dans le groupe radium-223 comparativement au groupe placebo (56 % contre 62 %); les seuls d'intérêt particulier liés au radium-223 sont les thrombocytopénies (6 % contre 3 %) et les neutropénies (3 % contre 1 %). La fréquence des abandons en raison des effets indésirables est également légèrement inférieure dans le groupe recevant le radium-223 (16 % contre 21 %). En somme, le radium-223 est bien toléré.

En ce qui concerne la qualité de vie, le questionnaire utilisé, le *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate* (FACT-P), est reconnu et validé. La réponse sur le plan de la qualité de vie est définie par une amélioration d'au moins 10 points du score FACT-P global comparativement à la valeur initiale. Il en ressort que le pourcentage de patients ayant une réponse est en faveur du radium-223 (25 % contre 16 %, $p = 0,02$). Par conséquent, l'usage de ce produit améliore légèrement la qualité de vie des patients comparativement au placebo.

Comparaison entre le radium-223, l'abiratérone et l'enzalutamide chez les patients ayant reçu une chimiothérapie à base de docetaxel

Les comparateurs actifs jugés les plus appropriés pour évaluer l'efficacité et l'innocuité du radium-223 chez les patients atteints d'un CPRC, porteurs de métastases osseuses symptomatiques et ayant déjà reçu du docetaxel sont l'enzalutamide et l'abiratérone. Puisqu'aucune donnée comparative entre ces médicaments provenant d'études contrôlées à répartition aléatoire n'est disponible, une mise en parallèle des études de Parker, de Scher (2012) et de De Bono (2011) a été réalisée par l'INESSS. Le devis méthodologique de ces études ainsi que les caractéristiques de base des patients sont relativement semblables. Toutefois, environ 10 % des participants aux études sur l'abiratérone et l'enzalutamide présentaient des métastases viscérales. Malgré les limites inhérentes à de telles comparaisons, les gains de survie médiane globale ont été jugés, somme toute, comparables.

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).

Au regard de l'innocuité, on constate que ces 3 médicaments ont un profil de toxicité différent, mais qu'ils sont bien tolérés. Le radium-223 peut notamment entraîner des thrombocytopénies et des neutropénies, l'enzalutamide des convulsions et l'abiratérone, de l'hépatotoxicité, des problèmes cardiaques ainsi que des effets indésirables liés à des concentrations sériques élevées de minéralocorticoïdes (œdème périphérique, hypertension et hypokaliémie).

Besoin de santé

Présentement, les patients atteints d'un CPRC et porteurs de métastases osseuses symptomatiques, mais sans métastase viscérale, peuvent recevoir le docetaxel. À la progression de la maladie, l'abiratérone ou l'enzalutamide constituent les choix de traitement remboursés si le patient n'a pas reçu d'abiratérone antérieurement. Cependant, la majorité en reçoit actuellement. Par conséquent, l'usage du radium-223 pour le traitement du CPRCm post chimiothérapie représenterait la seule option thérapeutique. Il comblerait un besoin de santé jugé important. Il en est de même pour les patients ne pouvant pas recevoir de docetaxel en raison de leur âge ou de leur état de santé. Pour ceux ne voulant pas recevoir de chimiothérapie en raison de ses effets indésirables potentiels, le besoin de santé, quoique présent, a été jugé plutôt faible. Par ailleurs, il ne faut pas oublier qu'il s'agit d'un traitement à visée palliative, lequel a pour but de permettre à l'individu de vivre quelques mois de plus. L'objectif des thérapies palliatives est aussi d'assurer que les traitements permettent aux patients de demeurer dans un bon état général afin de pouvoir profiter de leurs derniers mois avec leur famille et leurs proches.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que le radium-223 satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement du CPRC chez les patients porteurs de métastases osseuses symptomatiques, mais sans métastase viscérale.

Motifs de la position unanime

- Les résultats de l'étude ALSYMPCA, de très bonne qualité méthodologique, permettent de reconnaître les bénéfices cliniques du radium-223.
- Les résultats démontrent que le radium-223 prolonge de 3,6 mois la survie médiane globale chez les patients atteints d'un CPRC et porteurs de métastases osseuses symptomatiques comparativement au placebo. L'ampleur de ce gain est jugée cliniquement importante. Il correspond à une réduction de 30 % du risque de décès.
- L'usage du radium-223 retarde de 5,8 mois l'apparition du premier événement osseux symptomatique comparativement au placebo, ce qui a été jugé cliniquement significatif.
- Les résultats des autres objectifs d'évaluation secondaires notamment les délais avant la progression de la PA et de l'APS sont également en faveur du radium-223.
- Le radium-223 est bien toléré.
- L'usage de ce produit améliore légèrement la qualité de vie des patients comparativement au placebo.
- Le radium-223 représente la seule option thérapeutique pour les patients atteints d'un CPRC, porteurs de métastases osseuses symptomatiques et ayant déjà reçu l'abiratérone et le docetaxel. Il comblerait un besoin de santé jugé important. Il en est de même pour les patients ne pouvant pas recevoir de docetaxel.

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).

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

Le prix d'une fiole de 6 000 kBq de radium-223 est de ■■■ \$. Le coût de traitement à raison d'une dose de 50 kBq/kg une fois par cycle de 28 jours est de ■■■ \$ alors qu'il est de ■■■ \$ pour les 6 cycles recommandés quel que soit le poids du patient. À titre comparatif, son coût pour un cycle de 28 jours est supérieur à celui de l'enzalutamide et de l'abiratérone (3 175 \$). Il est également plus élevé que le coût pour un cycle de traitement de 21 jours avec le docetaxel, qui est de 497 \$.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant présente 2 analyses non publiées qui évaluent l'efficacité du radium-223 pour le traitement d'une part des patients atteints d'un CPRCm n'ayant jamais reçu de docetaxel et d'autre part de ceux en ayant déjà reçu. Les données d'efficacité proviennent de l'étude ALSYMPCA. Notons qu'elles n'ont pas été retenues afin d'apprécier l'efficacité du radium-223.

Ainsi, pour l'analyse principale, les ratios coût-efficacité et coût-utilité du radium-223 sont obtenus comparativement au placebo, soit pour les patients qui n'ont jamais reçu du docetaxel, soit pour ceux ayant déjà été traités avec ce dernier. Cette analyse n'est pas retenue parce que :

- Pour les patients qui n'ont jamais reçu du docetaxel, le choix du placebo comme comparateur n'est plus pertinent d'un point de vue clinique et pharmacoéconomique. En effet, le docetaxel est actuellement le traitement de référence pour cette population. Ainsi, le choix du docetaxel comme comparateur aurait été plus acceptable.
- Pour les patients ayant déjà reçu du docetaxel, les comparateurs les plus pertinents sont l'abiratérone et l'enzalutamide. Dans ce contexte, le placebo n'est pas un comparateur jugé acceptable pour cette population de patients.

Pour la seconde analyse, les ratios sont obtenus comparativement à l'abiratérone, à l'enzalutamide et au cabazitaxel. Toutefois, bien que ces comparaisons soient utiles d'un point de vue clinique, cette analyse n'est pas retenue pour les raisons suivantes :

- Le cabazitaxel n'est pas inscrit sur la *Liste de médicaments – Établissements* au Québec. Il ne peut être considéré comme un comparateur pertinent.
- L'absence de données cliniques basées sur des comparaisons directes entre le radium-223 et l'abiratérone ou l'enzalutamide, rend les résultats pharmacoéconomiques obtenus en faveur du radium-223 incertaines.

Patients qui n'ont jamais reçu de docetaxel

L'INESSS retient le docetaxel comme comparateur le plus approprié pour les patients qui n'en ont jamais reçu, car celui-ci est le traitement standard à cette étape. Toutefois, en l'absence d'essais cliniques de comparaison directe entre le radium-223 et le docetaxel permettant d'établir les bénéfices cliniques comparatifs entre ces 2 produits, l'INESSS ne retient pas l'analyse coût-utilité et tente de réaliser une analyse coût-conséquences à partir de la mise en parallèle des données cliniques.

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

Analyse coût-conséquences réalisée par l'INESSS comparant le radium-223 et le docetaxel pour le traitement des patients atteints de CPRCm et qui n'ont jamais reçu de docetaxel

	Radium-223 Essai ALSYMPCA (Parker 2013)	Docetaxel Essai Tax-327 (Tannock 2004)
DONNÉES CLINIQUES		
Survie médiane globale	16,1 mois c. 11,5 mois Différence de 4,6 mois	18,9 mois c. 16,5 mois Différence de 2,4 mois
Délai médian avant la progression de l'APS	3,6 c. 3,4 mois ^a Différence de 0,2 mois	7,7 mois c. 7,8 mois Différence de -0,1 mois
Bilan comparatif de l'efficacité	Efficacité semble similaire	
Effets indésirables (EI)	Bien toléré : EI grades 3-4 c. placebo (< 6 %) : thrombocytopénie et neutropénie	Toxicité importante : EI grades 3-4 : neutropénie (32 %), anémie et fatigue (< 6 %)
Bilan comparatif de l'innocuité	Profil d'innocuité semble en faveur du radium-223	
Qualité de vie	Absence de données probantes démontrant un avantage comparatif pour un des deux produits	
DONNÉES ÉCONOMIQUES		
Coût par cycle	█ \$	497 \$
Coût de traitement théorique par patient	█ \$ (coût maximal)	4 722 \$ (coût médian)
Bilan comparatif des coûts	Le coût de traitement théorique avec le radium-223 est largement supérieur à celui du docetaxel	
BILAN	<p><i>Sur le plan clinique, efficacité semble comparable malgré quelques différences. Innocuité en faveur du radium-223. Absence de données probantes comparatives sur la qualité de vie. Coût de traitement théorique du radium-223 très supérieur à celui du docetaxel. Radium-223 est un traitement non efficient.</i></p>	

a Résultats obtenus chez la population totale de l'étude ALSYMPCA

c. Contre

n.d. Non disponible

Au regard de cette comparaison indirecte, l'INESSS identifie plusieurs différences entre les études des 2 produits qui en limitent sa portée, soit :

- Les devis des études sont différents : l'étude ALSYMPCA est un essai multicentrique, à répartition aléatoire (2:1), à double insu et contrôlé par placebo. Celui pour le docetaxel est également multicentrique et à répartition aléatoire (1:1), mais le devis est ouvert et contrôlé avec un comparateur actif, soit la mitoxantrone.
- Les populations sont différentes : contrairement aux patients de l'essai Tax-327, ceux inclus dans l'étude ALSYMPCA ne sont pas porteurs de métastases viscérales.
- Les résultats cliniques présentés pour les patients n'ayant jamais reçu de docetaxel sont issus d'analyses de sous-groupes pour le radium-223.

Dans ce contexte, l'INESSS est d'avis que les données cliniques des 2 études doivent être comparées avec une prudence et sont empreintes d'une grande incertitude.

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 somme, le bilan des coûts et des conséquences du radium-223 comparativement au docetaxel est incomplet. En effet, l'absence de données d'efficacité comparative fiables entre le radium-223 et le docetaxel ainsi que l'absence de données de qualité de vie comparatives empêchent la réalisation d'un bilan adéquat. Dans ces circonstances, l'INESSS ne peut pas se prononcer sur l'efficacité du radium-223 chez les patients qui n'ont jamais reçu de docetaxel par insuffisance de données.

Patients qui ont déjà reçu du docetaxel

L'enzalutamide et l'abiratérone sont les comparateurs les plus appropriés pour les patients qui ont déjà reçu le docetaxel, car ceux-ci représentent actuellement les standards de traitement après l'échec de ce dernier. Toutefois, en absence d'essais cliniques comparant directement ces produits et qui permettraient d'établir les bénéfices cliniques, l'INESSS ne retient pas l'analyse coût-utilité et réalise une analyse coût-conséquences.

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).

Analyse coût-conséquences réalisée par l'INESSS comparant le radium-223, l'enzalutamide et l'abiratérone pour le traitement des patients atteints de CPRCm et qui ont déjà reçu du docetaxel

Études cliniques	Radium-223 Essai ALSYMPCA	Enzalutamide Essai AFFIRM Scher 2012	Abiratérone Essai COU-AA-301 De Bono (2011)
DONNÉES CLINIQUES			
Survie médiane globale	14,4 c. 11,3 mois ^a Différence de 3,1 mois	18,4 c. 13,6 mois Différence de 4,8 mois	14,8 c. 10,9 mois Différence de 3,9 mois
Délai médian avant la progression de l'APS	3,6 c. 3,4 mois ^b Différence de 0,2 mois	8,3 c. 3 mois Différence de 5,3 mois	10,2 c. 6,6 mois Différence de 3,6 mois
Délai médian avant la survenue du premier événement osseux	13,5 c. 7,8 mois ^c Différence de 5,7 mois	16,7 c. 13,3 mois Différence de 3,4 mois	9,9 c. 4,9 mois ^d Différence de 3,4 mois
Bilan comparatif de l'efficacité	<i>L'efficacité du radium-223, de l'abiratérone et de l'enzalutamide semble comparable</i>		
Effets indésirables (EI)	Bien toléré Principaux EI c. placebo : diarrhée, thrombocypénie et neutropénie	Bien toléré Principaux EI c. placebo : convulsion	Bien toléré Principaux EI c. placebo : hépatotoxicité, problème cardiaque, hypertension, hypokaliémie
Bilan comparatif de l'innocuité	<i>Profil d'innocuité différent avec tolérabilité similaire</i>		
Qualité de vie (QDV)	Améliore la QDV c. placebo	Améliore la QDV c. placebo	Améliore la QDV c. placebo
Bilan comparatif de la qualité de vie	<i>Avantage sur la qualité de vie similaire</i>		
DONNÉES ÉCONOMIQUES			
Coût par cycle	█ \$	3 175 \$	3 175 \$
Coût de traitement théorique par patient	█ \$ (Coût maximal)	28 470 \$ (Coût médian)	27 440 \$ (Coût médian)
Bilan comparatif des coûts	<i>Coûts de traitement de même ampleur</i>		
BILAN	<p><i>Sur le plan clinique, efficacité semble comparable. Innocuité similaire. Effet sur la qualité de vie comparable. Coûts de traitement théoriques de même ampleur. Conclusion pharmacoéconomique pour le radium-223 semblable à celle des 2 autres produits : donc 3 traitements non efficaces.</i></p>		

a Résultats provenant de la publication de Parker 2013

b Résultats obtenus chez la population totale de l'étude ALSYMPCA (Parker 2013)

c Résultats provenant de la publication de Sarto 2014

d Délai médian avant la survenue du premier événement osseux chez au moins 25 % des patients

c. Contre

En ce qui concerne cette comparaison indirecte, quoique les devis des études soient semblables, l'INESSS identifie quelques différences qui limitent la portée de la comparaison :

- Il s'agit d'essais contrôlés par un placebo.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues 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 populations sont différentes : contrairement aux patients des essais AFFIRM et COU-AA-301 où environ 10 % sont porteurs de métastases viscérales, ceux inclus dans l'étude ALSYMPCA n'en présentent pas.

En somme, malgré les limites inhérentes à ce type de comparaison basée sur la mise en parallèle de données, le bilan des coûts et des conséquences du radium-223 est comparable au bilan obtenu avec l'enzalutamide et l'abiratérone. Ainsi, considérant que, lors de leur évaluation respective, l'abiratérone et l'enzalutamide n'ont pas été jugés des options de traitement efficaces pour l'indication visée, l'INESSS est d'avis que le radium-223 est lui aussi une option de traitement qui n'est pas coût-efficace.

Conclusion sur les aspects économique et pharmacoéconomique

Patients qui n'ont jamais reçu du docetaxel

Le bilan des coûts et des conséquences du radium-223 comparativement au docetaxel est incomplet. En effet, l'absence de données d'efficacité comparative fiables entre le radium-223 et le docetaxel ainsi que l'absence de données de qualité de vie comparative empêche la réalisation d'un bilan adéquat. Dans ces circonstances, l'INESSS ne peut pas se prononcer sur l'efficacité du radium-223 chez les patients qui n'ont jamais reçu de docetaxel par insuffisance de données.

Patients qui ont déjà reçu du docetaxel

Selon l'INESSS, le bilan permet de conclure que sur le plan clinique, l'efficacité du radium-223 semble comparable à celle de l'abiratérone et de l'enzalutamide. De même, les profils d'innocuité et l'effet sur la qualité de vie des 3 traitements sont similaires. Enfin, leurs coûts de traitement théoriques sont du même ordre de grandeur. Le coût de traitement avec le radium-223 est très élevé. Pour toutes ces raisons, l'INESSS est d'avis que le radium-223, tout comme l'abiratérone et l'enzalutamide pour cette indication, ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique. Finalement, une mesure d'atténuation du fardeau économique par une contribution financière importante du fabricant permettrait d'améliorer le bilan entre les bénéfices cliniques et le coût de traitement du radium-223 pour cette indication.

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)

Le radium-223 présente certains inconvénients notamment son administration intraveineuse qui nécessite des ressources hospitalières comparativement à la prise orale de l'abiratérone et de l'enzalutamide. Notons également les précautions d'utilisation particulières de ce produit en raison de son caractère radioactif.

Certains patients atteints de CPRCm ne désirent pas recevoir de docetaxel en raison des effets indésirables que cette chimiothérapie peut potentiellement provoquer. Pour ceux qui ont déjà reçu de l'abiratérone, le radium-223 représenterait leur seule option thérapeutique. L'INESSS est sensible au choix personnel du patient dans son cheminement thérapeutique et cette considération a été prise en compte. Toutefois, le coût de traitement avec le radium-223 étant très important comparativement à celui du docetaxel, un traitement efficace de moindre coût, l'INESSS est d'avis qu'il ne serait pas équitable envers tous les patients que les personnes ne voulant pas recevoir de docetaxel puissent faire le choix de ce traitement, et ce, dans un contexte de ressources limitées du système de santé.

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

Analyse d'impact budgétaire

L'impact budgétaire présenté par le fabricant repose sur des données épidémiologiques, sur les parts de marché et sur les données des études cliniques. Il prévoit que le médicament sera utilisé chez les patients dont le traitement par le docetaxel a échoué, qui ne sont pas admissibles au traitement par le docetaxel ou qui le refusent. Il suppose que █ % des patients atteints de CPRC et porteurs de métastases osseuses ont reçu du docetaxel et que █ % n'en n'ont pas reçu. Le fabricant estime que des parts de marché de █ %, █ % et █ % seraient détenues par le radium-223 pour les patients ayant déjà été traités avec le docetaxel. De plus, il estime ses parts de marché à █ %, █ % et █ % pour les patients qui n'ont pas été traités avec le docetaxel. Ces parts proviendraient du transfert des patients recevant de l'█ ou de l'█ ou ne recevant pas d'autre traitement. Au total, cela correspond à █, █ et █ patients qui seraient traités avec le radium-223 au cours des 3 premières années suivant son inscription. Il a été supposé que la durée moyenne de traitement par patient serait de 5 cycles de 28 jours avec le radium-223.

Impact budgétaire net de l'inscription de Xofigo^{MC} à la Liste de médicaments – Établissements pour le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^a	Établissements et RAMQ	█ \$	█ \$	█ \$	█ \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			█ \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			█ \$
INESSS ^b	RAMQ ^c	742 668 \$	764 903 \$	-1 074 740 \$	-2 582 311 \$
	Établissements	11 164 959 \$	14 014 669 \$	17 027 050 \$	42 206 678 \$
	Analyses de sensibilité ^d	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			21 264 151 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			52 481 138 \$

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste pour les médicaments remboursés par la RAMQ.

b Pour les patients ayant déjà reçu du docetaxel ou ne pouvant pas en recevoir

c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

d Les estimations représentent les coûts additionnels pour le budget médicament du système de santé.

L'INESSS juge l'estimation réalisée par le fabricant sous-estimée. Malgré que la majorité de ses hypothèses soient jugées réalistes, certaines ont été modifiées par l'INESSS :

- Le pourcentage des patients atteints de CPRC et porteurs de métastases osseuses ayant reçu du docetaxel est augmenté à 75 %.
- La durée de traitement avec le radium-223 est de 6 cycles, ce qui correspond à la durée médiane de traitement observée dans l'étude ALSYMPCA.
- Les parts de marché du radium-223 sont augmentées.
- Les estimations prennent en compte les patients ayant déjà reçu du docetaxel ou ne pouvant pas en recevoir en raison d'une contre-indication ou d'une intolérance sérieuse.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 42,2 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements pour les 3 premières années suivant l'inscription du radium-223 à la section des médicaments d'exception. Toutefois, son inscription entraînerait des économies d'environ 2,6 M\$ pour le budget de la RAMQ pour les 3 premières années avec la diminution de l'utilisation de l'abiratéron et de l'enzalutamide. Donc au total,

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).

des coûts additionnels d'environ 39,6 M\$ (moyenne de 13,2 M\$/an) pourraient s'ajouter au budget médicament du système de santé. Ces estimations correspondent à ■■■, ■■■ et ■■■ patients par année au cours des 3 premières années (nombre moyen annuel de ■■■ patients) traités avec le radium-223.

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

L'inscription du radium-223, dont le coût de traitement individuel est très élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 13,2 M\$ pour le traitement de ■■■ personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'inscription du médicament. Les établissements ont l'obligation d'atteindre l'équilibre budgétaire. L'ajout de nouveaux médicaments à la *Liste de médicaments – Établissements* leur impose un fardeau économique qui devient de plus en plus difficile à gérer.

Coût d'opportunité lié à l'inscription du radium-223 – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 13 208 122 \$

Comparaison	Coût additionnel annuel moyen par patient	Nombre de personnes ciblées
Coûts en médicaments		
Traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration par le radium-223	■■■ \$	■■■
Coûts en soins de santé		
Équivalent en soins infirmiers pour les soins à domicile	1 001 \$	13 195
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	60 460 \$	218
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	68 000 \$	194
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	215 \$	61 385

Perspective du patient

Les éléments mentionnés dans la perspective du patient proviennent des lettres reçues des patients ou des groupes de patients au cours de l'évaluation.

Le patient atteint d'un CPRC qui est porteur de métastases osseuses symptomatiques est confronté à un pronostic sombre, son espérance de vie étant de moins de 24 mois. Par conséquent, l'accès à une thérapie qui retarde la progression de la maladie en agissant sur les métastases osseuses et qui prolonge la survie est considéré comme très important. En effet, en absence de traitement, les métastases osseuses peuvent entraîner de graves complications invalidantes susceptibles d'engendrer de la douleur, des fractures et une compression de la moelle épinière et de rendre nécessaire une radiothérapie ou des interventions chirurgicales. L'augmentation de la douleur et la réduction de la mobilité se traduisent par une détérioration de la qualité de vie des patients. De plus, le traitement standard à ce stade de la maladie est la chimiothérapie à base de docetaxel. Ce traitement entraîne des effets indésirables importants et certains patients ne peuvent le tolérer, car leur état de santé est fragile. Quoique la majorité des patients soient disposés à endurer des effets indésirables importants si le traitement proposé

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).

est efficace, ils souhaitent avoir accès à un traitement qui entraîne moins d'effets indésirables tel que le radium-223. L'inscription du radium-223 permettrait à certains patients de recevoir un traitement, ce qui n'est pas possible présentement chez ceux ayant reçu de l'abiratéron avant le docetaxel.

Perspective du clinicien

Le radium-223 constitue une option thérapeutique novatrice, qui utilise un mécanisme d'action différent des thérapies actuelles, pour les patients atteints de CPRC qui sont porteurs de métastases osseuses symptomatiques. L'appréciation de l'efficacité et de l'innocuité repose sur des données de niveau de preuve élevé. L'ampleur du bénéfice observé sur la survie globale (3,6 mois) est considérée comme importante. Présentement, les patients à ce stade de la maladie se voient offrir du docetaxel, une chimiothérapie cytotoxique qui entraîne de nombreux effets indésirables. Quoique ceux-ci puissent être pris en charge de façon à ce que leur survenue ou leur intensité soient diminuées, un certain nombre de patients ne peuvent recevoir le docetaxel. Ces derniers ne bénéficient alors que des meilleurs soins de confort. Pour les patients admissibles au docetaxel, la chimiothérapie devrait être l'option de traitement. Toutefois, le médecin a l'obligation morale et légale de mentionner à son patient toutes les options thérapeutiques et de mentionner les effets indésirables associés à chacune de celles-ci. Le patient peut alors choisir son traitement en toute connaissance de cause.

L'absence de remboursement d'un médicament dont la valeur thérapeutique est reconnue place le médecin dans une position difficile des points de vue éthique et déontologique. Le médecin a l'obligation de divulguer à son patient la disponibilité du radium-223. Si le médicament n'est pas inscrit, il doit l'informer des motifs de la recommandation et de l'existence de la mesure de nécessité médicale particulière prévue à l'article 116 de la Loi sur les services de santé et les services sociaux. Il peut procéder à la demande s'il s'agit du meilleur traitement disponible pour lui. La demande doit alors être étudiée dans l'établissement par le comité de pharmacologie. Des décisions différentes peuvent être prises dans les différents établissements. Cela impose un fardeau budgétaire imprévu important pour les établissements et qui peut exiger de faire d'autres choix. Cette démarche soulève des questions quant à l'équité d'accès. De plus, il s'agit d'un processus administratif moins transparent et pour lequel il n'existe pas de mécanisme de reddition de compte explicite. Un suivi étroit est requis et le traitement serait arrêté lors de la progression de la maladie, et ce, d'autant plus que le coût est très élevé.

Perspective du citoyen

Actuellement, l'analyse de la perspective citoyenne est difficile à mener dossier par dossier, car il n'existe pas d'écrits scientifiques ou éthiques propres à chaque médicament. Il faut donc aborder les dossiers en opérant une remontée vers des thèmes plus généraux, par exemple : un allongement modeste de la vie à un coût potentiellement très élevé, l'attitude souhaitable devant des données de qualité modestes quand nous savons pertinemment qu'il serait illusoire d'espérer la publication de données de meilleure qualité, la difficulté de comparer le traitement des maladies chroniques avec celui des maladies aiguës.

Mais encore faudrait-il clarifier le sens même de l'exercice. Qu'entend-on exactement par « perspective citoyenne »? Il nous semble que ce concept devient plus clair lorsqu'on le met en parallèle avec la « perspective patient ». Celle-ci vise à donner voix aux patients et à leurs proches, à permettre la prise en compte d'éléments expérientiels qui ne peuvent être saisis par les sources classiques. Elle favorise également la prise en compte de connaissances d'un autre

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

type que scientifiques. Bien que le citoyen ait fait l'expérience de la maladie, il adopte une perspective plus distanciée, mais toujours empathique. La perspective citoyenne exige de considérer la santé parmi un ensemble de biens fondamentaux que l'état doit promouvoir. Le regard citoyen est d'une ampleur plus grande que celui du payeur de taxes, ce dernier se préoccupe de l'impact de la fiscalité alors que le premier se préoccupe du bien de l'ensemble des citoyens et des arbitrages nécessaires pour la réalisation des biens fondamentaux que sont la santé, l'éducation, le développement durable, la culture, etc. La préoccupation de l'équité domine le regard citoyen, qui est enfin particulièrement attentif aux mesures qui rendent le débat démocratique possible : participation des concernés, diffusion de l'information, régulation des conflits d'intérêts. Ajoutons un élément paradoxal, le regard citoyen perçoit la diversité des conceptions du monde, des valeurs et des représentations de la vie bonne. Il favorise un vivre ensemble qui assume la diversité.

C'est dans cette perspective que l'INESSS a pris en considération des éléments issus d'une recension ciblée des écrits sur le concept de justice distributive ainsi que sur différents éléments issus d'une analyse ciblée des médias et des médias sociaux face aux traitements en oncologie ainsi qu'à la question de l'accès aux soins de santé. Il s'agit d'une démarche préliminaire qui doit être abordée de façon critique et en tenant compte de ses limites méthodologiques. La perspective citoyenne n'est pas le simple reflet des valeurs et jugements ambiants. Bien que l'exercice soit périlleux, faute de pouvoir réunir des citoyens et de mettre en place les conditions idéales d'une délibération en termes de représentation et d'information, ce point de vue doit être construit de façon critique en imaginant quel serait le point de vue d'un citoyen soucieux du bien commun, indépendant et informé.

Le Québec s'est doté d'un système public de soins de santé car la santé est considérée comme une valeur importante. De plus, les Québécois adhèrent à un idéal de solidarité qui les motive à assumer collectivement les risques liés à la santé. Le citoyen adhère à l'objectif d'un « accès équitable et raisonnable aux soins de santé » que le législateur a inscrit dans la législation. Cependant, cet « accès raisonnable » exige la prise en compte des ressources disponibles, il y va de la pérennité du système. Les coûts d'opportunité sont des paramètres incontournables. Par ailleurs, l'« équitable » impose, en outre, la recherche de la juste proportion des ressources en fonction de la morbidité et de la mortalité associées à des problèmes de santé.

Il est également important de reconnaître que la maladie et la santé peuvent être considérées comme un objet économique et politique. Elles sont soumises à des pressions par différents groupes dont la mission n'est pas le bien commun dans son aspect de recherche de la santé des personnes et de la collectivité. Cette dimension de l'économie du médicament doit être prise en compte dans l'analyse réflexive des données étudiées. Il est aussi important d'adopter une position critique qui prenne en compte cette réalité. La maladie est non seulement une donnée organique, elle est également une création de la culture. Les forces du marché et les idéologies participent à la construction sociale de la maladie.

L'INESSS estime qu'il est crucial, lorsqu'il évalue l'opportunité d'inscrire un médicament dans la perspective du citoyen, d'apprécier le coût d'opportunité d'une nouvelle stratégie thérapeutique et le bienfait clinique qu'il peut procurer; et de mettre en évidence les renoncements que tout choix implique, donc les gains en santé qui pourraient être atteints avec la même somme dans d'autres maladies. Ne lui appartient pas de procéder à l'analyse pour d'autres domaines, néanmoins, l'INESSS, en valorisant la perspective citoyenne, met en évidence que le décideur

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

public ne peut échapper à l'exercice risqué, mais inévitable de pondérer le gain en santé obtenu avec une nouvelle thérapie à ce qui pourrait être créé dans d'autres situations. La transparence des processus, des informations, des jugements quant à la qualité et la disponibilité de l'information pavent la voie au respect de décisions reposant souvent sur des données comportant de nombreuses incertitudes et qui doivent pourtant servir à trancher dans les domaines les plus sensibles : la vie, la mort, la souffrance.

À cet égard, prenant acte de cet a priori, l'INESSS est d'avis qu'aux yeux d'un citoyen non atteint de la maladie, il serait raisonnable de convenir que Xofigo^{MC} représente une option clinique qui peut être jugée significative, puisqu'elle permet au patient de vivre quelques mois de plus avec sa famille, avec une certaine qualité de vie. Dans une perspective de justice distributive, son remboursement ne découlerait pas d'une décision responsable, juste et équitable compte tenu du coût soumis par le fabricant. Il serait donc nécessaire que ce dernier participe à des mesures d'atténuation du fardeau économique.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus à la loi

Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis que le radium-223, au prix soumis et selon les modalités actuelles, ne représente pas une thérapie qu'il est responsable d'inscrire sur les listes de médicaments, à moins que ce produit fasse l'objet d'une mesure d'atténuation du fardeau économique visant à rendre le rapport entre son coût et son efficacité acceptable, et cela dans le but d'assurer à l'ensemble des citoyens un accès équitable et raisonnable aux soins de santé. De plus, seule une indication reconnue comprenant des mesures strictes d'utilisation peut s'avérer un choix raisonnable et responsable. La recommandation unanime des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- Les résultats proviennent d'une étude ayant un niveau de preuve élevé.
- Le radium-223 procure un gain de survie médiane globale de 3,6 mois par rapport au placebo. Ce gain est jugé cliniquement important.
- Le radium-223 est bien toléré.
- Le radium-223 améliore la qualité de vie des patients comparativement au placebo.
- Le radium-223 représente la seule option thérapeutique pour les patients atteints d'un CPRC, porteurs de métastases osseuses symptomatiques et ayant déjà reçu de l'abiratéron et du docetaxel. Il comblerait un besoin de santé jugé important. Il en est de même pour les patients ne pouvant pas recevoir de docetaxel.
- Chez les patients qui n'ont jamais reçu de docetaxel, l'INESSS ne peut se prononcer sur l'efficacité du radium-223 en raison de l'insuffisance des données.
- Chez les patients qui ont déjà reçu du docetaxel, le bilan des coûts et des conséquences du radium-223 est jugé comparable au bilan obtenu avec l'enzalutamide et l'abiratéron. Ainsi, considérant que, lors de leur évaluation respective, l'abiratéron et l'enzalutamide n'ont pas été jugés des options de traitement efficaces pour l'indication visée, l'INESSS est d'avis que le radium-223 est lui aussi une option de traitement qui n'est pas coût-efficace.
- En comparaison avec certains exemples économiques en termes de coût d'opportunité, les sommes à investir pour rembourser le radium-223 posent des défis éthiques majeurs au sein des établissements 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).

- Comme il s'agit d'un cancer fréquent, le nombre de personnes qui pourraient utiliser ce traitement est élevé, ce qui entraîne un impact budgétaire très important, estimé à près de 40 M\$ sur 3 ans.
- Une mesure d'atténuation du fardeau économique par une contribution financière importante du fabricant permettrait de rendre le radium-223 efficient.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et coll.** Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364(21):1995-2005.
- **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/>
- **Parker C, Nilsson D, Heinrich SI, et coll.** Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369:213-23.
- **Sarto O, Coleman R, Nilsson S, et coll.** Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol* 2014;15(7):738-46.
- **Scher HI, Fizazi K, Saad F, et coll.** Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:1187-97.
- **Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et coll.** Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-12.

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).