

## STIVARGA<sup>MC</sup> – Carcinome hépatocellulaire

Avis transmis au ministre en août 2018

**Marque de commerce :** Stivarga

**Dénomination commune :** Régorafenib

**Fabricant :** Bayer

**Forme :** Comprimé

**Teneur :** 40 mg

### Avis d'ajout d'une indication reconnue aux listes des médicaments – Médicament d'exception – Avec conditions

---

#### RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'ajouter une indication reconnue à Stivarga<sup>MC</sup> pour le traitement des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) et ayant déjà été traités au sorafenib, si les conditions suivantes sont respectées et selon l'indication reconnue proposée.

#### Conditions

- Atténuation du fardeau économique.
- Inscription de Nexavar<sup>MC</sup> aux listes des médicaments – Médicaments d'exception.

#### Indication reconnue pour le paiement du régorafenib

- ◆ en monothérapie, pour le traitement du carcinome hépatocellulaire réfractaire au sorafenib, chez les personnes :
  - ayant toléré antérieurement un traitement au sorafenib, défini par l'administration d'une dose supérieure ou égale à 400 mg par jour pendant au moins 20 des 28 derniers jours précédant l'arrêt du sorafenib.  
et
  - dont la fonction hépatique est préservée, correspondant au stade Child-Pugh A.  
et
  - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie confirmée par imagerie.

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 par 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

Stivarga<sup>MC</sup> est utilisé pour traiter les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire de stade avancé et dont la maladie a progressé pendant un traitement avec Nexavar<sup>MC</sup>. Actuellement, aucune option thérapeutique n'est disponible à ce stade de la maladie; les meilleurs soins de soutien sont offerts à ces patients et leur espérance de vie est d'environ huit mois.

Les résultats d'une bonne étude montrent que Stivarga<sup>MC</sup> permet de prolonger la vie des patients de 2,8 mois, comparativement aux meilleurs soins de soutien. Les bénéfices cliniques de Stivarga<sup>MC</sup> ont été observés chez des patients ayant bien toléré Nexavar<sup>MC</sup> et présentant un bon état général ainsi qu'une bonne fonction hépatique. Stivarga<sup>MC</sup> représenterait une nouvelle option de traitement pour ces patients et répondrait à un besoin de santé jugé important à ce stade de la maladie.

Le coût de traitement avec Stivarga<sup>MC</sup> est élevé. De plus, le rapport entre son coût et son efficacité (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie) est élevé, comparativement aux meilleurs soins de soutien. Par ailleurs, l'INESSS estime que durant les trois prochaines années, Stivarga<sup>MC</sup> entraînerait des dépenses additionnelles d'environ 3,5 millions de dollars sur le budget de la RAMQ pour le traitement de ces patients.

L'INESSS est conscient de l'importance de prolonger la vie de ces patients le plus longtemps possible. Dans un contexte de ressources limitées, il doit formuler des recommandations pour que ces ressources soient investies de façon responsable, afin de permettre d'aider le plus de personnes possible dans l'ensemble du système de santé. Dans ce cas, l'INESSS recommande au ministre d'ajouter une indication reconnue à Stivarga<sup>MC</sup>, à la condition que le fabricant contribue à réduire le fardeau économique.

## 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 et oncologues médicaux, de radio-oncologues, de chirurgiens et de pharmaciens spécialisés en oncologie. En ce qui a trait aux autres critères prévus par 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 régorafenib est un inhibiteur de multiples protéines kinases impliquées notamment dans l'angiogenèse tumorale, l'oncogenèse et l'immunité tumorale. Il s'administre par voie orale et est entre autres indiqué « pour le traitement des patients souffrant de carcinome hépatocellulaire ayant déjà été traités avec le sorafenib ». Il s'agit de la première évaluation de Stivarga<sup>MC</sup> par l'INESSS pour le traitement du carcinome hépatocellulaire.

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 par 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**

### **Contexte de la maladie**

Le CHC est une tumeur maligne des cellules du parenchyme hépatique et représente plus de 90 % des cas de cancer du foie (Llovet 2016). Plus de 80 % des CHC sont associés à une cirrhose hépatique dont l'étiologie est la plus souvent liée à une hépatite B, à une hépatite C ou à l'abus d'alcool (Llovet 2016). La Société canadienne du cancer estime qu'en 2017, 660 nouveaux cas de cancer du foie ont été diagnostiqués au Québec et que 285 personnes sont décédées des suites de cette maladie. Le CHC est un cancer agressif qui ne provoque généralement des symptômes qu'à un stade avancé de la maladie. Par conséquent, la plupart des cas sont diagnostiqués tardivement et présentent un mauvais pronostic (Block 2010). Le taux de survie à cinq ans est de 19 %.

Le CHC de stade avancé non résécable est incurable. Son traitement vise principalement à prolonger la survie tout en maintenant la qualité de vie. À ce stade de la maladie, lorsque les patients ne peuvent bénéficier d'une thérapie locorégionale palliative (embolisation, chimioembolisation et radioembolisation), une thérapie ciblée avec le sorafenib est actuellement le traitement de référence. Ce dernier n'est pas inscrit aux listes des médicaments, mais est disponible selon la mesure du patient d'exception de la RAMQ. Il n'existe pas de traitement standard suivant une progression sous sorafenib. Le CHC est généralement réfractaire à la chimiothérapie.

### **Analyse des données**

Parmi les données analysées, l'étude RESORCE (Bruix janvier 2017, Bruix juin 2017) a été retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude RESORCE est un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du régorafenib à celles d'un placebo, chez les patients atteints d'un CHC de stade B ou C selon le Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), et ayant déjà été traités au sorafenib. Les 573 sujets inclus dans l'étude devaient notamment présenter une progression radiologique documentée pendant un traitement au sorafenib, avoir toléré une dose quotidienne d'au moins 400 mg de sorafenib pendant au moins 20 des 28 derniers jours précédant l'arrêt, présenter une fonction hépatique non altérée (stade Child-Pugh A) ainsi qu'un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification, selon la région géographique, l'ECOG, le taux d'alpha-fœtoprotéines, l'atteinte extrahépatique et l'envahissement macrovasculaire. Les patients ont été répartis en deux groupes pour recevoir, selon un ratio 2:1, le régorafenib à raison d'une dose quotidienne de 160 mg ou un placebo pendant les 21 premiers jours de chaque cycle de 28 jours, en ajout aux meilleurs soins de soutien. Les traitements étaient administrés jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. La poursuite du traitement au régorafenib était toutefois permise après la progression initiale, et ce, à la discrétion des investigateurs. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, leur administration pouvait être interrompue temporairement ou la dose de régorafenib pouvait être réduite. Le paramètre d'évaluation principal est la survie globale. Les principaux résultats de l'analyse finale, obtenus après la survenue de 65 % des événements (373 décès), selon une population en intention de traiter, sont présentés dans le 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 par 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 d'efficacité de l'étude RESORCE (Bruix janvier 2017)

Paramètre d'efficacité <sup>a</sup>	Régorafenib <sup>b</sup> (n = 379)	Placebo <sup>b</sup> (n = 194)	RRI (IC95 %) et valeur p
Survie médiane globale	10,6 mois	7,8 mois	0,63 (0,5 à 0,79) p = 0,00002
Survie médiane sans progression <sup>c</sup>	3,1 mois	1,5 mois	0,46 (0,37 à 0,56) p < 0,000001
Réponse tumorale objective <sup>c,d</sup>	11 %	4 %	p = 0,0047
Maîtrise de la maladie <sup>c,e</sup>	65 %	36 %	p < 0,0001

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; RRI : Rapport des risques instantanés.

a Suivi médian de sept mois.

b Tous les patients reçoivent les meilleurs soins de soutien.

c Évaluation par les investigateurs selon les critères d'évaluation modifiés *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (mRECIST) (Lencioni 2010).

d Pourcentage de patients présentant une réponse complète ou partielle.

e Pourcentage de patients présentant une réponse complète, une réponse partielle ou une stabilisation de la maladie maintenue pendant au moins 6 semaines.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne de l'étude sont les suivants :

- Cette étude correspond à un niveau de preuve élevé et est jugée de bonne qualité méthodologique.
- Les caractéristiques de base des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes. Les caractéristiques des progressions pendant un traitement au sorafenib sont également semblables entre les groupes (nouvelles lésions extra-hépatiques et intra-hépatiques, croissance de lésions extra-hépatiques ou intrahépatiques, ou les deux).
- La répartition aléatoire a été stratifiée selon des éléments jugés pertinents.
- Le paramètre d'évaluation principal, la survie globale, constitue le paramètre d'importance clinique reconnu.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- Le placebo représente un comparateur pertinent puisqu'aucune autre option thérapeutique n'est actuellement disponible à ce stade de la maladie.
- La population de l'étude ne correspond qu'à une faible proportion de patients atteints d'un CHC de stade avancé puisqu'elle n'inclut que les sujets ayant bien toléré le sorafenib et présentant un bon état général (ECOG 0 ou 1) ainsi qu'une fonction hépatique préservée (stade Child-Pugh A). En pratique clinique, les patients présentent une atteinte hépatique plus importante et un état de santé plus détérioré. De plus, le sorafenib est associé à une toxicité jugée importante. Ainsi, de l'avis des experts, la population de l'étude ne correspond qu'à une faible proportion de patients atteints d'un CHC de stade avancé.

Les résultats démontrent que le régorafenib prolonge la survie globale de 2,8 mois, par rapport au placebo, ce qui correspond à une réduction du risque de mortalité de 37 %. Le gain de survie global est jugé modeste, mais cliniquement significatif à ce stade de la maladie. Les résultats des analyses de sous-groupes prédéfinies suggèrent que le régorafenib procure des bénéfices sur la survie globale dans la plupart des sous-groupes. Le gain de survie sans progression est cohérent avec les bénéfices observés sur la survie globale. En ce qui a trait aux taux de réponse, peu de réponses complètes (1 %) et partielles (10 %) ont été observées avec le régorafenib. De l'avis des experts, la prolongation de la survie globale

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

semble être principalement attribuable à la stabilisation de la maladie. Les résultats de survie globale provenant d'une analyse supplémentaire effectuée après 11 mois de suivi additionnel confirment ceux de l'analyse principale.

La qualité de vie a été mesurée au moyen de questionnaires génériques et spécifiques de la maladie, notamment le *Functional Assessment of Cancer Therapy – Hepatobiliary* (FACT-hep), lequel est un outil validé. Les scores de qualité de vie se sont avérés numériquement plus faibles avec le régorafenib qu'avec le placebo, mais l'ampleur de la différence n'atteint pas le seuil de signification clinique.

Les événements indésirables de grades 3 et 4 les plus fréquemment rapportés du régorafenib, comparativement au placebo, sont l'hypertension (15 % contre 5 %), le syndrome mains-pieds (13 % contre 1 %), la fatigue (9 % contre 5 %) et la diarrhée (3 % contre 0 %). Le pourcentage de patients ayant cessé le traitement en raison des effets indésirables est supérieur dans le groupe ayant reçu le régorafenib (10 % contre 4 %). Une réduction de la dose de régorafenib a été rapportée chez 50,5 % des sujets. De l'avis des experts, la toxicité du régorafenib est jugée acceptable chez les patients ayant bien toléré le sorafenib.

### **Besoin de santé**

Le pronostic demeure sombre pour les patients atteints d'un CHC non résécable dont la maladie a progressé pendant un traitement au sorafenib. Aucun traitement n'est actuellement inscrit aux listes des médicaments à ce stade de la maladie. Le régorafenib constituerait une nouvelle option de traitement qui prolongerait la vie de quelques mois des patients ayant toléré le sorafenib et présentant un bon état de santé ainsi qu'une fonction hépatique non altérée. Il répondrait ainsi à un besoin de santé jugé important pour une minorité de patients.

#### **Délibération sur la valeur thérapeutique**

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que le régorafenib satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement du CHC réfractaire au sorafenib.

#### **Motifs de la position unanime**

- Un gain de survie globale de 2,8 mois en faveur du régorafenib a été observé par rapport au placebo. Ce gain est jugé modeste, mais cliniquement significatif à ce stade de la maladie.
- Le gain de survie sans progression est cohérent avec les résultats de survie globale.
- Les bénéfices cliniques du régorafenib sont observés dans une population représentant une minorité des patients atteints d'un CHC de stade avancé. En effet, en pratique, peu de patients peuvent tolérer le sorafenib, et ces derniers présentent généralement une atteinte hépatique plus importante et un moins bon état de santé que la population admise dans l'étude.
- La toxicité du régorafenib est jugée acceptable chez les patients ayant bien toléré le sorafenib.
- Le régorafenib représente une nouvelle option thérapeutique à un stade de la maladie où aucun traitement avéré efficace n'est disponible. Il répondrait à un important besoin de santé, mais ce, pour une minorité de patients.

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 par 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 de vente garanti d'un comprimé de 40 mg de régorafenib est de 72,62 \$. Le coût par cycle de 28 jours de traitement, à la dose recommandée de 160 mg aux jours 1 à 21, est de 6 100 \$.

Du point de vue pharmacoeconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental du régorafenib en ajout aux meilleurs soins de soutien comparativement aux meilleurs soins de soutien seuls, pour le traitement des patients souffrant d'un CHC réfractaire au sorafenib. Cette analyse :

- se base sur un modèle de survie cloisonnée à trois états de santé, soit la survie sans progression, la progression de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel de trois ans, représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité des patients;
- s'appuie sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude RESORCE. Les données de survie sans progression et de survie globale sont extrapolées au moyen d'une approche paramétrique;
- inclut des valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie obtenues au questionnaire *EuroQol Group 5-dimensional* (EQ-5D) tirées de l'étude RESORCE;
- est réalisée selon une perspective d'un système public de soins de santé et de services sociaux dans laquelle sont considérés les coûts des médicaments, de la prise en charge des effets indésirables et de la maladie ainsi que ceux des soins de fin de vie.

Sur la base de cette analyse probabiliste, le ratio coût-utilité incrémental du régorafenib, en ajout aux meilleurs soins de soutien, s'établit à ■■■ \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY) comparativement aux meilleurs soins de soutien seuls. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 \$/QALY gagné et 100 000 \$/QALY gagné est de ■■■ % et ■■■ %, respectivement. Sur la base d'une approche déterministe, les analyses de sensibilité effectuées montrent que le ratio de ■■■ \$/QALY gagné pourrait varier de ■■■ \$/QALY gagné à ■■■ \$/QALY gagné.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Il a toutefois relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du ratio coût-utilité incrémental et il a apporté notamment les modifications suivantes :

- Gain de survie globale : En étudiant les courbes de survie globale de chacun des groupes, l'INESSS a opté pour une distribution paramétrique Weibull au lieu de log-normale, car les bénéfices à long terme générés semblent plus réalistes, selon les experts consultés. De plus, cette distribution approxime bien les courbes de Kaplan-Meier jusqu'à deux ans de suivi.
- Dose du régorafenib : Le fabricant a considéré une dose moyenne journalière qui tient compte de la réduction de la dose et des interruptions de traitement, ce qui se traduit par une réduction du coût de traitement. Pour sa part, l'INESSS a considéré la dose moyenne quotidienne rapportée dans l'étude RESORCE (144 mg), afin de tenir compte du fait que des patients pourraient recevoir une dose moindre que celle visée (160 mg) et que l'ordonnance pourrait durer plus de 28 jours. Toutefois, les pertes en médicament ne peuvent pas être exclues et un scénario considérant le coût de traitement à pleine dose est également considéré.
- Valeurs d'utilité : Celles mesurées dans l'étude RESORCE sont jugées élevées, compte tenu de la gravité de la condition médicale et du fait que la maladie a progressé malgré un traitement au sorafenib. Utiliser ces valeurs sous-estime le ratio coût-utilité différentiel. Dans son scénario de base, l'INESSS a néanmoins retenu ces valeurs, faute de meilleures données dans la population

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

ciblée. Dans une analyse de sensibilité, il a employé des valeurs d'utilité plus basses. Celles-ci ont été rapportées dans l'évaluation du NICE (2009), portant notamment sur le sorafenib pour le traitement du carcinome rénal avancé/métastatique, ainsi qu'à maintes reprises dans des études pharmacoéconomiques effectuées sur une population atteinte d'un CHC.

- Évaluation radiographique : L'usage du régorafenib engendrera notamment des tomodensitométries abdominales additionnelles, comparativement aux meilleurs soins de soutien seuls. L'INESSS a ainsi considéré ces suivis et a augmenté leur coût par rapport à celui fixé par le fabricant, sur la base de la tarification de différentes cliniques d'imagerie du Québec.
- Durée de traitement : Des patients ont été traités après la progression de la maladie dans l'étude RESORCE, ce qui ne correspond pas à ce qui serait fait dans la pratique clinique. La courbe de survie sans progression est employée pour calculer le coût de traitement au régorafenib en analyse de sensibilité.

### Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant le régorafenib, en ajout aux meilleurs soins de soutien, aux meilleurs soins de soutien seuls pour le traitement des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire réfractaire au sorafenib

Perspective MSSS	$\Delta$ AVG	$\Delta$ QALY	$\Delta$ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
<b>FABRICANT</b>				
SCÉNARIO DU FABRICANT				
<b>INESSS</b>				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES <sup>a</sup>				
1. Gain de survie globale	0,29	0,23	34 361	148 007
2. Dose du régorafenib	0,31	0,24	35 875	146 719
3. Valeurs d'utilité	0,31	0,23	34 084	150 473
4. Évaluation radiographique	0,31	0,24	34 895	142 709
5. Durée de traitement	0,31	0,24	33 197	135 765
SCÉNARIO DE BASE				
1+2+4	0,29	< 0,23 <sup>b</sup>	36 940	> 159 116 <sup>b</sup>
BORNE INFÉRIEURE				
1+2+4+5	0,29	0,23	35 977	154 967
BORNE SUPÉRIEURE				
1+2 <sup>c</sup> +3+4	0,29	0,22	40 470	187 796
ANALYSES DE SENSIBILITÉS PROBABILISTES	La probabilité est de : 0 % que le ratio soit $\leq$ à 50 000 \$/QALY gagné et de 0,4 % qu'il soit $\leq$ à 100 000 \$/QALY gagné			

$\Delta$ AVG : Différence d'années de vie gagnées;  $\Delta$ Coût : Différence de coût;  $\Delta$ QALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; MSSS : Système public de soins de santé et de services sociaux; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

a D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de base du fabricant.

b Les valeurs d'utilité mesurées dans l'étude RESORCE sont jugées élevées, compte tenu de la gravité de la condition médicale et du fait que la maladie a progressé malgré un traitement au sorafenib. Ainsi, le gain en QALY est surestimé et le ratio coût-utilité différentiel est sous-estimé.

c Le coût de traitement au régorafenib à la dose journalière de 160 mg est considéré.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le ratio coût-utilité incrémental le plus vraisemblable est d'au moins 159 116 \$/QALY gagné. Selon les analyses de sensibilité effectuées, il pourrait varier de 154 967 \$/QALY gagné à 187 796 \$/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 100 000 \$/QALY gagné est de 0,4 %.

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

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

**Analyse d'impact budgétaire**

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant, visant le remboursement d'une nouvelle indication reconnue au régorafenib pour le traitement des patients souffrant d'un CHC et qui ont déjà été traités au sorafenib. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

**Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire**

Paramètre	Fabricant	INESSS
<b>POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT</b>		
Nombre de Québécois traités au sorafenib pour le CHC et couverts par la RAMQ	■, ■ et ■	112, 113 et 115
Proportion annuelle d'abandons du sorafenib	s.o.	66 %
Proportion de personnes admissibles à recevoir le régorafenib	■ %	50 %
Nombre total de personnes à traiter (3 ans)	■, ■ et ■	37, 37 et 38
<b>MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS</b>		
Parts de marché du régorafenib (3 ans)	■ %	90 %
<b>COÛT DES TRAITEMENTS</b>		
Durée de traitement au régorafenib	■ mois	6,5 mois
Dose journalière de régorafenib	■ mg	144 mg
Coût moyen par personne traitée au régorafenib	■ \$	37 652 \$

CHC : Carcinome hépatocellulaire; s.o. : Sans objet.

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de ■ patients, un impact budgétaire net sur trois ans de ■ \$ est estimé sur le budget de la RAMQ.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Il a toutefois modifié un ensemble de valeurs. Celles présentées ont le plus d'effet sur les résultats :

- Nombre de Québécois traités au sorafenib pour le CHC et couverts par la RAMQ : L'INESSS s'est basé sur les données de facturation de la RAMQ du sorafenib remboursé par le biais de la mesure du patient d'exception. Le nombre observé est plus élevé que celui estimé par le fabricant. Cela accroît l'impact budgétaire.
- Proportion annuelle d'abandons du sorafenib : Parmi les patients qui prennent le sorafenib une année donnée, environ 66 % ne le prendront plus l'année subséquente; ce postulat se base sur les données de facturation de la RAMQ du sorafenib, du 1<sup>er</sup> janvier 2014 au 31 décembre 2017. Il est supposé que ces patients pourraient opter pour le régorafenib, selon leur admissibilité à le recevoir. Cela diminue les coûts supplémentaires.
- Durée de traitement : L'INESSS a calculé la durée moyenne de traitement à l'aide de la survie sans progression moyenne du modèle pharmacoéconomique, alors que le fabricant a considéré la durée de traitement médiane de l'étude RESORCE. En analyse de sensibilité, l'INESSS a utilisé les

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



données du temps jusqu'à l'arrêt du traitement pour quantifier la durée de traitement moyenne (6,8 mois). Ce changement augmente les coûts.

- Dose journalière : Celle observée dans l'étude RESORCE (144 mg) est considérée dans le principal scénario, alors que celle de 160 mg est incorporée dans les analyses de sensibilité. Cela diminue légèrement l'impact budgétaire.

### Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication de paiement à Stivarga<sup>MC</sup> à la Liste des médicaments pour le traitement des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire réfractaire au sorafénib (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
<b>IMPACT BRUT</b>				
RAMQ <sup>a</sup>	1 047 440 \$	1 198 248 \$	1 266 540 \$	3 512 228 \$
Nombre de personnes	33	37	39	100 <sup>b</sup>
<b>IMPACT NET<sup>c</sup></b>				
RAMQ	1 055 659 \$	1 207 653 \$	1 276 481 \$	3 539 793 \$
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles <sup>d</sup>			2 160 295 \$
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés <sup>e</sup>			4 214 804 \$

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Notons qu'une personne ne sera comptabilisée qu'une seule fois, même si elle est traitée pendant plus d'une année.

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

d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une proportion de patients admissibles réduite à 30 %.

e Les estimations sont réalisées en tenant compte de parts de marché augmentées (95 %), d'une durée moyenne de traitement au régorafenib de 6,8 mois et d'une dose journalière de 160 mg.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 3,5 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue au régorafenib. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 100 patients seraient traités au cours de ces années.

### Perspective du patient

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

Les personnes atteintes d'un CHC de stade avancé et dont la maladie a progressé pendant un traitement au sorafénib sont confrontées à un pronostic sombre, leur espérance de vie étant d'environ huit mois. La qualité de vie de ces personnes est fortement détériorée, principalement en raison de la fatigue, de la douleur abdominale et de la nausée. D'autres facteurs affectant leur qualité de vie incluent la perte d'appétit, la perte de poids, la diarrhée, les troubles dermatologiques et l'alopécie. Ces symptômes peuvent nuire au patient, à sa capacité à remplir ses obligations familiales ainsi qu'à accomplir ses activités quotidiennes. Ce type de cancer est difficile à traiter puisqu'il résulte généralement d'une maladie hépatique sous-jacente préexistante et progressive affectant déjà le fonctionnement des patients. Les traitements disponibles au stade avancé de la maladie (la chimioembolisation et le sorafénib) sont difficiles à tolérer. Les patients rapportent que les effets indésirables qu'ils provoquent, notamment la douleur, la fatigue, le prurit, les vomissements, les étourdissements et la douleur abdominale, sont souvent débilitants et diminuent d'autant plus leur qualité de vie. Par conséquent, ils témoignent d'un besoin de nouvelles thérapies efficaces et sécuritaires. Avoir accès à un médicament au

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

profil d'innocuité acceptable et qui leur permettrait de vivre plus longtemps est considéré comme essentiel. Le régorafenib répond à ce besoin thérapeutique.

### **Perspective du clinicien**

Lorsqu'un CHC de stade avancé progresse pendant un traitement au sorafenib, il n'existe pas de traitement de référence. Les meilleurs soins de soutien sont habituellement offerts à ces patients. L'arrivée d'une nouvelle option thérapeutique démontrant un gain de survie globale représente une avancée importante dans le traitement de ce cancer. Une étude de niveau de preuve élevé démontre que l'ajout du régorafenib aux meilleurs soins de soutien prolonge de presque trois mois la vie des patients, par rapport aux meilleurs soins de soutien seuls. Même si ce gain paraît modeste, il est significatif pour ce type de cancer pour lequel la survie des patients à ce stade de la maladie est d'environ huit mois. Les résultats de l'étude RESORCE ont cependant été obtenus dans une population spécifique ne représentant qu'une minorité des patients atteints d'un CHC de stade avancé. En pratique clinique, l'état général et la fonction hépatique de ces patients sont habituellement plus détériorés. De plus, peu de patients peuvent tolérer le sorafenib. Il paraît difficile d'étendre les résultats de l'étude aux patients présentant une maladie plus avancée, en raison des différences de pronostic entre les stades et de l'absence de données chez cette population. Ainsi, le régorafenib s'adresse aux patients dont les caractéristiques correspondent à celles de la population de l'étude.

L'absence de remboursement d'un médicament dont la valeur thérapeutique est reconnue place les cliniciens dans une position difficile des points de vue juridique, éthique et déontologique. L'évolution de ces concepts conduit en effet à conclure que le respect des principes du consentement éclairé oblige le médecin à divulguer à son patient les diverses options de traitement appropriées. Les médecins estiment qu'ils ne satisferaient pas les exigences d'un consentement éclairé s'ils ne dévoilaient pas l'existence d'une option qui n'est pas inscrite aux listes des médicaments.

Le médecin doit donc exposer les motifs de la décision ministérielle et l'existence de la mesure du patient d'exception. Le médecin peut être appelé à faire cette demande si le patient le souhaite et s'il juge qu'il s'agit du meilleur traitement disponible pour celui-ci. La demande est alors étudiée par la RAMQ et la décision rendue est individualisée sur la base des conditions établies par règlement.

Les cliniciens sont également conscients des problèmes d'allocation des ressources qui en résultent et qui ont des conséquences directes sur les soins. Dans ce contexte, ils considèrent qu'un suivi étroit de la condition clinique du patient est requis.

### **Perspective du citoyen**

Actuellement, l'analyse de la perspective citoyenne est difficile à mener, car il n'existe pas d'écrits scientifiques ou éthiques propres à chaque médicament. Il faut donc aborder les évaluations 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 modeste 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

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

« 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 type autre que scientifique. 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 contribuable; 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 rendant possible le débat démocratique : 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, de même que sur différents éléments issus d'une analyse ciblée des médias et des médias sociaux concernant les traitements en oncologie ainsi que 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.

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. Il ne lui appartient pas de procéder à l'analyse pour d'autres domaines; néanmoins, l'INESSS, en valorisant la perspective citoyenne, met en évidence le fait que le décideur 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.

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

### Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'ajouter une indication reconnue à Stivarga<sup>MC</sup> aux listes des médicaments pour le traitement du CHC réfractaire au sorafenib, si certaines conditions sont remplies.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

#### Motifs de la position unanime

- Le régorafenib prolonge la survie globale de façon cliniquement significative par rapport au placebo.
- Le régorafenib représente une nouvelle option thérapeutique, à un stade de la maladie où aucun traitement avéré efficace n'est disponible. Il répondrait à un besoin de santé important pour certains patients.
- Comparativement aux meilleurs soins de soutien seuls, le ratio coût-utilité incrémental du régorafenib est d'au moins 159 116 \$/QALY gagné, ce qui en fait une option non efficiente.
- Des coûts d'environ 3,5 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant son inscription.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, l'ajout d'une indication reconnue à Stivarga<sup>MC</sup> pour le traitement du CHC constituerait une décision responsable, juste et équitable, si le fabricant participe à l'atténuation du fardeau économique et si Nexavar<sup>MC</sup> est inscrit aux listes. Par ailleurs, l'inscription de Stivarga<sup>MC</sup> à la section des médicaments d'exception favoriserait un usage approprié.

#### INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Chaque réduction du prix de 1% du régorafenib diminue le ratio coût-utilité incrémental d'environ 1 369 \$/QALY gagné ainsi que l'impact budgétaire net sur trois ans de 35 062 \$.
- Étant donné que l'indication reconnue pour Stivarga<sup>MC</sup> cible les patients dont le cancer est réfractaire à Nexavar<sup>MC</sup>, ce dernier devrait être inscrit aux listes advenant l'ajout de l'indication reconnue Stivarga<sup>MC</sup>. En 2008, le Conseil du médicament, maintenant l'INESSS, a reconnu la valeur thérapeutique de Nexavar<sup>MC</sup> pour le traitement de première intention du CHC. Une recommandation de ne pas l'inscrire aux listes avait été transmise au ministre, car il ne satisfaisait pas aux critères économique et pharmacoéconomique (INESSS 2008). L'indication reconnue recommandée pour le paiement de Nexavar<sup>MC</sup> serait :
  - ◆ pour le traitement du carcinome hépatocellulaire de stade avancé, chez les personnes :
    - dont la maladie a progressé suivant une chirurgie ou une thérapie locorégionale, à moins de ne pas y être admissible.  
et
    - dont la fonction hépatique est préservée, correspondant au stade Child-Pugh A.  
et

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

- dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie confirmée par imagerie.

- L'inscription de Nexavar<sup>MC</sup> générerait un impact budgétaire net sur trois ans pour la RAMQ d'environ 5,5 M\$. Toutefois, comme la grande majorité des patients atteints d'un CHC le reçoivent par le biais de la mesure du patient d'exception, l'impact réel pour la RAMQ serait faible.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Block T, Mehta AS, London WT.** Hepatocellular carcinoma of the liver. *Cancer Biomark* 2010;9(1-6):375-383.
- **Bruix J, Qin S, Merle P, et coll.** Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* Jan 2017;389:56-66.
- **Bruix J, Merle P, Granito A, et coll.** Updated overall survival (OS) analysis from the international, phase 3, randomized, placebo-controlled RESORCE trial of regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma (HCC) who progressed on sorafenib treatment. ESMO 19th World Congress on Gastrointestinal Cancer. Barcelone, Espagne, June 2017. Affiche O-009  
[https://www.postersessiononline.eu/173580348\\_eu/congresos/19wgcgic/aula/-O\\_9\\_19wgcgic.pdf](https://www.postersessiononline.eu/173580348_eu/congresos/19wgcgic/aula/-O_9_19wgcgic.pdf)
- **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer:** Statistiques canadiennes sur le cancer, 2017. In.: Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer; 2017.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Nexavar<sup>MC</sup> – Carcinome hépatocellulaire avancé. Québec, Qc : INESSS; 2008. Disponible à :  
[https://www.inesss.qc.ca/index.php?id=72&DemandePluginController%5Buid%5D=732&DemandePluginController%5Bonglet%5D=2&DemandePluginController%5BbackUrl%5D=%252Findex.php%253Fid%253D42%2526no\\_cache%253D1%2526DemandePluginController%2525Bterme%2525D%253Dnexasvar%2526DemandePluginController%2525Bonglet%2525D%253D2%2526DemandePluginController%2525BEVALUES\\_pointer%2525D%253D0&cHash=ad9e9a5db2763bdb9c1829df7b5e70b5](https://www.inesss.qc.ca/index.php?id=72&DemandePluginController%5Buid%5D=732&DemandePluginController%5Bonglet%5D=2&DemandePluginController%5BbackUrl%5D=%252Findex.php%253Fid%253D42%2526no_cache%253D1%2526DemandePluginController%2525Bterme%2525D%253Dnexasvar%2526DemandePluginController%2525Bonglet%2525D%253D2%2526DemandePluginController%2525BEVALUES_pointer%2525D%253D0&cHash=ad9e9a5db2763bdb9c1829df7b5e70b5)
- **Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, et coll.** Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16018.
- **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Bevacizumab (first-line), sorafenib (first- and second-line), sunitinib (second-line) and temsirolimus (first-line) for the treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma. Émis en août 2009. 57 p. [En ligne. Page consultée le 7 mai 2018]  
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta178> .

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