

**COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)**

Recommandation finale au sujet du dabrafénib (Tafinlar) et du tramétinib (Mekinist) dans le traitement du CPNPC porteur d'une mutation *BRAF* V600

<b>Médicament</b>	dabrafénib (Tafinlar) et tramétinib (Mekinist)
<b>Critère de remboursement demandé</b>	Dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique porteur d'une mutation V600 du gène <i>BRAF</i> chez le patient n'ayant jamais reçu de traitement contre un cancer métastatique.
<b>Demandeur</b>	Novartis Pharma Canada
<b>Fabricant</b>	Novartis Pharma Canada
<b>Date de l'avis de conformité</b>	Le 18 mars 2018
<b>Date de présentation de la demande</b>	Le 1 <sup>er</sup> octobre 2020
<b>Parution de la recommandation initiale</b>	Le 1 <sup>er</sup> avril 2021
<b>Parution de la recommandation finale</b>	Le 28 mai 2021

Les ministères de la Santé provinciaux et territoriaux (à l'exception de celui du Québec) ont présidé à la création du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS, chargé d'évaluer les médicaments anticancéreux et de formuler des recommandations afin d'éclairer la prise de décisions sur le remboursement de ces médicaments. Le PPEA uniformise et clarifie l'évaluation des anticancéreux en examinant les preuves cliniques, la rentabilité et le point de vue des patients.

## Recommandation finale du CEEP

Le CEEP formule la présente recommandation finale après avoir réexaminé la recommandation initiale et pris en compte la rétroaction des parties prenantes. La recommandation finale remplace la recommandation initiale.

Cout du médicament	
<b>Cout approximatif du médicament par patient, par mois (28 jours) :</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le dabrafénib coute 44,88 \$ la capsule de 50 mg et 67,32 \$ la capsule de 75 mg</li> <li>Le tramétinib coute 76,98 \$ le comprimé de 0,5 mg et 307,94 \$ le comprimé de 2 mg.</li> <li>À la posologie recommandée, soit 150 mg de dabrafénib deux fois par jour (300 mg) et 2 mg de tramétinib une fois par jour, le traitement combiné coute 16 162 \$ par cycle de 28 jours.</li> </ul>

Recommandation du CEEP	Texte de la recommandation
<input type="checkbox"/> Rembourser <input checked="" type="checkbox"/> Rembourser sous réserve de critères cliniques ou de conditions* <input type="checkbox"/> Ne pas rembourser	<p>Le CEEP recommande le remboursement du dabrafénib en combinaison avec le tramétinib dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique porteur d'une mutation V600 du gène <i>BRAF</i> (aussi notée <i>BRAF</i> V600) chez le patient n'ayant jamais reçu de traitement contre un cancer métastatique, sous réserve des conditions suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>améliorer le rapport cout/efficacité jusqu'à un degré acceptable;</li> <li>voir à la faisabilité de l'adoption (impact budgétaire).</li> </ul> <p>Les patients admissibles doivent avoir un bon indice fonctionnel. Le traitement doit se poursuivre jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables.</p> <p>Le CEEP formule cette recommandation parce qu'il estime que le traitement par dabrafénib et tramétinib pourrait procurer un bénéfice clinique net tenant au taux de réponse globale (TRG) d'importance clinique, à la durabilité de la réponse et au profil de toxicité maîtrisable observés chez les patients de la cohorte C de l'étude BRF113928. Dans sa décision, le Comité a également tenu compte du besoin d'un traitement ciblé pour ces patients chez qui une mutation conductrice a été identifiée. Il reconnaît toutefois que, étant donné le devis non comparatif des données probantes disponibles, il persiste une incertitude considérable quant à l'ampleur du bénéfice clinique du traitement à l'étude comparativement aux options de traitement actuellement offertes (immunothérapie, chimiothérapie à base de sels de platine ou combinaison de ces deux méthodes) en ce qui concerne les critères de jugement importants dans la prise de décision, notamment la survie globale (SG), la survie sans progression (SSP) et la qualité de vie (QV). De plus, comme les données de SG de l'étude BRF113928 ne sont pas définitives, elles ne peuvent valider le bénéfice clinique observé sur le plan de la réponse.</p> <p>Le CEEP estime que le traitement par dabrafénib et tramétinib correspond aux valeurs des patients suivantes : administration orale pratique qui réduit le fardeau pour les aidants, maîtrise des symptômes, profil de toxicité maîtrisable, réponse à un besoin de traitement ciblé.</p> <p>Il conclut qu'au prix soumis, le traitement par dabrafénib et tramétinib est plus coûteux que le pembrolizumab combiné à un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine (DCP) et qu'un DCP seul, mais que l'efficacité clinique différentielle est incertaine. Cette incertitude s'explique par l'absence de données comparatives directes ou indirectes robustes sur l'efficacité dans l'évaluation économique présentée. Le dossier pharmacoéconomique du promoteur omet des comparateurs pertinents (monothérapie par le pembrolizumab; traitements à base d'atézolizumab); on ne connaît donc pas le rapport cout/efficacité du traitement par dabrafénib et tramétinib comparativement à ces traitements. L'impact budgétaire triennal présenté par le promoteur est sous-estimé; cet impact</p>

	<p>est surtout sensible aux hypothèses concernant la pénétration du marché par le traitement à l'étude et la proportion des patients atteints de CPNPC qui sont porteurs de la mutation <i>BRAF</i> V600.</p>
<b>Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes</b>	<p><b>Entente sur le prix afin d'améliorer le rapport cout/efficacité et de diminuer l'impact budgétaire</b></p> <p>Comme le CEEP constate que le traitement par dabrafénib et tramétinib pourrait procurer un bénéfice clinique net, il propose aux autorités de la santé d'envisager de négocier des ententes de prix ou des structures de couts afin d'améliorer son rapport cout/efficacité. Une réduction considérable du prix des deux médicaments serait nécessaire afin d'améliorer le rapport cout/efficacité jusqu'à un degré acceptable et de diminuer l'impact budgétaire prévu.</p> <p>Veuillez noter que les questions du Groupe consultatif provincial (GCP) sont abordées en détail dans le résumé des délibérations du CEEP et dans un tableau récapitulatif à l'annexe 1.</p>

## Résumé des délibérations du CEEP

En vertu du [cadre de délibération du CEEP](#), la recommandation au sujet du remboursement d'un médicament se fonde sur quatre critères :

<b>Le bénéfice clinique</b>	<b>Les valeurs et les attentes des patients</b>
<b>L'évaluation économique</b>	<b>La faisabilité de l'adoption</b>

Le cancer du poumon est la première cause de décès par cancer au Canada, et a entraîné environ 20 800 décès en 2020. Parmi tous les cas de cancer du poumon, 88 % sont des CPNPC, la plupart des patients ayant une maladie incurable; au diagnostic, environ 50 % des patients ont une maladie de stade IV et 30 % ont une maladie de stade III localement avancée. Étant donné la forte proportion de patients de stade avancé au diagnostic ainsi que la forte proportion de patients au stade précoce qui connaîtront une rechute malgré une chirurgie ou une radiothérapie à forte dose, le taux de survie relatif attendu à 5 ans est de 18 %. Les mutations du gène *BRAF*, que l'on observe dans le CPNPC non épidermoïde, représentent environ 2 % des adénocarcinomes pulmonaires. En 2020, on estime à 373 le nombre de patients atteints de CPNPC porteur de la mutation *BRAF* V600E. Les décisions concernant le traitement de première intention d'un CPNPC avancé ou métastatique sont généralement tributaires de la présence ou de l'absence d'une mutation dominante et du type de mutation. Actuellement, il existe des traitements ciblés contre les tumeurs porteuses de mutations aux gènes *EGFR* (récepteur du facteur de croissance épidermique) et *ALK* (kinase du lymphome anaplasique) et de translocations au gène *ROS1*. Il existe cependant toujours un besoin de cibles thérapeutiques efficaces qui permettraient d'améliorer le traitement des patients atteints de CPNPC porteur d'une mutation *BRAF* V600; ces personnes reçoivent à l'heure actuelle les schémas thérapeutiques usuels non ciblés contre le CPNPC non épidermoïde avancé ou métastatique, soit une immunothérapie, avec ou sans DCP.

Le CEEP se penche sur des résultats portant sur un petit nombre de patients (cohorte C; n = 36) d'un essai de phase II non comparatif à un seul groupe mené en devis ouvert, l'étude BRF113928, qui évaluait le traitement par dabrafénib et tramétinib chez des patients vierges de tout traitement atteints de CPNPC de stade IV porteur de la mutation *BRAF* V600E. Dans la cohorte observée, une forte proportion des patients a connu une réponse (selon l'évaluation d'un chercheur). Le TRG à l'évaluation du chercheur, le critère de jugement principal de l'essai, correspond au seuil prédéfini indiquant un effet thérapeutique d'importance clinique, la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % dépassant le TRG de l'hypothèse nulle de 30 %, qui reposait sur les taux de réponse observés avec la chimiothérapie à base de sels de platine. Le TRG est surtout attribuable aux réponses partielles, mais les données sur la durée de réponse médiane laissent entendre que les réponses sont durables, et des résultats semblables de TRG sont obtenus à l'évaluation par un comité d'examen indépendant. Le CEEP conclut donc que le TRG et la durée de réponse observés dans l'essai sont d'importance clinique, mais que, comme les données de survie de l'étude ne sont pas définitives, elles ne peuvent valider le bénéfice clinique observé sur le plan de la réponse.

Le Comité discute des limites de l'utilisation de données probantes non comparatives et conclut qu'il existe une incertitude considérable entourant l'ampleur du bénéfice clinique du traitement par dabrafénib et tramétinib par rapport aux options de traitement disponibles (soit l'immunothérapie, la chimiothérapie à base de sels de platine ou la combinaison des deux méthodes) pour ce qui est de critères de jugement importants dans la prise de décision, notamment la SG, la SSP et la QV. Bien que le CPNPC porteur d'une mutation *BRAF* V600 ait une faible incidence, le cancer du poumon a une incidence et une prévalence élevées, et il serait réaliste de mener un essai clinique randomisé comprenant les comparateurs pertinents. Toutefois, le CEEP est conscient qu'il est peu probable qu'un essai clinique randomisé soit mené dans un avenir proche, étant donné que la combinaison est maintenant le traitement usuel dans d'autres pays, notamment aux États-Unis.

Le CEEP examine une comparaison de traitements indirecte (CTI) présentée par le promoteur. Celle-ci compare les issues thérapeutiques de patients atteints de CPNPC avancé ou métastatique porteur d'une mutation *BRAF* V600 ayant reçu le dabrafénib et le tramétinib (données de la cohorte C) à celles de patients d'un groupe témoin historique ayant reçu le pembrolizumab avec un DCP ou un DCP seul en première intention (base de données probantes du monde réel [DPMR]). Mentionnons que le pembrolizumab en monothérapie n'est pas inclus à l'analyse à titre de comparateur. Les résultats de la CTI laissent croire que, sur le plan de la SG, le traitement par dabrafénib et tramétinib a une efficacité semblable à celle du pembrolizumab combiné à un DCP et supérieure à celle du DCP seul. Ainsi, certains membres du Comité se demandent s'il est réellement nécessaire de rembourser la

combinaison, comme elle n'est pas supérieure au pembrolizumab combiné à un DCP. Cependant, étant donné la petite taille des échantillons des cohortes et les limites de la CTI relevées par l'équipe des spécialistes de la méthodologie de l'ACMTS, le CEEP convient que les estimations de l'efficacité comparative du traitement à l'étude et des deux comparateurs sont incertaines.

Pour ce qui est de l'innocuité du traitement par dabrafénib et tramétinib, tous les patients de la cohorte C de l'étude BRF113928 ont connu au moins un événement indésirable (EI). Les EI les plus courants sont la pyrexie, la nausée, la diarrhée, la fatigue, l'œdème périphérique, la perte d'appétit, la sécheresse cutanée et les vomissements. La plupart des patients ont connu des EI de grade 3 ou 4, la majorité étant des cas de pyrexie, d'élévation de l'alanine aminotransférase (aussi appelée sérum glutamopyruvique transaminase) et d'hypertension artérielle. Bien que les EI nécessitant une interruption ou un retard de traitement ou une réduction de la dose soient courants, le taux d'abandons découlant d'un EI est beaucoup plus faible. Dans l'ensemble, le Comité se range à l'avis du groupe d'orientation clinique (GOC) ainsi que des cliniciens inscrits et des groupes de défense des intérêts des patients pour dire que le profil de toxicité du traitement à l'étude est maîtrisable au moyen d'ajustements de dose et de médicaments de soutien. Le CEEP n'est cependant pas en mesure de délibérer sur l'impact de dabrafénib avec tramétinib sur la QV des patients, car ces données n'ont pas été recueillies lors de l'essai.

Le Comité discute du besoin d'un traitement ciblé pour ces patients chez qui une mutation conductrice a été identifiée. Le GOC, ainsi que les cliniciens inscrits et le groupe de défense des intérêts des patients, soulignent tous qu'il est préférable que les patients chez qui une mutation conductrice a été identifiée reçoivent d'emblée un traitement ciblé plutôt qu'un traitement non ciblé. Cette préférence s'appuie sur les données probantes disponibles et sur les connaissances sur les patients porteurs d'autres mutations conductrices (gènes *EGFR*, *ALK* et *ROS1*), chez qui on sait que les traitements ciblés donnent lieu à des issues plus favorables. Le groupe de défense des intérêts craint que les patients atteints de CPNPC porteurs d'une mutation du gène *BRAF* n'aient pas un accès équitable à des traitements ciblés efficaces par rapport aux patients atteints de CPNPC porteurs d'autres mutations au Canada ou aux patients porteurs d'une mutation du gène *BRAF* dans d'autres pays, où le traitement par dabrafénib et tramétinib est le traitement usuel.

En résumé, le CEEP conclut que le traitement par dabrafénib et tramétinib pourrait procurer un bénéfice clinique net tenant au TRG d'importance clinique, à la durabilité de la réponse et au profil de toxicité maîtrisable observés chez les patients de la cohorte C de l'étude BRF113928. Dans sa décision, le Comité a également tenu compte du besoin d'un traitement ciblé pour ces patients chez qui une mutation conductrice a été identifiée. Il reconnaît toutefois que, vu la nature non comparative des données probantes disponibles, il persiste une incertitude considérable quant à l'ampleur du bénéfice clinique du traitement à l'étude comparativement aux options de traitement actuellement offertes (immunothérapie, chimiothérapie à base de sels de platine ou combinaison de ces deux méthodes) lorsqu'il est question de critères de jugement importants dans la prise de décision, notamment la SG, la SSP et la QV. De plus, comme les données de survie globale de l'étude BRF113928 ne sont pas définitives, elles ne peuvent valider le bénéfice clinique observé sur le plan de la réponse.

En ce qui concerne les observations présentées par les groupes de défense des intérêts des patients, il semble que les patients souhaitent des traitements efficaces qui retardent la progression et améliorent la survie, offrent une meilleure maîtrise des symptômes, s'accompagnent d'effets secondaires maîtrisables, améliorent la QV et réduisent le fardeau supporté par les aidants. Bien que le CEEP répète que les données probantes de la cohorte C de l'étude BRF113928 ne permettent pas d'établir si le traitement à l'étude retarde la progression de la maladie, prolonge la survie ou améliore la QV comparativement aux traitements offerts pour le moment, le Comité est d'accord avec le GOC pour dire que la régression tumorale atténue les symptômes de cancer. De plus, comparativement aux traitements offerts, le traitement par dabrafénib et tramétinib, qui s'administre par voie orale, permet aux patients de mieux prendre leurs soins en charge et, par le fait même, réduit le fardeau pour les aidants. Toutefois, les patients se disent préoccupés par le coût élevé de ce traitement, qui pourrait le rendre inaccessible pour certaines personnes; ils mentionnent l'existence d'inégalités dans l'accès aux traitements oraux remboursés au Canada. Par conséquent, le Comité conclut que le traitement à l'étude répond aux valeurs des patients, soit l'offre d'un mode d'administration orale pratique qui réduit le fardeau pour les aidants, permet la maîtrise des symptômes, s'accompagne d'un profil de toxicité maîtrisable et répond à un besoin de traitements ciblés.

Le CEEP se penche sur le rapport cout/efficacité du traitement par dabrafénib et tramétinib comparativement au pembrolizumab avec un DCP et au DCP seul. On constate que les limites de la CTI présentée par le promoteur entraînent une incertitude considérable dans les estimations de l'efficacité clinique différentielle. Ainsi, le groupe d'orientation économique, dans son rapport, ne fait aucune hypothèse quant à l'efficacité relative de ces traitements et les considère équivalents aux fins de la réanalyse de scénario de référence. Au sujet de cette approche, le CEEP estime qu'il y aurait tout de même lieu de conclure que le traitement par dabrafénib et tramétinib est plus efficace que le DCP; en revanche, l'efficacité clinique relative du traitement à l'étude et du pembrolizumab avec DCP demeure incertaine. En l'absence de données probantes fiables sur le rapport cout/efficacité, le CEEP avance que le prix du traitement par dabrafénib et tramétinib devrait être réduit à un niveau semblable à celui du pembrolizumab combiné au DCP, étant donné qu'il est impossible d'estimer une réduction qui rendrait le traitement à l'étude rentable au seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée. En outre, le promoteur n'a pas fourni de données probantes comparatives sur le pembrolizumab en monothérapie et les traitements à base d'atézolizumab; on ignore donc le rapport cout/efficacité du traitement à l'étude par rapport à ces comparateurs.

Le CEEP discute également de l'analyse d'impact budgétaire. La pénétration du marché par le traitement à l'étude et le pourcentage de patients passant d'une maladie de stade III à une maladie métastatique sont vraisemblablement sous-estimés dans l'analyse de référence du promoteur, de sorte que l'impact budgétaire estimé sur trois ans serait de beaucoup supérieur. Par ailleurs, l'impact budgétaire est sensible au pourcentage de cas de CPNPC porteurs d'une mutation *BRAF* V600.

Au réexamen de sa recommandation initiale, après avoir pris en compte la rétroaction de toutes les parties prenantes, le Comité porte son attention sur les commentaires du GCP, le seul groupe se disant défavorable à la recommandation et n'appuyant pas sa conversion rapide en recommandation finale. Le GCP demande des précisions sur plusieurs questions, notamment : l'émission d'une recommandation reposant sur une petite cohorte de patients; le besoin non comblé, étant donné les traitements actuellement offerts; le bienfondé d'accepter le TRG comme critère de jugement important dans la prise de décisions, malgré le fait que des demandes d'examen antérieures en contexte de CPNPC n'ont pas reçu de recommandation favorable parce que le TRG était le principal résultat clinique; et l'éventuelle production de données supplémentaires sur le traitement par dabrafénib et tramétinib. À l'instar du GOC, le CEEP juge qu'il est peu probable que des données probantes de qualité supérieure (soit un ECR comparant le traitement à l'étude aux options offertes) fassent surface dans un avenir proche, le traitement combiné étant aujourd'hui considéré comme le traitement usuel dans d'autres pays. Le Comité se penche sur la cohérence des données probantes de l'étude BRF113928 et des DPMR présentées pour ce qui est des critères d'évaluation de l'efficacité; il est de l'avis du GOC que malgré le manque de données probantes comparatives sur les traitements actuels, il existe un besoin non comblé d'options de traitement supplémentaires, étant donné que le CPNPC métastatique est incurable et que la plupart des patients en meurent. Mentionnons de plus que toutes les parties prenantes (groupes de défense des intérêts des patients et groupes de cliniciens inscrits) soulignent qu'il est préférable que les patients chez qui une mutation conductrice a été identifiée reçoivent d'emblée un traitement ciblé plutôt qu'un traitement non ciblé. À la lumière de ces facteurs, le CEEP en vient à la conclusion que la recommandation initiale devrait être conservée.

Toujours dans le cadre de son réexamen, le CEEP se penche sur la rétroaction transmise par un groupe de cliniciens inscrits sur la pertinence, pour une durée limitée, du passage au traitement à l'étude pour les patients ayant déjà commencé un autre traitement de première intention contre le CPNPC dont la maladie n'a pas progressé. Le résumé des délibérations du Comité sur cette question figure dans le tableau récapitulatif de l'annexe 1.

## LES PREUVES EN BREF

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS a délibéré sur ce qui suit :

- une revue systématique du PPEA;
- des volets du rapport d'orientation clinique précisant le contexte clinique;
- une évaluation du modèle économique et de l'analyse d'impact budgétaire du fabricant;
- les conseils des groupes d'orientation clinique et économique du PPEA;
- les observations d'un groupe de défense des intérêts des patients, Cancer pulmonaire Canada (CPC);
- les commentaires de deux groupes de cliniciens inscrits : trois cliniciens s'exprimant au nom du comité consultatif sur les médicaments contre les maladies pulmonaires d'Action cancer Ontario (ACO) et quinze cliniciens au nom de CPC;
- les commentaires du Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA.

Le Comité s'est également penché sur les commentaires au sujet de sa recommandation initiale transmis par :

- un groupe de défense des intérêts des patients : CPC;
- deux groupes de cliniciens, ACO et CPC;
- le GCP;
- le promoteur, Novartis Pharma Canada.

La recommandation initiale du CEEP préconisait le remboursement du traitement par dabrafénib et tramétinib chez les patients atteints de CPNPC métastatique porteurs d'une mutation *BRAF* V600 n'ayant jamais reçu de traitement contre un cancer métastatique, pourvu que le rapport cout/efficacité soit amélioré à un degré acceptable et que la faisabilité de l'adoption (impact budgétaire) soit améliorée.

D'après la rétroaction reçue, le promoteur, le groupe de défense des intérêts des patients et les deux groupes de cliniciens inscrits sont en tout ou en partie favorables à la recommandation initiale et appuient sa conversion rapide en recommandation finale; en revanche, le GCP n'y est pas favorable et n'appuie pas sa conversion rapide. Le GCP émet des réserves et demande des précisions quant à la qualité des données probantes soumises (petite taille de la cohorte de patients), à l'existence d'un besoin non comblé étant donné les traitements actuellement remboursés et au bienfondé de l'acceptation du TRG à titre de critère de jugement important dans la prise de décisions.

### Bénéfice clinique global

#### Portée de la revue systématique du PPEA

Le but de la revue est d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du dabrafénib combiné au tramétinib dans le traitement du CPNPC métastatique porteur d'une mutation *BRAF* V600 chez l'adulte n'ayant jamais reçu de traitement contre un cancer métastatique.

#### Étude retenue : un essai clinique non comparatif de phase II, de petite taille, ouvert, à un seul groupe

Un essai répond aux critères d'inclusion de la revue systématique; la cohorte C de l'étude BRF113928 est un essai clinique de phase II, ouvert, à un seul groupe réalisé dans 19 centres répartis dans 8 pays (en Amérique du Nord, en Europe et en Asie) évaluant le traitement par dabrafénib et tramétinib chez des patients adultes vierges de tout traitement atteints de CPNPC de stade IV porteur de la mutation *BRAF* V600E. Les patients admissibles reçoivent un traitement par voie orale combinant le dabrafénib (150 mg deux fois par jour) et le tramétinib (2 mg une fois par jour) jusqu'à ce qu'il y ait progression de la maladie, apparition d'effets toxiques inacceptables, retrait du consentement ou décès.

Les patients faisant partie de la cohorte C de l'essai répondent aux critères d'admissibilité ci-dessous :

- 18 ans et plus;
- CPNPC de stade IV porteur de la mutation *BRAF* V600E, d'après une confirmation histologique ou cytologique;

- maladie mesurable selon les critères d'évaluation de la réponse des tumeurs solides version 1.1 (RECIST v1.1);
- indice fonctionnel selon l'Eastern Cooperative Oncology Group (indice ECOG) de 2 ou moins;
- espérance de vie d'au moins trois mois;
- aucun traitement antérieur ciblant les gènes *BRAF* ou *MEK*;
- absence de métastases au cerveau, sauf des métastases asymptomatiques non traitées mesurant moins de 1 cm (ou des métastases cliniquement ou radiographiquement stables trois semaines après un traitement local).

### Population étudiée : petite population de patients atteints de CPNPC de stade IV non épidermoïde porteurs de la mutation *BRAF* V600E, âge médian de 67 ans, la plupart d'anciens fumeurs à l'indice ECOG de 1

En tout, 36 patients font partie de la cohorte C de l'étude BRF113928. L'âge médian est de 67 ans (écart interquartile [EIQ] : de 62 à 74), et la plupart des patients sont de sexe féminin (61 %; n = 22) et de race blanche (83 %; n = 30). La plupart des patients sont d'anciens fumeurs (58 %; n = 21); dans ce sous-groupe, la durée médiane du tabagisme est de 30 ans (EIQ : de 10 à 40) et le nombre médian de paquets-années est de 18 (EIQ : de 5 à 34). La période médiane écoulée depuis le diagnostic est de 2,05 mois. Tous les patients avaient un cancer de stade IV au moment du tri, sauf un (atteint de cancer de stade III, participant à l'étude en vertu d'une dérogation au protocole). L'histologie au diagnostic initial est un adénocarcinome non épidermoïde chez la majorité des patients (89 %; n = 32), et le grade histologique ne peut être évalué chez la moitié (50 %; n = 18) de la population de l'essai. Au départ, la plupart des patients ont un indice fonctionnel ECOG de 1 (61 %; n = 22). Des prélèvements tumoraux sont disponibles pour 92 % des patients (n = 33), dont 78 % (n = 28) se prêtent à un dosage Oncomine. Parmi ces derniers, on confirme une mutation *BRAF* V600E chez 82 % (n = 23). Deux patients avaient au départ des métastases au cerveau ne constituant pas des lésions cibles. En outre, 34 patients (94 %) ont déjà subi d'autres traitements anticancéreux, notamment la chirurgie et d'autres traitements d'appoint; 33 patients (92 %) ont subi une chirurgie pour retirer une tumeur au poumon, et 10 (28 %) ont subi une radiothérapie. Les agents anticancéreux les plus souvent mentionnés en contexte d'appoint sont le cisplatine (14 %) et le carboplatine (8 %), le pémétréxed disodique (6 %), la vinorelbine (6 %) et le ditartrate de vinorelbine (6 %).

### Principaux résultats quant à l'efficacité : réponse thérapeutique d'importance clinique, données à court terme sur la SSP et la SG

Le critère de jugement principal est le TRG selon l'évaluation du chercheur, défini comme étant la proportion des patients connaissant une réponse complète ou partielle selon les critères RECIST 1.1. Les critères de jugement secondaires examinés dans l'essai sont le TRG évalué par un comité d'examen indépendant, la SSP, la durée de réponse, la SG et l'innocuité. La QV liée à la santé n'est pas évaluée dans l'essai. Les analyses des critères de jugement reposant sur le délai avant un évènement (soit la durée de réponse, la SSP et la SG) sont réputées être descriptives, étant donné qu'aucune vérification d'hypothèse ni aucune analyse statistique en bonne et due forme n'ont été réalisées.

La date limite de collecte de données de l'analyse primaire de l'efficacité est le 28 avril 2017; une analyse mise à jour a été réalisée sur des données recueillies jusqu'au 22 juin 2019 (785 jours après la première analyse de l'efficacité). La durée médiane du suivi est de 15,9 mois au moment de l'analyse primaire et de 16,3 mois au moment de l'analyse mise à jour.

À l'analyse primaire, le TRG évalué par le chercheur est de 63,9 %, 23 patients ayant obtenu une réponse confirmée, soit 2 (6 %) ayant obtenu une réponse complète et 21 (58 %) ayant obtenu une réponse partielle. En tout, 27 patients (75,0 %) avaient obtenu une maîtrise de la maladie (23 ayant une réponse confirmée, et 4 ayant une maladie réputée être stable). À l'analyse mise à jour, le TRG est maintenu (63,9 %; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 46,2 % à 79,2 %). La durée de réponse médiane à l'évaluation du chercheur est de 10,4 mois (IC à 95 % de 8,3 à 17,9) à l'analyse primaire et de 10,2 mois (IC à 95 % de 8,3 à 15,2) à l'analyse mise à jour.

À l'analyse primaire, la SSP médiane selon l'évaluation du chercheur est de 10,9 mois (IC à 95 % de 7,0 à 16,6); le taux de SSP à 6 mois est de 72 % (IC à 95 % de 53 % à 84 %). Au moment de l'analyse primaire, 19 patients (53 %) sont en vie, et 17 (47 %) sont décédés, la SG médiane étant de 24,6 mois (IC à 95 % de 12,3 à impossible à estimer) et le taux de SG à 2 ans étant de 51 % (IC à 95 % de 33 % à 67 %). À l'analyse mise à jour, la SSP médiane est de 10,8 mois (IC à 95 % de 7,0 à 14,5) et la SG médiane, de 17,3 mois (IC à 95 % de 12,3 à 40,2). Les taux de SG à 12 mois, à 24 mois et à 36 mois sont respectivement de 74 % (IC à 95 % de 55 % à 85 %), de 49 % (IC à 95 % de 32 % à 65 %) et de 40 % (IC à 95 % de 24 % à 56 %).

## Limites : absence de comparaison au traitement de référence actuel

La limite la plus importante de l'étude BRF113928 est qu'il s'agit d'un essai à un seul groupe, soit sans groupe témoin ni groupe placebo. L'absence de comparateur, la petite taille de l'échantillon et la courte durée du suivi limitent les conclusions qu'on peut tirer sur l'efficacité et l'innocuité du dabrafénib combiné au tramétinib comparativement à celles des traitements actuellement offerts aux patients atteints de CPNPC de stade IV porteurs de la mutation *BRAF* V600E vierges de tout traitement. En outre, le TRG est le principal critère de jugement, et on ignore si des résultats d'importance clinique sur ce plan se traduisent par des bénéfices cliniques sur le plan de la SSP et de la SG. Bien que le GOC souligne qu'en pratique clinique, le taux de réponse est souvent lié à la survie, il n'existe à l'heure actuelle pas de données probantes empiriques robustes appuyant l'utilisation du TRG comme critère de substitution de la SG en contexte de CPNPC de stade IV porteur d'une mutation *BRAF* V600E. Au sein de la cohorte C, le TRG s'explique essentiellement par des réponses partielles, seulement 2 patients sur 36 obtenant une réponse complète. De plus, l'interprétation des résultats d'efficacité est limitée par le fait que ceux-ci sont tirés d'une analyse descriptive de critères de jugement secondaires reposant sur le délai avant un événement (durée de réponse, SSP et SG) dans un essai dont l'échantillon est de petite taille. Autre limite importante : l'absence de mesures sur la qualité de vie liée à la santé, un aspect important pour bien représenter les bienfaits de nouveaux traitements du point de vue des patients et ainsi confirmer que les améliorations des mesures de survie s'accompagnent d'une amélioration de la QV.

## Innocuité : profil de toxicité maîtrisable

Tous les patients connaissent au moins un EI, tous grades confondus. Au moment de l'analyse primaire, les EI les plus courants (touchant plus de 30 % des patients) signalés sont la pyrexie (64 %; n = 23), la nausée (56 %; n = 20), la diarrhée (36 %; n = 13), la fatigue (36 %; n = 13), l'œdème périphérique (36 %; n = 13), la perte d'appétit (33 %; n = 12), la sécheresse cutanée (33 %; n = 12) et les vomissements (33 %; n = 12). Des EI de grades 3 et 4 sont déclarés par 69 % des patients (n = 25), les plus courants (plus de 2 patients) étant la pyrexie (11 %; n = 4), l'élévation de l'alanine aminotransférase (11 %; n = 4), l'hypertension artérielle (11 %; n = 4) et les vomissements (8 %; n = 3). Les EI graves (EIG) touchant plus de deux patients sont l'élévation de l'alanine aminotransférase (14 %; n = 5), la pyrexie (11 %; n = 4), l'élévation de l'aspartate aminotransférase (aussi appelée sérum glutamo-oxaloacétique transaminase; 8 %; n = 3) et la diminution de la fraction d'éjection (8 %; n = 3). La majorité des patients ont connu des EIG, les plus courants étant l'élévation d'alanine aminotransférase (14 %; n = 5) et la pyrexie (11 %; n = 4). Une personne est décédée des suites d'un EIG (arrêt cardiorespiratoire), qui a été jugé indépendant du traitement à l'étude. Des EI ont donné lieu à un abandon du traitement chez 22 % des patients (n = 8), à une interruption du traitement ou à un retardement de doses chez 75 % (n = 27), et à une réduction de dose chez 39 % (n = 14).

## Renseignements sur les comparateurs : CTI du dabrafénib combiné au tramétinib par rapport au pembrolizumab combiné au DCP ou au DCP seul

Étant donné l'absence de données probantes directes comparant le traitement par dabrafénib et tramétinib aux autres traitements de première intention offerts aux patients atteints de CPNPC avancé porteur d'une mutation *BRAF* V600, le promoteur a effectué une CTI afin d'estimer l'efficacité comparative du traitement à l'étude et de comparateurs pertinents. Une analyse pondérée en fonction du score de propension est réalisée à l'aide des données de la cohorte C de l'étude BRF113928 (essai de référence) pour ce qui est du traitement par dabrafénib et tramétinib en première intention ainsi que des DPMR tirées de la base de données Enhanced Data Mart (EDM) de Flatiron. Deux cohortes de DPMR sont dérivées de la base de données : la première est composée de patients recevant un traitement ciblant PD1 et une chimiothérapie en première intention (pembrolizumab et DCP) et la seconde, de patients recevant une chimiothérapie en première intention (à base de sels de platine).

Après ajustement visant à tenir compte de différences dans les caractéristiques de départ de la cohorte C de l'étude BRF113928 et des cohortes de DPMR, l'analyse pondérée en fonction du score de propension révèle que le rapport des risques instantanés (RRI) pour ce qui est de la SG est favorable au traitement par dabrafénib et tramétinib par rapport à la chimiothérapie à base de sels de platine (RRI = 0,51; IC à 95 % de 0,29 à 0,92; P = 0,03); en ce qui concerne la comparaison entre le traitement à l'étude et le pembrolizumab et DCP, toujours en première intention, le RRI pour la SG n'est pas statistiquement significatif (RRI = 0,57; IC à 95 % de 0,28 à 1,17; P = 0,13).

Pour ce qui est de la SSP, l'analyse pondérée en fonction du score de propension semble indiquer que le traitement à l'étude est préférable à la chimiothérapie (RRI = 0,58; IC à 95 % de 0,35 à 0,97; P = 0,04); lorsque le traitement à l'étude est comparé à un

traitement de première intention par le pembrolizumab et DCP, le RRI n'est pas statistiquement significatif (RRI = 0,96; IC à 95 % de 0,51 à 1,81; P = 0,90). Cependant, on note à l'inspection visuelle des intersections entre les courbes de SSP de Kaplan-Meier, ce qui laisse croire que l'hypothèse des risques proportionnels ne serait pas respectée. Par conséquent, il faut interpréter ces résultats avec prudence.

L'équipe des spécialistes de la méthodologie de l'ACMTS recense plusieurs limites méthodologiques de l'analyse pondérée en fonction du score de propension, notamment le risque de confusion résiduelle attribuable aux différences dans les caractéristiques de départ et les données manquantes au sein des cohortes, les divergences dans la définition de la SSP et la façon d'obtenir les données sur la SSP entre l'essai et les cohortes de DPMR, ainsi que la petite taille de l'échantillon et le non-respect de l'hypothèse des risques proportionnels pour certaines analyses. Compte tenu de ces limites, les résultats de l'analyse doivent être interprétés avec prudence. Étant donné l'incertitude dans les estimations de l'effet thérapeutique, l'efficacité comparative du dabrafénib combiné au tramétinib comparativement au pembrolizumab et DCP et à la chimiothérapie en première intention n'est toujours pas claire.

### Besoin et fardeau de la maladie : besoin de traitements ciblés

Au Canada, le cancer du poumon est la deuxième forme de cancer la plus courante chez les femmes et la troisième chez les hommes. Dans l'ensemble de la population (femmes et hommes), il s'agit du cancer le plus répandu, et environ 29 800 nouveaux cas ont été diagnostiqués en 2020. En outre, il s'agit de la plus fréquente cause de décès par cancer, avec environ 21 200 décès, ce qui représente environ 25 % des décès par cancer au Canada. Le CPNPC représente environ 88 % des cas de cancer du poumon. Au diagnostic, environ 50 % des patients ont un CPNPC de stade IV, et 30 % ont un CPNPC de stade III localement avancé. La prévalence du CPNPC augmente avec l'âge, l'âge médian des patients au diagnostic étant de 70 ans. Compte tenu de la forte proportion des patients dont la maladie a atteint un stade avancé au moment du diagnostic, le taux de survie attendu après cinq ans n'est que de 18 %.

Des données issues de plusieurs études démontrent l'importance du profilage moléculaire des adénocarcinomes pulmonaires. Les options thérapeutiques ciblant des mutations conductrices se sont avérées plus efficaces que les chimiothérapies habituelles et ont radicalement transformé les paradigmes de traitement du CPNPC avancé. Les médicaments oraux dirigés sur le domaine tyrosine kinase des gènes *EGFR*, *ALK* et *ROS1* suscitent un haut taux de réponse objective et améliorent la SSP; ils ont été incorporés aux algorithmes de traitement. La mutation *BRAF* V600E est présente dans environ 2 % des cas de CPNPC; on estime que cette mutation conductrice est indépendante des autres mutations courantes, comme les mutations au gène *EGFR* et les translocations au gène *ALK*. À l'heure actuelle, il n'y a pas de traitement ciblé remboursé par les régimes d'assurance médicaments pour les patients porteurs d'une mutation *BRAF* V600. Il persiste donc un besoin d'options qui amélioreront le traitement pour ces patients.

### Commentaires de cliniciens inscrits : traitement oral pratique et bien toléré qui répond à un besoin non comblé d'option ciblée

Deux exposés d'observations de cliniciens inscrits sont soumis dans le cadre de l'examen du traitement par dabrafénib et tramétinib chez des patients atteints de CPNPC métastatique avec mutation *BRAF* V600 n'ayant jamais reçu de traitement contre un cancer métastatique : un exposé collectif au nom de trois cliniciens d'ACO et un exposé collectif au nom de quinze cliniciens de CPC. De façon générale, les deux groupes de cliniciens appuient l'utilisation du traitement par dabrafénib et tramétinib chez les patients atteints de CPNPC métastatique porteur d'une mutation *BRAF* V600. Les cliniciens d'ACO estiment que ce traitement combiné serait une excellente option pour les personnes âgées et celles ayant d'autres affections comorbides, étant donné qu'il est bien toléré. Les cliniciens aiment que le traitement à l'étude s'administre par voie orale, surtout dans le contexte actuel de la pandémie de COVID-19 : les patients n'ont ainsi pas à se rendre au centre de cancérologie ou au centre de perfusion. Les cliniciens d'ACO recommandent le traitement à l'étude deuxième intention chez les patients ayant déjà reçu une immunothérapie ou un traitement combiné de chimiothérapie et d'immunothérapie. En revanche, les cliniciens de CPC recommandent le traitement à l'étude en première intention. Ils expliquent que le recours à l'immunothérapie de première intention n'est pas bien décrit chez les patients présentant des mutations conductrices, et que l'utilisation d'emblée d'inhibiteurs ciblés offre de meilleures chances de survie à long terme et d'amélioration de la QV. Les cliniciens de CPC jugent que l'immunothérapie combinée à un DCP est une bonne option en deuxième intention, et que le docétaxel pourrait être utilisé en troisième intention. Dans l'ensemble, les deux groupes de cliniciens insistent sur le fait que le traitement par dabrafénib et tramétinib répondrait à un important besoin non comblé chez les patients atteints de CPNPC porteur d'une mutation *BRAF* V600, une mutation rare pour laquelle aucun traitement ciblé n'est offert.

## Valeurs et attentes des patients

### Valeurs des patients atteints de CPNPC porteur d'une mutation *BRAF* V600 : importantes répercussions physiques et émotionnelles, grand fardeau financier pour les patients et les aidants; besoin non comblé de traitement ciblé

Un exposé d'observations des patients est présenté par CPC dans le cadre de l'examen du dabrafénib combiné au tramétinib dans le traitement du CPNPC métastatique porteur d'une mutation *BRAF* V600. CPC a recueilli les observations des patients et des aidants au moyen d'enquêtes, d'entrevues, d'un état des lieux des médias sociaux et d'informations présentées dans le cadre d'examen antérieurs du CEEP. En tout, quatre patients et deux aidants ont fourni des observations aux fins du présent examen. Les symptômes du CPNPC avancé qui minent le plus la QV sont la toux, l'essoufflement et la fatigue. La maladie peut occasionner un important fardeau physique, émotionnel et financier pour les patients et leurs aidants. CPC constate un important besoin non comblé chez les patients canadiens atteints de CPNPC avancé avec mutations du gène *BRAF*, étant donné qu'il n'y a pour le moment pas de traitements ciblés s'adressant à ce petit groupe de patients. Les options offertes en ce moment sont la chimiothérapie, l'immunothérapie et la combinaison de ces deux méthodes. Les patients mentionnent que la chimiothérapie est associée à des effets secondaires comme la nausée, les vomissements et la fatigue, et que, pour beaucoup de gens, la maladie progresse durant le traitement. L'expérience des patients semble plus favorable avec l'immunothérapie et avec le traitement combiné par la chimiothérapie et l'immunothérapie; toutefois, CPC déplore qu'à long terme, l'immunothérapie se révèle peu efficace en présence de mutations conductrices. Par ailleurs, l'immunothérapie peut être exigeante pour les patients, qui doivent faire de nombreuses visites à l'hôpital, d'où le besoin d'un traitement à administration orale, comme le dabrafénib en combinaison avec le tramétinib.

### Valeurs des patients au sujet du traitement : progression retardée, survie prolongée, prise en charge des symptômes améliorée et effets secondaires maîtrisables

CPC rend compte de l'expérience de quatre patients et de deux aidants relativement au traitement à l'étude; tous les répondants font état d'une expérience généralement favorable. Les patients relatent que le traitement combiné a aidé à réduire la taille de leur tumeur et à prendre en charge leurs symptômes. La plupart des patients signalent des effets secondaires minimes qu'ils jugent maîtrisables. Ils indiquent en outre que le traitement leur a permis de reprendre leurs activités normales et de recouvrer leur autonomie. Le traitement par voie orale réduit également le fardeau pour les patients et les aidants par rapport aux traitements par voie intraveineuse actuellement offerts, qui sont associés à plus d'effets secondaires et de visites à l'hôpital. En revanche, un patient se dit préoccupé par le coût élevé du traitement, qui serait inaccessible sans assurance ou programme d'accès spécial. Les patients ont bon espoir que le traitement par dabrafénib et tramétinib soit offert à tous les Canadiens atteints de CPNPC avancé avec mutation *BRAF* V600. De façon générale, les patients attendent d'un nouveau traitement qu'il retarde la progression de la maladie et prolonge la survie, qu'il améliore la prise en charge des symptômes et la QV, et qu'il s'accompagne d'effets secondaires maîtrisables.

## ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

Le traitement par dabrafénib et tramétinib est offert sous forme de schéma combiné. La dose recommandée est de 150 mg de dabrafénib deux fois par jour (dose quotidienne totale de 300 mg) et de 2 mg de tramétinib une fois par jour. Le traitement se poursuit jusqu'à ce qu'il y ait progression de la maladie ou apparition d'effets toxiques inacceptables. Au prix indiqué par le promoteur pour le dabrafénib (44,88 \$ la gélule de 50 mg et 67,32 \$ la gélule de 75 mg) et le tramétinib (76,98 \$ le comprimé de 0,5 mg et 307,94 \$ le comprimé de 2,0 mg) le coût d'acquisition total par patient est de 577 \$ par jour, ou 16 162 \$ par cycle de 28 jours.

Le promoteur a présenté une analyse coût/utilité comparant, dans un contexte de première intention, le dabrafénib combiné au tramétinib avec le pembrolizumab combiné à un DCP et à une stratégie mélangée de différents DCP chez l'adulte atteint de CPNPC métastatique avec mutation *BRAF* V600 n'ayant jamais reçu de traitement contre un cancer métastatique (conformément à la demande de remboursement). Les différents DCP sont les suivants : un sel de platine avec l'étoposide (6,7 %), un sel de platine avec le paclitaxel (6,7 %), un sel de platine avec la gemcitabine (6,7 %) ou un sel de platine avec le pémétréxed (80 %). Le modèle à survie partitionnée présenté par le promoteur comprend trois états de santé : avant progression (période précédant la progression de la tumeur selon les critères RECIST 1.1, l'apparition d'effets toxiques inacceptables ou le décès, quelle qu'en soit la cause), progression et décès. Le temps passé dans chaque état se fonde sur la modélisation directe des courbes de SG et de SSP,

extrapolées sur l'horizon temporel de l'analyse (10 ans) au moyen de méthodes paramétriques. On présume que les patients sont en traitement, selon les extrapolations modélisées, jusqu'à l'arrêt du traitement ou la progression, selon la première occurrence. Les données issues de la CTI du promoteur portant sur l'étude BRF113928 et la base de données de Flatiron sont utilisées pour estimer l'efficacité thérapeutique du dabrafénib combiné au tramétinib, ainsi que du pembrolizumab combiné au DCP et du DCP seul.

Voici les aspects qui, de l'avis de l'ACMTS, constituent les principales limites de l'analyse économique du promoteur :

- L'examen clinique de l'ACMTS soulève plusieurs limites dans la CTI présentée par le promoteur et conclut que l'efficacité comparative du traitement à l'étude et des autres options est incertaine.
- La fonction paramétrique utilisée par le promoteur pour extrapoler la courbe de SG avec le traitement par dabrafénib et tramétinib (loi gamma généralisée) surestime la survie attendue à la fin de l'horizon temporel du modèle, d'après les experts cliniques consultés dans le cadre de cet examen.
- Des comparateurs pertinents sont exclus : le pembrolizumab en monothérapie et les traitements à base d'atézolizumab.

La réanalyse de l'ACMTS porte uniquement sur la population visée par la demande de remboursement (aucun traitement anticancéreux antérieur) et se penche sur les résultats de SSP et de SG issus de l'essai BRF113928 pour le dabrafénib combiné au tramétinib et les comparateurs (pembrolizumab avec DCP, DCP seul) ainsi que sur une fonction paramétrique revue pour caractériser l'extrapolation de la SG associée au traitement à l'étude. La modification de l'efficacité comparative donne lieu à une efficacité différentielle équivalente pour tous les traitements (dabrafénib avec tramétinib, pembrolizumab avec DCP, DCP seul). À la lumière de l'analyse séquentielle du scénario de référence de l'ACMTS, le traitement à l'étude est dominé par le pembrolizumab combiné au DCP (il coûte 21 506 \$ de plus pour un gain d'AVAQ équivalent). La probabilité que le traitement par dabrafénib et tramétinib soit la stratégie la plus rentable est de 28 % à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée. Une réduction de prix d'au moins 88 % est nécessaire pour que le traitement à l'étude soit rentable par rapport au DCP.

La réanalyse de l'ACMTS comporte toutefois d'importantes sources d'incertitude : l'efficacité clinique du traitement par dabrafénib et tramétinib demeure incertaine comparativement à celle du pembrolizumab avec DCP ou du DCP seul, et inconnue comparativement à celle des autres traitements contre le CPNPC métastatique avec mutation *BRAF* V600. Dans les analyses de scénarios de l'ACMTS, le coût du traitement à l'étude est invariablement plus élevé que celui des comparateurs, et ce, pour une efficacité clinique estimée équivalente. On ignore par ailleurs les effets du traitement à l'étude par rapport à ceux du pembrolizumab en monothérapie et des traitements à base d'atézolizumab.

## FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

### Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : impact budgétaire incertain

D'après la réanalyse menée par l'ACMTS, il semble que l'impact budgétaire avancé par le promoteur relativement à l'arrivée sur le marché du traitement par dabrafénib et tramétinib soit sous-estimé : l'impact sur trois ans serait plutôt de 34 357 089 \$. Les facteurs ayant la plus grande influence sur l'impact budgétaire estimé sont la pénétration du marché par le traitement et le pourcentage des patients atteints de CPNPC avec mutation *BRAF* V600.

Des questions ayant trait aux traitements financés, aux patients admissibles, à la mise en œuvre et à la séquence d'administration et à la priorité des traitements sont abordées à l'annexe 1.

## Au sujet de la recommandation

### Le Comité d'experts en examen du PPEA

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS formule ses recommandations conformément à son cadre de délibération. Voici les membres du Comité et leur fonction :

D <sup>re</sup> Maureen Trudeau, oncologue (présidente)	D <sup>re</sup> Leela John, pharmacienne
D <sup>re</sup> Catherine Moltzan, oncologue (vice-présidente)	D <sup>re</sup> Christine Kennedy, médecin de famille
Daryl Bell, patient substitut	D <sup>r</sup> Christian Kollmannsberger, oncologue
D <sup>re</sup> Jennifer Bell, bioéthicienne	Cameron Lane, patient
D <sup>r</sup> Kelvin Chan, oncologue	D <sup>r</sup> Christopher Longo, économiste de la santé
D <sup>r</sup> Matthew Cheung, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D <sup>r</sup> Winson Cheung, oncologue	D <sup>re</sup> Marianne Taylor, oncologue
D <sup>r</sup> Michael Crump, oncologue	D <sup>re</sup> W. Dominika Wranik, économiste de la santé
D <sup>r</sup> Avram Denburg, oncologue pédiatre	

Tous les membres ont participé aux délibérations et au vote sur la recommandation initiale, à l'exception des personnes suivantes :

- Le D<sup>r</sup> Kelvin Chan, qui n'était pas présent à la réunion.
- La D<sup>re</sup> Maureen Trudeau, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de présidente du Comité.

Tous les membres ont participé aux délibérations et au vote sur la recommandation finale, à l'exception de la personne suivante :

- La D<sup>re</sup> Maureen Trudeau, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de présidente du Comité.

### Conflits d'intérêts

Tous les membres du Comité d'experts en examen du PPEA sont tenus de se conformer aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts dans le cadre du PPEA; la déclaration de conflits d'intérêts de chaque membre paraît à la page du site Web de l'ACMTS et les membres du CEEP doivent divulguer les conflits d'intérêts au fur et à mesure. En ce qui concerne l'examen du dabrafénib combiné au tramétinib dans le traitement du CPNPC métastatique avec mutation *BRAF* V600, aucun membre n'est en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu, et conformément aux Lignes directrices sur les conflits d'intérêts du PPEA, aucun des membres n'a été exclu du vote.

### Sources d'information consultées

Pour éclairer ses délibérations, le CEEP a à sa disposition le rapport d'orientation clinique et le rapport d'orientation économique du PPEA, qui comprennent le résumé des observations de groupes de défense des intérêts de patients, de cliniciens inscrits et du Groupe consultatif provincial ainsi que la version originale des observations de groupes de défense des intérêts de patients. Les rapports d'orientation sont rédigés dans le cadre du processus d'examen du PPEA et sont diffusés sur le site Web. Pour plus de renseignements, veuillez consulter ces rapports d'orientation.

### Consultation d'information du domaine public

Pour le PPEA, il est essentiel que les recommandations du CEEP s'appuient sur de l'information pouvant être diffusée publiquement. Toute l'information transmise au CEEP aux fins de délibération est traitée conformément aux lignes directrices de divulgation d'information dans le cadre du PPEA. Le présent document ne contient aucune information confidentielle.

### Usage de la présente recommandation

La présente recommandation du CEEP ne saurait tenir lieu d'avis ou de conseils professionnels. Elle se veut utile aux dirigeants et aux décideurs du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. La recommandation, à laquelle des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusée à titre

d'information et d'éducation exclusivement et elle ne saurait remplacer le discernement ou le jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions ni l'avis ou l'opinion en bonne et due forme d'un médecin.

### Avis de non-responsabilité

L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

**L'ACMTS** : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

**Financement** : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

## ANNEXE 1 : RÉPONSES DU CEEP AUX QUESTIONS DU GCP SUR LA MISE EN ŒUVRE

Question du GCP	Recommandation du CEEP
<b>Population de patients admissibles</b>	
<p>Compte tenu des caractéristiques de la population de patients et des critères d'exclusion de l'essai de phase II BRF113928, les patients suivants seraient-ils admissibles au traitement par dabrafénib et tramétinib?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients dont la tumeur exprime une mutation V600 autre que V600E (p. ex. V600K, V600R, V600D)</li> <li>• Patients ayant des métastases instables au cerveau</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• À l'instar du GOC, le CEEP constate qu'il existe peu de données sur l'efficacité du traitement par dabrafénib et tramétinib chez les patients atteints de CPNPC porteurs d'une mutation autre que V600E du gène <i>BRAF</i>. Malgré ces données limitées, les deux groupes jugent le traitement combiné serait probablement actif chez les patients atteints de CPNPC porteurs de diverses mutations <i>BRAF</i> V600 (comme dans le cas du mélanome), et donc que tous les patients ayant une tumeur exprimant une mutation V600 devraient être admissibles au traitement par dabrafénib et tramétinib.</li> <li>• L'étude BRF113928 acceptait les patients ayant des métastases au cerveau traitées ou asymptomatiques. Ainsi, seuls les patients asymptomatiques ou ayant des symptômes stables pourraient être admissibles au traitement par dabrafénib et tramétinib.</li> </ul>
<p>Si la recommandation était de rembourser le traitement par dabrafénib et tramétinib, le GCP mentionne qu'il faudrait se pencher, pour une durée limitée, sur les patients porteurs d'une mutation <i>BRAF</i> V600 qui reçoivent une chimiothérapie ou une immunothérapie de première intention et dont la maladie n'a pas progressé. Quelles seraient les recommandations sur le passage au traitement par dabrafénib et tramétinib?</p>	<p>Au moment de mettre en œuvre une recommandation de financement du traitement par dabrafénib et tramétinib, les autorités de la santé pourraient envisager, pour une durée limitée, d'offrir ce traitement aux patients atteints de CPNPC métastatique avec mutation du gène <i>BRAF</i> qui reçoivent une immunothérapie, une chimiothérapie ou une combinaison des deux en première intention et dont la maladie n'a pas progressé.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le CEEP est du même avis que le GOC et les groupes de cliniciens inscrits, c'est-à-dire qu'il ne serait pas vraiment approprié de changer le traitement de patients dont la maladie ne progresse pas, étant donné qu'ils pourraient perdre l'accès au traitement en cours en intention ultérieure, et donc perdre le bénéfice clinique qu'il peut leur procurer. Toutefois, un passage au traitement par dabrafénib et tramétinib devrait être permis chez les patients dont la maladie n'a pas progressé, mais dont la qualité de vie est minée par des effets secondaires, étant donné que le traitement combiné est habituellement bien toléré.</li> </ul>
<b>Mise en œuvre</b>	
<p>Le traitement par le dabrafénib et par le tramétinib doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. A-t-on une définition claire de la progression de la maladie qui pourrait sous-tendre les critères d'arrêt du traitement?</p> <p>Serait-il approprié de cesser l'un ou l'autre des médicaments en cas d'effets toxiques et de poursuivre l'autre médicament jusqu'à la fin du traitement?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les critères RECIST sont couramment utilisés comme guides pour décider de la poursuite d'un traitement. Cependant, comme le souligne le GOC, ces critères ont des limites en ce qui concerne la prise de décisions en pratique clinique dans certaines situations, notamment en cas d'oligoprogression. La décision de cesser le traitement doit être prise par l'oncologue et le patient et tenir compte de plusieurs facteurs; elle est guidée, mais non déterminée par les critères RECIST.</li> <li>• Le GOC estime que les deux médicaments, pris séparément, pourraient entraîner un bénéfice thérapeutique. C'est pourquoi le CEEP convient qu'il serait raisonnable de poursuivre un médicament si l'autre a dû être abandonné, et qu'il devrait s'agir d'une décision clinique prise par l'oncologue en discussion avec le patient.</li> </ul>
<b>Ordre et priorité des traitements</b>	
<p>Quelle serait la place du dabrafénib combiné au tramétinib dans le traitement, et dans quel ordre serait-il utilisé par rapport aux autres traitements, plus précisément dans les scénarios ci-dessous?</p>	
<p>Arrive-t-il souvent que des patients recevant un traitement ciblé (en cas de mutation <i>EGFR</i> et <i>ALK</i>) en appoint soient porteurs d'une mutation du gène <i>BRAF</i> et reçoivent le dabrafénib et le tramétinib en contexte métastatique?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• À l'instar du GOC, le CEEP estime que l'on utilisera probablement de plus en plus l'osimertinib en traitement d'appoint après résection de la tumeur chez les patients atteints de CPNPC porteur d'une mutation du gène <i>EGFR</i>. Le GOC mentionne qu'il est possible, mais peu probable qu'une mutation du gène <i>BRAF</i> soit détectée lors d'une rechute après ou pendant un traitement d'appoint par l'osimertinib, et qu'il serait très peu probable qu'un traitement</li> </ul>

<p>Amorce d'un traitement ciblant <i>BRAF</i> afin d'induire une réponse, suivie du passage à une immunothérapie d'entretien. On pourrait être tenté d'utiliser un traitement ciblant <i>BRAF</i> en cas de progression. Serait-il admissible de procéder ainsi?</p> <p>Options thérapeutiques (p. ex. immunothérapies) pour les patients présentant une mutation <i>BRAF</i> V600 qui ne toléreraient pas bien le traitement par dabrafénib et tramétinib. Existe-t-il des données probantes qui pourraient indiquer quelles immunothérapies seraient efficaces en présence de ce type de mutations?</p> <p>Disponibilité de l'immunothérapie à un seul agent en traitement d'intention ultérieure. Les patients devraient-ils d'abord subir une chimiothérapie avant d'être admissibles à un inhibiteur de points de contrôle immunitaires?</p>	<p>ciblant <i>EGFR</i> ou <i>ALK</i> soit utilisé en contexte d'appoint si la mutation en question n'est pas présente. De plus, il serait possible que de très rares patients ayant reçu un traitement d'appoint par l'osimertinib après résection d'un CPNPC avec mutation du gène <i>EGFR</i> reçoivent ensuite un diagnostic de nouveau cancer du poumon primaire avec mutation du gène <i>BRAF</i>. Ainsi, très peu de patients seraient admissibles au passage d'un traitement à un autre, et encore moins (voire aucun) seraient admissibles aux deux.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• À l'instar du GOC, le CEEP juge qu'il n'y a aucune situation en contexte de cancer du poumon où un traitement ciblé serait utilisé en traitement d'induction et suivi d'un traitement d'entretien par immunothérapie. Dans la pratique clinique courante, les traitements ciblés se poursuivent habituellement jusqu'à ce qu'il y ait progression.</li> <li>• Le CEEP est de l'avis du GOC, c'est-à-dire que des données probantes limitées laissent croire que les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires pourraient être efficaces chez certains patients atteints de CPNPC avec mutations <i>BRAF</i>. Chez 43 patients, le taux de réponse à ce type de traitement a été de 24 %, un taux semblable à celui chez les patients atteints de CPNPC avec mutations <i>KRAS</i> (taux de réponse de 26 %) et supérieur au taux en présence de mutations <i>EGFR</i> (12 %) ou de fusion du gène <i>ALK</i> (0 %).</li> <li>• Le CEEP, comme le GOC, estime que les données sont insuffisantes pour établir l'ordre optimal des traitements.</li> </ul>
<b>Test diagnostique compagnon</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le dépistage de <i>BRAF</i> n'est pas systématique chez les patients atteints de CPNPC, et il devrait être mis en œuvre. Devrait-il être effectué chez tous les patients? Quel serait le moment approprié (p. ex. d'emblée ou après progression en maladie métastatique)? Étant donné les nombreux gènes cibles à dépister en contexte de cancer du poumon, ce nouveau dépistage serait-il effectué sur un même échantillon? Puisque le CPNPC a une forte prévalence, l'incidence sur les budgets de laboratoire pourrait être considérable.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le CEEP et le GOC soulignent que le dépistage moléculaire fait déjà partie de la pratique courante dans la prise en charge du CPNPC non épidermoïde et qu'il devrait être réalisé d'emblée, étant donné le nombre de cibles qui sont aujourd'hui pertinentes et peuvent guider les décisions de traitements. Habituellement, les techniques de séquençage nouvelle génération permettent de détecter les mutations du gène <i>BRAF</i>, et ce, sans cout supplémentaire, et en plus des résultats relativement aux autres mutations pertinentes. Chez la plupart des patients, le dépistage moléculaire peut se faire sur un seul échantillon de biopsie.</li> </ul>

*BRAF* = *v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B*; CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS; CPNPC = cancer du poumon non à petites cellules; GCP = Groupe consultatif provincial; GOC = groupe d'orientation clinique; RECIST = *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*