

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

### Recommandation finale au sujet de l'atézolizumab et du bévacicumab dans le traitement du carcinome pulmonaire non à petites cellules non épidermoïde

<b>Médicament</b>	Atézolizumab (Tecentriq) et bévacicumab (Avastin)
<b>Critère de remboursement demandé</b>	Atézolizumab en combinaison avec le bévacicumab et une chimiothérapie à base de platine dans le traitement du carcinome pulmonaire non à petites cellules non épidermoïde métastatique exprimant le R-EGF ou l'ALK chez le patient dont la tumeur a progressé pendant un traitement ciblé. Le traitement d'entretien par l'atézolizumab doit se poursuivre jusqu'à ce qu'il ne procure aucun bénéfice clinique ou qu'il y ait toxicité inacceptable. Le traitement d'entretien par le bévacicumab doit se poursuivre jusqu'à ce qu'il y ait progression de la maladie ou toxicité inacceptable.
<b>Demandeur</b>	Hoffmann-La Roche
<b>Fabricant</b>	Hoffmann-La Roche
<b>Date de l'avis de conformité</b>	Le 24 mai 2019
<b>Date de présentation de la demande</b>	Le 18 novembre 2019
<b>Parution de la recommandation initiale</b>	Le 30 avril 2020
<b>Parution de la recommandation finale</b>	Le 3 juillet 2020

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>	<p>L'atézolizumab coûte 6 776 \$ par fiole de 1 200 mg et le bévacizumab coûte 519,18 \$ par fiole de 100 mg ou 2 076,71 \$ par fiole de 400 mg.</p> <p>Aux posologies recommandées de 1 200 mg d'atézolizumab et de 15 mg/kg de bévacizumab administrés toutes les trois semaines pendant six cycles, l'atézolizumab coûte 6 776 \$ par cycle ou 9 035 \$ par 28 jours et le bévacizumab coûte 5 711 \$ par cycle (en supposant un poids corporel de 71,9 kg) ou 7 615 \$ par 28 jours.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le traitement d'entretien par l'atézolizumab et le bévacizumab coûte 12 487 \$ par cycle ou 16 649 \$ par 28 jours.</li> <li>• La combinaison d'atézolizumab, de bévacizumab, de carboplatine et de paclitaxel (ABCP) coûte 17 547 \$ par cycle ou 23 396 \$ par 28 jours.</li> <li>• Le doublet de chimiothérapie à base de platine en combinaison avec le pemetrexed coûte 6 160 \$ par cycle ou 8 213 \$ par 28 jours.</li> <li>• Le doublet de chimiothérapie à base de platine coûte 5 610 \$ par cycle ou 6 901 \$ par 28 jours.</li> </ul>

Recommandation du CEEP	Texte de la recommandation
<input type="checkbox"/> Rembourser <input type="checkbox"/> Rembourser sous réserve de critères cliniques ou de conditions* <input checked="" type="checkbox"/> Ne pas rembourser	<p>Le CEEP ne recommande pas le remboursement de l'atézolizumab en combinaison avec le bévacizumab et une chimiothérapie à base de platine, suivi du traitement d'entretien par l'atézolizumab et le bévacizumab dans le traitement du carcinome pulmonaire non à petites cellules (CPNPC) non épidermoïde métastatique exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (R-EGF+) ou la kinase du lymphome anaplasique (ALK+) chez le patient dont la maladie a progressé pendant un traitement ciblé.</p> <p>Le CEEP formule cette recommandation, car il n'a pas été en mesure de conclure, sur la base des données soumises provenant de l'essai IMpower150, que la combinaison d'atézolizumab, de bévacizumab, de carboplatine et de paclitaxel (ABCP) procure un bénéfice clinique net comparativement à la combinaison de bévacizumab, de carboplatine et de paclitaxel (BCP) chez le patient atteint d'un CPNPC non épidermoïde métastatique R-EGF+ ou ALK+. Une incertitude persiste quant aux résultats sur la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG), car les estimations de l'effet thérapeutique reposent sur des analyses à postériori d'un petit sous-groupe de patients R-EGF+ ou ALK+ qui peuvent avoir été influencées par des déséquilibres entre les groupes de traitement sur le plan des caractéristiques initiales des patients et par les effets des comparaisons multiples.</p> <p>Le CEEP convient que d'autres options thérapeutiques sont nécessaires chez les patients atteints d'un CPNPC non épidermoïde métastatique R-EGF+ ou ALK+ dont la maladie a progressé pendant un traitement ciblé; toutefois, étant donné la nature des données soumises, qui sont à postériori, on ne sait pas si la combinaison ABCP répond adéquatement au besoin de traitements plus efficaces chez ce sous-groupe de patients.</p> <p>Le CEEP convient que la combinaison ABCP répond aux attentes des patients en ce sens qu'il s'agit d'une autre option thérapeutique dont le profil des effets secondaires est gérable et qui n'entraîne aucune détérioration apparente de la qualité de vie (QV). Toutefois, l'ajout de l'atézolizumab à la combinaison BCP est associé à des effets toxiques accrus, mais gérables, a un effet incertain sur la SG et ne facilite pas l'administration du traitement; ces aspects sont des facteurs définis comme étant importants aux yeux des patients.</p>

**Prochaines étapes  
possibles pour les parties  
prenantes**

Le CEEP en arrive à la conclusion qu'au prix indiqué, la combinaison ABCP n'est pas rentable lorsqu'on la compare au traitement de référence actuel, qui est une chimiothérapie à base de platine combinée au pemetrexed. L'incertitude quant au rapport cout/efficacité est élevée et liée aux résultats sur l'efficacité comparative de la combinaison ABCP et de la chimiothérapie à base de platine combinée au pemetrexed reposant sur une métaanalyse en réseau qui comprend une population de patients plus large et exclut des comparateurs clés. Les résultats de l'analyse du rapport cout/efficacité sont influencés par le cout élevé de l'atézolizumab et du bévacicumab, et même si une réduction importante du prix était appliquée sur chacun de ces médicaments, il est très peu probable que la combinaison ABCP devienne rentable.

**Possibilité de présenter une nouvelle demande d'évaluation en vue du remboursement du médicament**

Le CEEP est d'avis qu'une nouvelle demande d'évaluation pour l'atézolizumab et le bévacicumab combinés à une chimiothérapie à base de platine pourrait être envisagée. Cette demande devrait reposer sur des données comparatives prospectives sur la population visée par la demande de remboursement (patients atteints d'un CPNPC R-EGF+ ou ALK+ dont la tumeur a progressé pendant un traitement ciblé) provenant d'essais conçus pour détecter une différence quant aux critères d'évaluation importants pour la prise de décisions, comme la SSP, la SG et la QV. Les essais à venir devraient envisager d'évaluer l'atézolizumab et le bévacicumab en combinaison avec des traitements de chimiothérapie de référence offerts au Canada.

## 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 le deuxième plus fréquent au Canada, tant chez les femmes que chez les hommes, et il est la plus importante cause de décès par cancer. En 2019, on a dénombré environ 29 300 nouveaux cas de cancer du poumon et 21 000 décès des suites de ce cancer; 85 % des cas de cancer du poumon sont des cancers du poumon non à petites cellules (CPNPC). De multiples essais à répartition aléatoire ont positionné le traitement par des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, soit en monothérapie ou en combinaison avec la chimiothérapie, comme traitement de référence dans la prise en charge initiale du CPNPC au stade avancé ou métastatique, la survie médiane passant d'environ 12 mois à de 18 à 24 mois. La découverte de vecteurs moléculaires dans le cas des adénocarcinomes pulmonaires, comme les mutations du récepteur du facteur de croissance épidermique (R-EGF) et les translocations des gènes de la kinase du lymphome anaplasique (ALK), a débouché sur des options thérapeutiques ciblées par voie orale chez 20 % des patients (environ 2 500 patients par année) atteints d'un CPNPC non épidermoïde au stade avancé ou métastatique. Les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) par voie orale représentent le traitement initial le plus efficace chez ces patients; toutefois, les CPNPC à vecteurs moléculaires finiront par développer une résistance aux traitements ciblés, et de nombreux patients se verront offrir d'autres traitements systémiques. Le rôle des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire combinés à la chimiothérapie demeure incertain chez les patients présentant des mutations du R-EGF ou des translocations du gène de l'ALK, car ces patients ont pratiquement tous été exclus des essais portant sur la chimiothérapie à base de platine et l'immunothérapie. Le CEEP est d'accord avec le groupe d'orientation clinique (GOC) du PPEA, les cliniciens inscrits et les patients qui ont fourni des commentaires dans le cadre de la présente demande pour dire que d'autres options thérapeutiques sont nécessaires chez les patients atteints d'un CPNPC non épidermoïde R-EGF+ ou ALK+ dont la maladie a progressé pendant un traitement ciblé.

Le CEEP a délibéré sur les résultats d'analyses par sous-groupes réalisées sur des données provenant d'un essai clinique randomisé multicentrique de phase III, ouvert et à trois groupes de traitement, IMpower150. Cet essai évalue l'atézolizumab combiné au carboplatine et au paclitaxel avec le bévacizumab (ABCP) et sans le bévacizumab (ACP) par rapport au bévacizumab combiné au carboplatine et au paclitaxel (BCP) chez des patients atteints d'un CPNPC de stade IV n'ayant jamais reçu de chimiothérapie pour traiter la maladie au stade métastatique. Les délibérations du CEEP portent essentiellement sur la comparaison entre la combinaison ABCP et la combinaison BCP. Les patients présentant des mutations du R-EGF ou des translocations du gène de l'ALK étaient admissibles à l'essai IMpower150 s'ils avaient connu une progression de la maladie malgré au moins un traitement ciblé. À la suite d'une modification apportée au protocole, l'analyse primaire prédéfinie de l'essai, qui évaluait deux critères d'évaluation principaux, à savoir la survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP) chez tous les patients de l'essai, a été modifiée pour exclure les patients présentant des mutations du R-EGF et des translocations du gène de l'ALK. Par conséquent, cette analyse se limite à une population de patients dont ces gènes sont de type sauvage. Ce changement au protocole repose sur les résultats d'essais externes qui tendent à indiquer que l'atézolizumab et d'autres inhibiteurs du ligand de mort cellulaire programmée de type 1 (PD-L1) ne procurent aucun bénéfice clinique chez les patients R-EGF+ ou ALK+ comparativement à la chimiothérapie. Des analyses distinctes ont été réalisées sur le petit nombre de patients de l'essai IMpower150 qui sont R-EGF+ ou ALK+, ou les deux, ou qui présentent des mutations activatrices (mutations dans l'exon 19 du gène du R-EGF ou substitution Leu858Arg) et des mutations activatrices du R-EGF avec un traitement ciblé antérieur; toutefois, à l'exception du sous-groupe dont les patients ne sont que R-EGF+, ces analyses n'étaient pas prédéfinies et ont été réalisées à postériori sous forme de sous-groupes exploratoires. Le CEEP a concentré ses délibérations sur ces analyses par sous-groupes et constate que la population de patients pour laquelle le remboursement est demandé, soit celle présentant des mutations du R-EGF et des translocations du gène de l'ALK et dont la maladie a progressé pendant un traitement ciblé, a été exclue de l'indication autorisée par Santé Canada concernant l'atézolizumab et le bévacizumab sur la base de son exclusion de l'analyse primaire de l'essai IMpower150.

Le CEEP s'est penché sur les résultats d'analyses par sous-groupes reposant sur un petit groupe de 104 patients, soit 41 dans le groupe de la combinaison ABCP et 63 dans celui de la combinaison BCP. Ces résultats montrent que la SSP est significativement plus longue chez les patients qui ont reçu la combinaison ABCP; la SG, bien que plus longue dans le groupe de la combinaison ABCP, ne montre aucune différence entre les groupes de traitement sauf dans le cas du sous-groupe de patients présentant des mutations activatrices du R-EGF. La SG médiane n'est pas atteinte dans le groupe ABCP, quel que soit le sous-groupe de patients R-EGF ou ALK. Le CEEP est préoccupé par la qualité des données soumises et est d'accord avec l'évaluation de l'équipe des spécialistes de la méthodologie du PPEA, à savoir que les résultats de l'analyse par sous-groupes sont de nature descriptive (peuvent servir à formuler des hypothèses), comportent un risque de biais en raison d'une absence de stratification selon le statut

mutationnel et du déséquilibre qui en découle entre les groupes de traitement sur le plan des caractéristiques initiales des patients et comportent un risque de faux positifs à cause des effets des comparaisons multiples. Par ailleurs, le sous-groupe R-EGF+ ou ALK+ est peu nombreux, ce qui réduit la précision des estimations de l'effet thérapeutique et la capacité de détecter une différence entre les groupes par rapport à cet effet. Compte tenu de ces limites, le CEEP estime que les résultats des analyses par sous-groupes sont hautement incertains et conclut donc que l'ampleur du bénéfice clinique associé à la combinaison ABCP est imprécise chez ce sous-groupe de patients.

À l'heure actuelle, les doublets de chimiothérapie à base de platine (c.-à-d. le pemetrexed combiné au cisplatine/carboplatine) constituent le traitement de référence chez le patient atteint d'un CPNPC non épidermoïde métastatique R-EGF+ ou ALK+ dont la maladie a progressé pendant un traitement ciblé, et la combinaison BCP, correspondant au groupe du traitement comparateur de l'essai IMpower150, n'est pas remboursée au Canada. Pour évaluer l'efficacité de la combinaison BCP par rapport à celle d'autres traitements comparateurs pertinents, le promoteur a fourni une comparaison de traitement indirecte (CTI) sous la forme d'une métaanalyse en réseau (MR) et une comparaison indirecte deux à deux ajustée (CIA) reposant sur une revue systématique de traitements contre le CPNPC non épidermoïde de stade IV. Toutefois, les résultats de ces analyses sont hautement incertains et difficiles à interpréter en raison de l'inclusion d'une population de patients plus large dans les essais sur les traitements comparateurs (c.-à-d. pas nécessairement R-EGF+ ou ALK+) et de l'exclusion de comparateurs importants (c.-à-d. immunothérapie avec ou sans chimiothérapie).

Le CEEP reconnaît le besoin à combler en matière d'options thérapeutiques chez les patients atteints d'un CPNPC non épidermoïde métastatique R-EGF+ ou ALK+ dont la maladie a progressé pendant un traitement ciblé; toutefois, étant donné la nature des données soumises, qui sont à posteriori et l'incertitude entourant l'ampleur du bénéfice clinique concernant la SSP et la SG, il n'est pas certain que la combinaison ABCP réponde adéquatement au besoin de traitements plus efficaces chez ce sous-groupe de patients. Des essais à répartition aléatoire ont déjà été réalisés expressément chez des populations de patients présentant des mutations du R-EGF et des réarrangements du gène de l'ALK; il est donc possible d'effectuer des essais cliniques randomisés ciblant des patients atteints d'un CPNPC non épidermoïde R-EGF+ ou ALK+ dont la maladie a progressé pendant un traitement ciblé.

Le CEEP a délibéré sur le profil de toxicité de la combinaison ABCP et constate que la fréquence et la gravité des événements indésirables (EI) sont [REDACTED] et reflètent surtout des effets toxiques associés à la chimiothérapie et au bévécizumab. Toutefois, l'ajout de l'atézolizumab à la combinaison BCP a bien entraîné [REDACTED] événements indésirables liés au système immunitaire (EIs), et une proportion plus élevée de patients ont abandonné le traitement pour cause d'EI lorsqu'on les compare à ceux qui ont reçu la combinaison BCP. Néanmoins, le CEEP partage l'avis du GOC selon lequel, dans l'ensemble, le profil d'innocuité est gérable et bien connu des cliniciens qui administrent l'immunothérapie, et aucune nouvelle préoccupation relative à l'innocuité n'est décelée dans l'essai IMpower150. *(La présente recommandation du PPEA renferme certains renseignements sur l'innocuité que le fabricant a demandé de tenir confidentiels, en vertu des lignes directrices de divulgation d'information dans le cadre du PPEA. Ces renseignements demeureront caviardés jusqu'au 31 décembre 2020, à moins que le fabricant n'autorise leur diffusion publique avant.)*

Le CEEP s'est penché sur les données de résultats rapportés par les patients provenant de l'essai IMpower150 pour le sous-groupe R-EGF+ ou ALK+ fournies par le promoteur pour les sous-échelles de l'état de santé général et de l'état physique fonctionnel du questionnaire sur la qualité de vie de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC QLQ-C30). Il y a [REDACTED] sur le plan de la variation moyenne depuis le début de l'essai [REDACTED]; par conséquent, sur la base de ces données limitées, le CEEP convient que la combinaison ABCP ne semble entraîner aucune détérioration de la qualité de vie (QV) des patients. *(La présente recommandation du PPEA renferme certains renseignements cliniques que le fabricant a demandé de tenir confidentiels, en vertu des lignes directrices de divulgation d'information dans le cadre du PPEA. Ces renseignements demeureront caviardés jusqu'au 31 décembre 2020, à moins que le fabricant n'autorise leur diffusion publique avant.)*

Le CEEP a délibéré sur les commentaires d'un groupe de défense des intérêts de patients, Cancer pulmonaire Canada (CPC), qui a interrogé un petit nombre de patients atteints d'un CPNPC non épidermoïde (n = 3) et un aidant (n = 1) qui ont eu une expérience directe avec l'atézolizumab et le bévécizumab combinés à une chimiothérapie à base de platine. Les patients accordent de l'importance à l'accès à d'autres options thérapeutiques et le CEEP estime qu'il s'agit d'une valeur importante pour cette sous-population de patients atteints d'un CPNPC non épidermoïde dont la maladie a progressé et qui ont épuisé toutes les options thérapeutiques ciblées offertes. Le CEEP est d'avis que ce traitement combiné répond aux attentes des patients en ce qui concerne l'accès à une autre option thérapeutique et les effets secondaires gérables; toutefois, il est également d'avis que cette combinaison de médicaments ne montre aucune différence en ce qui a trait à la QV, que son effet sur la SG est incertain et qu'elle ne facilite pas l'administration du traitement, lesquels sont d'autres facteurs définis comme étant importants aux yeux des patients.

Le CEEP a délibéré sur le rapport cout/efficacité de la combinaison ABCP par rapport à celui de la chimiothérapie à base de platine en combinaison avec le pemetrexed. Il s'est penché sur les limites du modèle soumis qu'a décrit le groupe d'orientation économique (GOE) et constate qu'en raison des limites importantes des données sous-jacentes appuyant l'efficacité comparative de la combinaison ABCP fondées sur la MR soumise et sur leur extrapolation à long terme, l'ampleur du bénéfice associé à la combinaison ABCP est considérée comme incertaine. Les nouvelles analyses réalisées par le GOE montrent que les scénarios qui envisagent des réductions de prix pour l'atézolizumab et le biosimilaire du bévacizumab sont d'intérêt et que le coût élevé du traitement est le facteur déterminant du rapport cout/efficacité de la combinaison ABCP. Le CEEP conclut qu'au prix indiqué pour l'atézolizumab et le bévacizumab (même en considérant le biosimilaire du bévacizumab), la combinaison ABCP n'est pas rentable. Il est peu probable que la combinaison ABCP soit rentable aux seuils de disposition à payer usuels, même après application de réductions importantes de prix à l'atézolizumab et au bévacizumab.

Le CEEP s'est penché sur les facteurs qui pourraient avoir une incidence sur la faisabilité de mettre en œuvre une recommandation de remboursement de la combinaison ABCP comme traitement chez les patients atteints d'un CPNPC non épidermoïde R-EGF+ ou ALK+. À l'heure actuelle, le bévacizumab n'est pas remboursé dans le traitement contre le CPNPC et par conséquent, de nouveaux fonds seraient nécessaires pour l'atézolizumab et le bévacizumab. Même si un biosimilaire du bévacizumab pouvait être envisagé pour économiser les coûts, les nouvelles analyses réalisées par le GOE indiquent que cela ne serait pas suffisant. En ce qui concerne l'analyse d'impact budgétaire (AIB), le facteur qui influe le plus sur l'estimation de l'impact budgétaire est la taille de la population admissible. Le GOE estime que la taille de la population admissible calculée par le promoteur est sous-estimée et que l'utilisation d'une estimation mise à jour par le GOE produit un impact budgétaire global plus élevé lorsqu'on la compare à l'estimation du promoteur. Le CEEP s'est également penché sur les facteurs soulevés par le Groupe consultatif provincial (GCP), lesquels sont liés à la population de patients admissibles, à la pertinence d'ajouter cette combinaison à une chimiothérapie à base de platine, au traitement après la progression de la maladie, aux ressources supplémentaires en matière de soins de santé qui seraient requises pour administrer le schéma thérapeutique de cette combinaison et à la séquence d'administration de tous les traitements offerts.

Lors du réexamen de la recommandation initiale, le CEEP a discuté des commentaires de toutes les parties prenantes. Les commentaires sont surtout axés sur la qualité des données soumises concernant le sous-groupe R-EGF+ ou ALK+ de l'essai IMpower150 et sur l'absence d'un protocole d'étude dans le rapport d'orientation clinique et les délibérations du CEEP. Ce protocole a été inclus dans la demande soumise à l'ACMTS et présente une proposition de protocole d'étude pour la collecte de données probantes en situation réelle sur l'utilisation de l'atézolizumab en combinaison avec le bévacizumab et une chimiothérapie à base de platine chez les patients présentant des mutations du R-EGF ou d'ALK dont la maladie a progressé pendant un traitement ciblé.

Toutes les parties prenantes qui ont fourni des commentaires reconnaissent les limites des données soumises concernant le sous-groupe R-EGF+ ou ALK+; toutefois, le groupe de patients de CPC, le groupe de cliniciens de CPC et le promoteur considèrent encore que l'atézolizumab et le bévacizumab procurent un bénéfice clinique net chez cette population de patients atteints d'un CPNPC non épidermoïde et ils insistent sur le besoin important à combler en matière d'options thérapeutiques pour ces patients. Le CEEP réitère qu'il est d'accord sur le fait qu'un besoin est à combler en matière de traitements efficaces chez ces patients qui ont épuisé tous les traitements ciblés. Toutefois, il maintient sa position quant à la nature exploratoire des données soumises (c.-à-d. des analyses à posteriori d'un petit sous-groupe de patients R-EGF+ ou ALK+ qui peuvent avoir été influencées par des déséquilibres entre les groupes de traitement sur le plan des caractéristiques initiales des patients et par les effets des comparaisons multiples) qui sont susceptibles d'introduire un biais dans les résultats et rendent incertaine l'ampleur du bénéfice clinique. Le groupe de défense des patients de CPC fait remarquer que l'analyse du sous-groupe R-EGF+ est une analyse par sous-groupes prévue de façon prospective et qu'elle montre la plus grande ampleur du bénéfice thérapeutique parmi tous les sous-groupes examinés. Par conséquent, il demande à ce que le CEEP envisage de formuler une recommandation favorable de remboursement pour les patients qui ne sont que R-EGF+. Le CEEP précise que bien que le sous-groupe R-EGF+ soit prédéfini, les analyses par sous-groupes effectuées dans l'essai sont considérées comme étant de nature exploratoire, car elles ne sont pas assez puissantes pour rechercher des différences en matière de SSP entre les groupes de traitement. Par conséquent, le CEEP n'est pas en mesure de conclure que l'atézolizumab et le bévacizumab procurent un bénéfice clinique net chez les patients qui ne sont que R-EGF+ dont la maladie a progressé pendant des traitements antérieurs par des ITK.

Le promoteur a soumis une demande de remboursement de l'atézolizumab et du bévacizumab à la condition qu'il produise des données probantes collectées en situation réelle qui seront réévaluées par l'ACMTS lorsqu'elles seront disponibles. Le CEEP était au courant de cette demande conditionnelle de remboursement, car elle est mentionnée dans le rapport d'orientation clinique fourni aux fins de ses délibérations (p. 2). Le protocole d'étude proposé, qui ne contient aucun résultat sous la forme de données probantes collectées en situation réelle, ne répond pas aux critères de la revue systématique du PPEA selon lesquels seulement des plans d'essais cliniques randomisés sont admissibles. Par conséquent, le CEEP estime que l'exclusion de ce protocole du rapport d'orientation clinique et des délibérations du CEEP est appropriée.

## 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, le Comité consultatif sur les médicaments d'Action Cancer Ontario (le CCM d'ACO) et 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 de patients, CPC;
- deux groupes de cliniciens inscrits, le CCM d'ACO et CPC;
- le GCP;
- le demandeur, Hoffmann-La Roche.

La recommandation initiale du CEEP préconisait de ne pas rembourser l'atézolizumab en combinaison avec le bévacizumab et une chimiothérapie à base de platine suivi par un traitement d'entretien par l'atézolizumab et le bévacizumab, dans le traitement du CPNPC non épidermoïde métastatique R-EGF+ ou ALK+ chez le patient dont la maladie a progressé pendant un traitement ciblé. Le CCM d'ACO et le GCP sont favorables à la recommandation initiale et appuient sa conversion en recommandation finale. Les cliniciens inscrits et le groupe de patients de CPC sont partiellement favorables et n'appuient pas la conversion, tandis que le promoteur est défavorable à la recommandation initiale et n'appuie pas sa conversion.

### Bénéfice clinique global

#### Portée de la revue systématique du PPEA

La présente revue systématique vise à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'atézolizumab et du bévacizumab en combinaison avec une chimiothérapie à base de platine dans le traitement du CPNPC non épidermoïde métastatique R-EGF+ ou ALK+ chez le patient dont la maladie a progressé pendant un traitement ciblé.

#### Étude retenue : analyses par sous-groupes à postériori provenant d'un essai randomisé de phase III

La revue du PPEA inclut un essai clinique randomisé multicentrique international de phase III, ouvert et à trois groupes de traitement, IMpower150, qui évalue la combinaison ABCP par rapport à la combinaison ACP et à la combinaison BCP chez des patients atteints d'un CPNPC de stade IV qui n'ont jamais reçu de chimiothérapie pour traiter la maladie au stade métastatique. Cet essai a été mené au sein de 240 établissements répartis dans 26 pays, dont le Canada. La comparaison entre la combinaison ABCP et la combinaison BCP est au cœur de la revue du PPEA et des délibérations du CEEP.

Les patients admissibles sont répartis au hasard dans le groupe de la combinaison ABCP ou dans celui de la combinaison BCP et reçoivent six cycles de traitement d'induction, suivis d'un traitement d'entretien (AB pour le groupe de la combinaison ABCP et B pour le groupe de la combinaison BCP) jusqu'à ce qu'il y ait progression de la maladie, apparition d'effets toxiques inacceptables ou perte de bénéfice clinique (atézolizumab) évaluée par le chercheur. L'atézolizumab et le bévacizumab sont administrés par voie intraveineuse (IV) à des doses respectives de 1 200 mg et de 15 mg/kg, sur un cycle de 21 jours. Le paclitaxel, à raison de 200 mg/m<sup>2</sup> par voie IV (175 mg/m<sup>2</sup> par voie IV chez les patients d'origine asiatique), et le carboplatine, à une dose de SSC 6 (surface sous la courbe de la concentration en fonction du temps) par voie IV, sont également administrés sur un cycle de 21 jours. La randomisation est stratifiée selon le sexe, la présence de métastases hépatiques au début de l'essai et le degré d'expression du PD-L1. Au total, 1 202 patients ont été répartis au hasard dans les trois groupes de traitement, dont 400 patients dans le groupe de la combinaison ABCP et 400 patients dans celui de la combinaison BCP. À la suite d'une modification apportée au protocole, l'analyse primaire prédéfinie de l'essai, qui évalue deux critères d'évaluation principaux, à savoir la survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP), exclut les patients présentant des mutations du R-EGF ou des translocations des gènes ALK. Cette analyse se limite donc aux patients atteints d'un CPNPC non épidermoïde dont ces gènes sont de type sauvage. Ce changement au protocole repose sur les résultats d'essais externes qui tendent à indiquer que l'atézolizumab et d'autres inhibiteurs du PD-L1 (c.-à-d. nivolumab et pembrolizumab) administrés en monothérapie ne procurent aucun bénéfice clinique chez les patients R-EGF+ ou ALK+ comparativement à la chimiothérapie. Les critères d'évaluation secondaires de l'essai IMpower150 sont le taux de réponse

objective (TRO), la durée de la réponse, la qualité de vie liée à la santé (QVLS) et l'innocuité. Des analyses par sous-groupes distinctes ont été réalisées (et publiées séparément) chez les patients de l'essai qui sont R-EGF+ ou ALK+, ou les deux, présentent des mutations activatrices (mutations dans l'exon 19 du gène du R-EGF ou substitution Leu858Arg) ou des mutations activatrices du R-EGF avec un traitement ciblé antérieur. À l'exception du sous-groupe de patients qui ne sont que R-EGF+, ces analyses par sous-groupes n'ont pas été prédéfinies en bonne et due forme ni testées a priori, et sont donc considérées comme des analyses descriptives à postériori sans ajustement pour tenir compte de la multiplicité des comparaisons. En outre, comme le statut R-EGF+ ou ALK+ ou celui de prétraitement par un ITK ne sont pas utilisés comme variables de stratification dans la répartition aléatoire, il n'y a pas d'attente a priori concernant l'équilibre entre les groupes de traitement sur le plan des caractéristiques initiales des patients.

La revue du PPEA comporte également un sommaire et une évaluation critique de deux CTI soumises par le promoteur : une MR qui compare la combinaison ABCP à d'autres chimiothérapies à base de platine contre le CPNPC non épidermoïde de stade IV et une CIA comparant la combinaison ABCP et le pembrolizumab en monothérapie. Les CTI fournissent au modèle pharmacoeconomique les intrants de l'efficacité comparative pour évaluer le rapport cout/efficacité et l'impact budgétaire de la combinaison ABCP par rapport à ceux d'autres traitements.

### Population étudiée : âge médian de ■■■; indice fonctionnel selon l'Eastern Cooperative Oncology Group de 0 ou de 1; traitement antérieur par un ITK chez la majorité des patients; déséquilibres entre les groupes de traitement sur le plan des caractéristiques des patients

Les patients présentant déjà des mutations du R-EGF ou des translocations du gène de l'ALK sont admissibles à l'essai IMpower150 s'ils ont connu une progression de la maladie pendant un ou plusieurs traitements ciblés (ITK ou inhibiteurs de l'ALK) ou une intolérance à ces traitements. Les patients peuvent présenter n'importe quel degré d'expression du PD-L1. Les patients ayant des métastases actives ou non traitées au système nerveux central, une maladie leptoméningée, un épanchement pleural non maîtrisé, un épanchement péricardique ou une ascite nécessitant un drainage fréquent et de la douleur non maîtrisée liée à la tumeur sont exclus de l'essai. L'essai exclut également les patients ayant des antécédents de maladie auto-immune, de maladie pulmonaire parenchymateuse, de maladie cardiovasculaire grave, d'infections actives graves (dont le VIH et l'hépatite B ou C), d'hypertension ou de maladie vasculaire grave. Les médicaments interdits sont les immunosuppresseurs à action générale dans les deux semaines précédant la répartition aléatoire et d'autres traitements anticancéreux approuvés dans les trois à six semaines avant la répartition aléatoire, sauf dans le cas des ITK, qui doivent être arrêtés au moins sept jours avant la répartition aléatoire.

Dans le groupe ABCP, 34 patients (9 %) sont R-EGF+, 11 patients (3 %) sont ALK+ et quatre patients présentent les deux types de mutations, ce qui forme au total un sous-groupe de 41 patients exprimant le R-EGF ou l'ALK ou les deux. Dans le groupe BCP, 45 patients (11 %) sont R-EGF+, 20 patients (5 %) sont ALK+ et 2 patients présentent les deux types de mutations, ce qui forme au total un sous-groupe de 63 patients exprimant le R-EGF ou l'ALK ou les deux. L'âge du sous-groupe R-EGF+ et ALK+ est semblable à celui de la population retenue au début de l'essai ■■■, bien que la proportion relative de patients de sexe féminin ou asiatiques soit plus élevée ■■■. L'indice fonctionnel selon l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) est de 0 pour ■■■ des patients, selon le groupe de traitement. Une proportion plus importante de patients de ce sous-groupe n'avait pas fumé ■■■; et la proportion de patients classés dans la catégorie de ceux ayant un score de cellules tumorales de 3 (expression du PD-L1  $\geq$  50 %) est plus faible ■■■. En comparant le groupe ABCP au groupe BCP, on constate un certain nombre de déséquilibres. Une proportion plus élevée de patients du groupe du BCP ont un indice fonctionnel ECOG de 0 ■■■, des métastases hépatiques au début de l'essai ■■■ et des réarrangements d'ALK ■■■. En revanche, une proportion plus élevée de patients du groupe ABCP présentent des mutations du R-EGF ■■■. Il est difficile d'évaluer le sens général potentiel des biais qui découlent des déséquilibres sur le plan des caractéristiques des patients, car les facteurs pronostiques individuels peuvent biaiser les résultats dans des sens opposés (p. ex., métastases hépatiques et ECOG). Environ ■■■ des patients présentant des mutations activatrices du R-EGF recevant le schéma thérapeutique de la combinaison ABCP avaient reçu au moins un traitement antérieur. Chez la population de patients ALK+ qui ont reçu le schéma thérapeutique de la combinaison ABCP, environ ■■■ avaient reçu au moins un traitement antérieur. L'absence d'un traitement antérieur par un ITK chez certains patients peut être attribuable à des problèmes d'accessibilité dans certaines régions géographiques ou alors le test de dépistage était centralisé et la répartition aléatoire a eu lieu avant que les patients connaissent leur statut mutationnel. Les ITK administrés le plus souvent aux patients sont ■■■. *(La présente recommandation du PPEA renferme certains renseignements cliniques que le fabricant a demandé de tenir confidentiels, en vertu des lignes directrices de divulgation d'information dans le cadre du PPEA. Ces renseignements demeureront caviardés jusqu'au 31 décembre 2020, à moins que le fabricant n'autorise leur diffusion publique avant.)*

## Principaux résultats quant à l'efficacité : incertitude quant à l'efficacité du traitement en raison de la nature exploratoire de l'évaluation des données des sous-groupes

Le CEEP a délibéré sur des résultats clés quant à l'efficacité, à savoir la SG et la SSP. La tumeur a été évaluée au début de l'essai, puis toutes les six semaines pendant 48 semaines après le cycle 1 (jour 1), et toutes les neuf semaines après la semaine 48, jusqu'à ce qu'il y ait progression de la maladie, évaluée par le chercheur selon les critères d'évaluation de la réponse des tumeurs solides (RECIST) version 1.1, ou perte de bénéfice clinique chez les patients recevant l'atézolizumab. À la date limite la plus récente de collecte des données (22 janvier 2019), la durée médiane du suivi est d'environ 20 mois (population en intention de traiter [ITT]).

En ce qui concerne la population R-EGF+ ou ALK+ (104 patients), la survie médiane des patients traités par la combinaison ABCP n'est pas atteinte, tandis que la survie médiane des patients traités par la combinaison BCP est de 17,5 mois (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 10,4 mois à non atteinte). Le rapport des risques instantanés (RRI) pour ce qui est de la mortalité est de 0,54 (IC à 95 % de 0,29 à 1,03), la limite supérieure de l'IC dépassant la valeur de l'effet nul (aucun effet) de 1,0. On constate des résultats similaires dans chacun des sous-groupes de mutations (c.-à-d. les patients R-EGF+, les patients présentant des mutations du R-EGF qui ont reçu un traitement antérieur par un ITK et les patients présentant des réarrangements géniques de l'ALK). Chez les patients présentant des mutations activatrices du R-EGF, la survie médiane des patients traités par la combinaison ABCP n'est pas atteinte, tandis que chez les patients traités par la combinaison BCP, la survie médiane est de 17,5 mois (IC à 95 % de 11,7 mois à non atteinte). Dans ce sous-groupe, le RRI est de 0,31 (IC à 95 % de 0,11 à 0,83), ce qui montre une supériorité considérée comme étant statistiquement significative de la combinaison ABCP.

En ce qui concerne la SSP, la SSP médiane des patients traités par la combinaison ABCP est de 10,0 mois (IC à 95 % de 7,9 mois à 15,2 mois), tandis qu'elle est de 6,1 mois (IC à 95 % de 5,6 mois à 8,4 mois) chez ceux traités par la combinaison BCP. Cette comparaison donne l'avantage à la combinaison ABCP, le RRI stratifié étant de 0,55 (IC à 95 % de 0,35 à 0,87) et le RRI non stratifié de 0,55 (IC à 95 % de 0,34 à 0,90), ce qui est considéré comme étant statistiquement significatif. On constate des résultats similaires dans chacun des sous-groupes de mutations, à savoir chez les patients R-EGF+, les patients présentant des mutations activatrices du R-EGF, les patients présentant des mutations activatrices du R-EGF qui ont reçu un prétraitement par un ITK et les patients ALK+. Dans le sous-groupe présentant des mutations activatrices du R-EGF, la SSP médiane des patients traités par la combinaison ABCP est de 10,3 mois, tandis que celle des patients traités par la combinaison BCP est de 6,1 mois (RRI de 0,41; IC à 95 % de 0,23 à 0,75). Dans le sous-groupe de patients présentant des mutations activatrices du R-EGF et qui ont reçu un traitement antérieur par un ITK, la combinaison ABCP se montre également supérieure (RRI de 0,42; IC à 95 % de 0,22 à 0,80) à la combinaison BCP.

## Résultats rapportés par les patients : les données limitées sur les résultats rapportés par les patients ne montrent aucune détérioration de la QV

Les taux de réponse des questionnaires EORTC QLQ-C30 dans l'essai IMpower150 ne sont pas disponibles pour le sous-groupe R-EGF+ ou ALK+, mais sont mentionnés pour la portion de la population ITT qui ne présente pas ces types de mutations (et qui compte pour 86,5 % de la population ITT), alors que 91,8 % des patients du groupe de la combinaison ABCP et 91,9 % de ceux du groupe de la combinaison BCP ont rempli les questionnaires au début de l'essai, le taux de participation étant égal ou supérieur à 70 % jusqu'au cycle 23. Les données sur la QVLS sont fournies par le promoteur pour deux sous-échelles du questionnaire EORTC QLQ-C30 : l'état de santé général et l'état physique fonctionnel. En ce qui concerne l'état de santé général, les valeurs médianes de départ pour les deux groupes sont [REDACTED]. Dans les deux groupes, les scores se maintiennent au fil du temps pour les survivants qui ont fourni des données (p. ex., les scores pour la combinaison ABCP sont calculés à partir de [REDACTED] patients au cycle 1 et de [REDACTED] patients au cycle 13, et les scores pour la combinaison BCP sont calculés à partir de [REDACTED] patients au cycle 1 et de [REDACTED] patients au cycle 13). Il y a [REDACTED] sur le plan de la variation moyenne depuis le début de l'essai [REDACTED]. En ce qui concerne l'état physique fonctionnel, la valeur médiane de départ pour les deux groupes est de [REDACTED]. Dans les deux groupes, les scores se maintiennent au fil du temps pour les survivants qui ont fourni des données (p. ex., les scores pour la combinaison ABCP sont calculés à partir de [REDACTED] patients au cycle 1, et de [REDACTED] patients au cycle 13, et les scores pour la combinaison BCP sont calculés à partir de [REDACTED] patients au cycle 1 et de [REDACTED] patients au cycle 13). Il y a [REDACTED] sur le plan de la variation moyenne depuis le début de l'essai [REDACTED]. (La présente recommandation du PPEA renferme certains renseignements cliniques que le fabricant a demandé de tenir confidentiels, en vertu des lignes directrices de divulgation d'information dans le cadre du PPEA. Ces renseignements demeureront caviardés jusqu'au 31 décembre 2020, à moins que le fabricant n'autorise leur diffusion publique avant.)

## Limites : absence de CTI solides pour documenter l'efficacité et l'innocuité comparatives de la combinaison ABCP et des traitements comparateurs pertinents

Le promoteur a fourni deux CTI reposant sur une revue systématique des traitements contre le CPNPC non épidermoïde de stade IV. La première CTI est une MR qui repose sur 11 essais comportant des comparaisons entre la combinaison ABCP et des combinaisons de gemcitabine, de paclitaxel, de pemetrexed, de bévécizumab, de cisplatine et de carboplatine. Les résultats de la MR montrent que la combinaison ABCP est associée à une survie attendue plus longue que la majorité des traitements comparateurs lorsqu'on extrapole les données sur une période de 60 mois avec une probabilité supérieure à 95 %. Toutefois, dans le cas de certains traitements comparateurs (pemetrexed combiné au cisplatine/carboplatine et au bévécizumab, suivi du bévécizumab combiné au pemetrexed en traitement d'entretien, pemetrexed combiné au carboplatine/cisplatine, suivi du pemetrexed en traitement d'entretien et le carboplatine/cisplatine combiné à la vinorelbine, suivi de la vinorelbine en traitement d'entretien), la différence estimée sur le plan de la SG donne l'avantage à la combinaison ABCP, mais les intervalles de crédibilité à 95 % contiennent la valeur zéro, qui signifie qu'il n'y a aucune différence entre les groupes de traitement. Les résultats relatifs à la SSP montrent que la combinaison ABCP est associée à une SSP plus longue que tous les autres traitements comparateurs sauf un (carboplatine/cisplatine combiné à la vinorelbine, suivi de la vinorelbine en traitement d'entretien). En ce qui concerne le TRO, les résultats montrent que la combinaison ABCP est plus susceptible d'induire une réponse globale que tous les autres traitements comparateurs; et en ce qui concerne l'abandon du traitement pour cause d'EI, il est plus susceptible de se produire avec la combinaison ABCP qu'avec la plupart des traitements comparateurs. L'équipe des spécialistes de la méthodologie du PPEA a constaté un certain nombre de limites importantes de la MR qui soulèvent des préoccupations au sujet de la validité des résultats : l'absence de traitements comparateurs qui comprennent l'immunothérapie ou des combinaisons d'immunothérapie et de chimiothérapie; les données relatives au sous-groupe d'intérêt faisant l'objet de cette revue (R-EGF+ ou ALK+) ne sont disponibles que pour l'essai IMpower150, la comparaison de ce sous-groupe aux populations ITT de tous les autres essais inclus requiert donc de supposer que la présence de mutations du R-EGF ou de translocations du gène de l'ALK n'affectera pas la réponse au traitement comparateur; les données sur la survie sont incomplètes, de sorte qu'il faut extrapoler la survie, ce qui donne des résultats incertains et sensibles au choix du modèle; l'ensemble de données est relativement fragmentaire, ce qui entraîne de grands intervalles de crédibilité et la possibilité de ne pas détecter de réelles différences.

La deuxième CTI est une CIA sans comparateur commun distincte comparant la combinaison ABCP et le pembrolizumab en monothérapie. Comme il n'y a pas de données sur la comparaison entre le pembrolizumab en monothérapie et n'importe quel autre traitement individuel inclus dans la MR, une CIA sans comparateur commun a été réalisée à l'aide de données tirées de l'essai KEYNOTE-024. Comparativement au pembrolizumab en monothérapie, la combinaison ABCP montre une SG et une SSP plus longues, mais pour ces deux résultats, les intervalles de crédibilité comprennent la valeur de l'effet nul. Le taux de réponse globale et la proportion d'EI qui sont liés au traitement, qui mènent à l'abandon du traitement ou qui sont de grade 3 sont plus importants avec la combinaison ABCP qu'avec le pembrolizumab en monothérapie. La principale limite de cette CTI (évaluée par l'équipe des spécialistes de la méthodologie du PPEA) est l'utilisation d'une CIA sans comparateur commun, à cause du risque élevé de biais qui en découle, de l'absence de mise en correspondance du sous-type histologique et du statut mutationnel, du petit nombre de patients et des incertitudes entourant l'extrapolation des courbes de survie. L'essai sur le pembrolizumab en monothérapie a exclu les patients R-EGF+ ou ALK+ et a retenu les patients ayant un degré élevé d'expression du PD-L1, et les données sur le sous-groupe de patients dont le cancer est non épidermoïde ne sont pas indiquées de façon distincte.

## Innocuité : légère augmentation de la toxicité pour la combinaison ABCP par rapport à la combinaison BCP

L'exposition médiane au traitement par l'atézolizumab (population soumise à l'analyse de l'innocuité) dans le groupe de la combinaison ABCP est de 8,3 mois; et l'exposition au bévécizumab est de 6,7 mois dans le groupe de la combinaison ABCP et de 5,1 mois dans celui de la combinaison BCP. Dans le sous-groupe R-EGF+ ou ALK+, [REDACTED] des patients ayant reçu la combinaison ABCP ont continué de recevoir l'atézolizumab à la suite d'une progression de la maladie pendant [REDACTED].

[REDACTED]. Parmi les patients ayant reçu la combinaison ABCP, [REDACTED] ont subi au moins un EI lié au traitement, dont [REDACTED] sont de grade 3 ou 4 et [REDACTED] est de grade 5 (mortels). Parmi les patients ayant reçu la combinaison BCP, [REDACTED] ont subi au moins un EI lié au traitement, dont [REDACTED] sont de grade 3 ou 4 et [REDACTED] sont de grade 5. Un plus grand nombre de patients du groupe de la combinaison ABCP ont subi des EI menant à l'abandon de tout traitement ou à une modification ou à une interruption de la dose. Parmi les patients ayant reçu la combinaison ABCP, [REDACTED] ont subi au moins un EI menant à l'abandon du traitement et [REDACTED] ont subi au moins un EI menant à une modification ou à une interruption de la dose. Parmi les patients ayant reçu la combinaison BCP, [REDACTED] ont subi au moins un EI menant à l'abandon du traitement et [REDACTED] ont subi au moins un EI menant à une modification ou à une interruption de la dose. Un plus grand nombre de patients ayant reçu la combinaison ABCP ont subi des EIs comparativement à ceux qui ont reçu la

combinaison BCP. [REDACTED] patients ayant reçu la combinaison ABCP ont subi au moins un EI comparativement à [REDACTED] patients qui ont reçu la combinaison BCP. Les EIs les plus courants sont l'éruption cutanée, [REDACTED], l'hépatite [REDACTED] et l'hypothyroïdie ([REDACTED]). D'autres EI rares touchent plusieurs systèmes, bien qu'un patient puisse présenter plusieurs EI. Une proportion plus élevée de patients ayant reçu la combinaison ABCP ont subi des EI d'intérêt concernant le bévaccizumab, [REDACTED] comparativement à [REDACTED] pour tous les EI. [REDACTED] patients ayant reçu la combinaison ABCP et [REDACTED] ayant reçu la combinaison BCP ont subi des EI de grade 3 ou 4. Cette différence apparaît dans plusieurs catégories d'EI, toutefois, comme le nombre d'EI est faible dans chaque catégorie, la fréquence serait donc influencée par des patients individuels. *(La présente recommandation du PPEA renferme certains renseignements sur l'innocuité que le fabricant a demandé de tenir confidentiels, en vertu des lignes directrices de divulgation d'information dans le cadre du PPEA. Ces renseignements demeureront caviardés jusqu'au 31 décembre 2020, à moins que le fabricant n'autorise leur diffusion publique avant.)*

### Besoin et fardeau de la maladie : besoin à combler en matière d'options thérapeutiques supplémentaires

Des avancées importantes ont été réalisées au cours de la dernière décennie dans la prise en charge du CPNPC, et de multiples essais à répartition aléatoire positionnent maintenant le traitement par des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, soit en monothérapie ou en combinaison avec la chimiothérapie, comme traitement de référence dans la prise en charge initiale du CPNPC au stade avancé ou métastatique, ce type de traitement faisant passer la survie médiane d'environ 12 mois à de 18 à 24 mois. Néanmoins, le CPNPC est encore considéré comme une maladie incurable et de meilleures options thérapeutiques s'imposent. La découverte de vecteurs moléculaires dans le cas des adénocarcinomes pulmonaires, comme les mutations du R-EGF et les translocations du gène de l'ALK, a débouché sur des options thérapeutiques ciblées par voie orale offertes à 20 % des patients atteints d'un CPNPC non épidermoïde au stade avancé ou métastatique, ce qui représente près de 2 500 patients par année au Canada. Toutefois, le rôle des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire combinés à la chimiothérapie demeure incertain chez ces sous-populations de patients. Des données récentes appuient l'utilisation du pembrolizumab en combinaison avec la chimiothérapie à base de platine comme traitement initial contre le CPNPC non épidermoïde, mais ces essais n'incluent pas les patients présentant des mutations du R-EGF ni des translocations du gène de l'ALK. Ces patients ont été recrutés dans des essais qui évaluent l'atézolizumab en combinaison avec une chimiothérapie à base de platine, mais les analyses primaires ont été réalisées chez les populations de type sauvage et aucun bénéfice clinique n'a été démontré chez les sous-groupes de patients R-EGF+ ou ALK+. Voilà qui fait ressortir la nécessité d'une évaluation plus approfondie des schémas d'immunothérapie et de chimiothérapie chez les patients atteints d'un CPNPC non épidermoïde métastatique R-EGF+ ou ALK+ dont la maladie a progressé et qui ont épuisé toutes les options thérapeutiques ciblées.

### Commentaires de cliniciens inscrits : besoin à combler en matière d'options thérapeutiques supplémentaires après une progression de la maladie pendant un traitement ciblé; opinion mitigée des cliniciens sur l'efficacité de la combinaison ABCP

L'ACMTS a reçu deux exposés de cliniciens dans le cadre de l'examen sur l'atézolizumab en combinaison avec le bévaccizumab et une chimiothérapie à base de platine : des commentaires provenant d'un clinicien du Comité consultatif sur les médicaments d'Action Cancer Ontario (le CCM d'ACO) et des commentaires fournis conjointement par un groupe de 13 cliniciens de CPC. Selon les cliniciens inscrits des deux groupes, un besoin important est à combler chez les patients R-EGF+ et ALK+, car inévitablement, leur maladie progresse après des traitements ciblés et ils ont besoin d'autres options thérapeutiques efficaces. Les cliniciens de CPC ont constaté les améliorations de la SSP, de la SG et du taux de réponse chez les patients R-EGF+ et ALK+ sur la base des analyses par sous-groupes exploratoires des données de l'essai IMPower150 et considèrent les bénéfices observés comme étant importants sur le plan clinique et comme étant une amélioration par rapport à ce à quoi l'on s'attendrait pour la séquence du doublet de chimiothérapie seul suivi de l'immunothérapie. La chimiothérapie et l'immunothérapie sont les traitements usuels des tumeurs à mutations R-EGF et ALK, et de nombreux médecins possèdent une solide expérience en matière de prise en charge de leurs effets secondaires. En outre, le bévaccizumab est associé à un nouveau profil d'effets secondaires lié à l'inhibition du facteur de croissance endothéliale vasculaire et peut donc être contre-indiqué chez certains patients présentant une hypertension non maîtrisée ou une hémoptysie et chez les patients qui ont des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou d'AVC. L'autre clinicien qui a fourni des commentaires ne recommande pas l'utilisation de la combinaison ABCP, invoquant des préoccupations par rapport aux analyses exploratoires sur l'efficacité (seulement une tendance à l'amélioration de la SG) et à la tolérabilité de la combinaison. Selon les commentaires des cliniciens de CPC, l'utilisation du bévaccizumab introduit un nouvel ensemble d'effets secondaires qui pourrait entraîner une contradiction chez les patients atteints de certaines maladies cardiovasculaires ou ayant des antécédents d'événements cardiovasculaires. Les cliniciens mentionnent l'existence d'un biosimilaire du bévaccizumab qui pourrait être un moyen de réduire les coûts liés au traitement. Ils estiment qu'il serait raisonnable d'entreprendre le traitement par la combinaison ABCP à n'importe quel moment dans les trois mois suivant le début du doublet de chimiothérapie chez le patient qui n'est pas encore passé au traitement d'entretien. Les deux groupes de cliniciens appuient l'utilisation du pemetrexed comme traitement d'entretien en plus de l'atézolizumab combiné au bévaccizumab chez le patient traité par une chimiothérapie à base de platine (pemetrexed combiné au carboplatine/cisplatine) en première intention.

## Valeurs et attentes des patients

### Expérience des patients atteints d'un CPNPC non épidermoïde : répercussions physiques et émotionnelles sur la vie quotidienne; besoin à combler en matière de traitements supplémentaires après un traitement ciblé

Un groupe de défense des intérêts de patients, CPC, a fourni des commentaires sur l'atézolizumab et le bévacicumab combinés à une chimiothérapie à base de platine dans le traitement du CPNPC non épidermoïde métastatique R-EGF+ ou ALK+ chez le patient dont la maladie a progressé pendant un traitement ciblé. Selon les patients (n = 94) et les aidants (n = 73) qui ont émis des commentaires, un diagnostic de cancer du poumon a des répercussions physiques et émotionnelles importantes sur la vie, car il limite la capacité de poursuivre ses activités quotidiennes. Des patients soulignent que les chimiothérapies actuelles sont efficaces, mais associées à des effets secondaires, dont les nausées, les vomissements et la fatigue, et que les immunothérapies sont plus tolérables et ne perturbent pas la vie quotidienne. Malgré l'offre accrue de traitements ciblés au cours des dernières années, un grand besoin est à combler, car chez de nombreux patients, la maladie finit par progresser malgré l'administration des traitements offerts actuellement.

### Valeurs des patients au sujet du traitement : amélioration de la SG et de la QV et mode de traitement facilité

Les patients et les aidants s'attendent à ce que les nouveaux traitements améliorent la survie et la qualité de vie et soient plus faciles à suivre. Quatre patients mentionnent avoir été traités par l'atézolizumab et le bévacicumab, dont trois sont R-EGF+ ou ALK+. Les quatre patients font état d'une augmentation de l'autonomie, d'une meilleure tolérabilité, d'une réduction de la taille de la tumeur et d'une prolongation de la survie (par rapport au pronostic initial). Trois des quatre patients mentionnent la présence de certains effets secondaires, le plus courant étant la fatigue; et deux patients font état d'une neuropathie des mains et des pieds. Les nausées, la perte de cheveux, la constipation occasionnelle, les haut-le-cœur et les courbatures sont aussi signalés par les patients.

## ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

L'atézolizumab est offert en fioles de 1 200 mg pour perfusion IV et le bévacicumab est offert en fioles de 100 mg ou de 400 mg pour perfusion IV. La posologie recommandée est de 1 200 mg d'atézolizumab et de 15 mg/kg de bévacicumab, administrés par perfusion IV toutes les trois semaines en combinaison avec un doublet de chimiothérapie à base de platine pendant six cycles, suivis d'un traitement d'entretien par l'atézolizumab et le bévacicumab jusqu'à la perte de bénéfice clinique. Au prix soumis par le promoteur de 6 776 \$ par fiole de 1 200 mg d'atézolizumab, le coût de ce médicament est de 6 776 \$ par cycle+; au prix indiqué de 519,18 \$ par fiole de 100 mg ou de 2 076,71 \$ par fiole de 400 mg de bévacicumab, le coût de ce médicament est de 5 711 \$ par cycle (en supposant un poids corporel de 71,9 kg).

Le promoteur a soumis une analyse de survie partitionnée qui compare la combinaison ABCP au pemetrexed en combinaison avec une chimiothérapie à base de platine. La population visée est constituée de patients atteints d'un CPNPC non épidermoïde localement avancé ou métastatique présentant des aberrations génomiques tumorales des gènes du R-EGF ou de l'ALK et chez qui des traitements ciblés ont échoué. Le promoteur a modélisé le coût et les années de vie ajustées en fonction de la qualité (AVAQ) sur un horizon temporel couvrant la vie entière (10 ans) et du point de vue d'un payeur public de soins de santé. La proportion de patients qui n'a connu aucune progression de la maladie, qui a connu une progression de la maladie ou qui est décédée à tout moment pendant l'horizon temporel du modèle a été calculée à partir de courbes de survie non mutuellement exclusives. La SSP et la SG de la combinaison ABCP ont été modélisées à partir de l'essai IMpower150 et extrapolées à l'aide de techniques d'analyse de survie. La SSP et la SG du groupe du traitement comparateur ont été calculées en appliquant des RRI aux courbes de survie de la combinaison ABCP. Ces RRI ont été obtenus à partir de la MR commandée par le promoteur. Le modèle a pris en compte les EI liés au traitement, mais seulement leurs coûts et non leur impact sur l'utilité. Les valeurs d'utilité des états de santé du modèle reposent sur la proximité de la mort des patients, des variations du coefficient d'utilité des patients se produisant indépendamment de la progression, à partir de 30 semaines avant le décès. Les coûts pris en compte dans le modèle sont surtout liés à l'acquisition et à l'administration du médicament; les coûts des traitements ultérieurs sont également pris en compte. La proportion de patients recevant un traitement ultérieur, de même que la distribution des traitements ultérieurs, repose sur l'opinion de cliniciens experts. Le promoteur fait état d'un rapport coût/efficacité différentiel (RCED) probabiliste de 362 346 \$ par AVAQ gagnée pour la combinaison ABCP par rapport à la chimiothérapie à base de platine combinée au pemetrexed.

L'ACMTS a relevé des limites importantes dans l'analyse pharmacoéconomique du promoteur :

- Il existe une incertitude quant à l'efficacité comparative de la combinaison ABCP et de la chimiothérapie à base de platine combinée au pemetrexed. La MR utilise des données provenant de populations qui peuvent ne pas être comparables et exclut des traitements comparateurs et des essais clés.
- Plusieurs problèmes ont été soulevés par rapport à la mise en œuvre et à l'extrapolation des données cliniques de l'évaluation économique soumise. En effet, la SG médiane n'est pas atteinte au cours de la période observée, la présence d'un long plateau dans la courbe de la SG repose sur moins de 10 patients et il y a croisement des courbes de SG et de SSP. Cela entraîne une

incertitude quant à l'approximation et à l'extrapolation des données observées dans le modèle, d'autant plus qu'une bonne partie du bénéfice observé pour la combinaison ABCP se situe au cours de la période d'extrapolation.

- Une méthode de proximité de la mort est utilisée pour décrire les états de santé des patients. La rétroaction des cliniciens experts indique que l'arrêt du traitement serait l'évènement associé à l'effet le plus important sur le coefficient d'utilité pour le patient. En outre, le promoteur a exclu les coefficients de désutilité des évènements indésirables, dont l'impact ne serait probablement pas pris en compte dans les questionnaires d'usage relatifs à l'utilité.
- La proportion de patients de chaque groupe de traitement recevant un traitement ultérieur après un arrêt de traitement, de même que la distribution des traitements ultérieurs, n'est pas représentative du contexte canadien.
- Le biosimilaire du bévacizumab coûte moins cher que ce qu'indique le promoteur pour le bévacizumab de marque, ce qui surestime probablement les coûts associés à la combinaison ABCP. La rétroaction des cliniciens experts indique que le biosimilaire du bévacizumab est susceptible d'être utilisé dans la pratique clinique au lieu du produit de marque.

L'ACMTS a réalisé de nouvelles analyses qui comprennent l'utilisation d'autres valeurs d'utilité reposant sur le fait de suivre ou d'arrêter le traitement, l'inclusion d'évènements indésirables liés au traitement, l'utilisation du prix du biosimilaire du bévacizumab, de même que la modification des estimations de la proportion de patients recevant un traitement ultérieur et de la distribution de ces traitements pour qu'elle soit plus représentative de la pratique clinique au Canada.

Sur la base de ces révisions, l'ACMTS en arrive aux mêmes résultats que le promoteur en ce sens que la combinaison ABCP n'est pas rentable par rapport à la chimiothérapie à base de platine combinée au pemetrexed, aux seuils généralement acceptés, le RCED étant de 430 339 \$ par AVAQ gagnée. La probabilité que la combinaison ABCP soit rentable à un seuil de disposition à payer de 100 000 \$ par AVAQ gagnée est de 0 %. De plus, selon les estimations, environ 65 % des AVAQ différentielles gagnées proviennent de la période d'extrapolation pour laquelle l'incertitude est importante.

Les résultats sont surtout attribuables au coût considérablement élevé du traitement combiné. Même si le coût de l'atézolizumab est réduit de 99 %, le coût élevé du bévacizumab, même s'il s'agit du biosimilaire, empêche le traitement d'être rentable même à un seuil de 100 000 \$ par AVAQ. En plus d'une réduction de prix de 99 % de l'atézolizumab, le prix du biosimilaire du bévacizumab devrait être d'environ 46 % en deçà du prix courant actuel pour que le RCED chute sous la barre des 100 000 \$ par AVAQ ou d'environ 85 % pour qu'il chute sous la barre des 50 000 \$ par AVAQ.

Dans l'ensemble, il est très peu probable que la combinaison ABCP soit considérée comme une utilisation rentable des ressources en matière de soins de santé au Canada à un seuil de 50 000 \$ ou de 100 000 \$ par AVAQ, même si des réductions de prix considérables étaient obtenues pour l'atézolizumab et le bévacizumab.

## FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

### Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : l'AIB soumise est sous-estimée

Le Groupe consultatif provincial (GCP) a soulevé des aspects à prendre en considération liés à la faisabilité de rembourser la combinaison ABCP : l'absence de financement pour le bévacizumab, les traitements remboursés existants pour les patients R-EGF+ ou ALK+, la population de patients admissibles (progression de la maladie pendant tous les traitements par ITK par opposition à un seul, indice fonctionnel ECOG de 2, métastases non traitées ou actives au système nerveux central et mutations de ROS-1), la pertinence d'ajouter l'atézolizumab et le bévacizumab à une chimiothérapie à base de platine, la durée du traitement (critères de traitement au-delà de la progression de la maladie), les ressources supplémentaires en matière de soins de santé qui seraient requises pour le schéma du traitement combiné (soins infirmiers, pharmacie, visites à la clinique et surveillance clinique) et la séquence d'administration de tous les traitements existants (traitements ciblés et inhibiteurs du PD-L1). Il n'y aurait pas de perte de médicament dans le cas de l'atézolizumab et cette perte serait minime dans le cas du bévacizumab, car il est utilisé dans d'autres indications tumorales et un partage de fioles pourrait être instauré.

Le GOE constate que le principal facteur qui influe sur l'impact budgétaire différentiel est la taille estimée de la population admissible. Plusieurs limites quant aux étapes pour calculer la population admissible ont été soulevées, lesquelles ont probablement entraîné une sous-estimation de la taille de la population admissible. Il s'agit de valeurs d'intrants inappropriées liées à la proportion de patients atteints d'un CPNPC non épidermoïde dont le cancer est localement avancé ou métastatique, de même qu'à la proportion de patients qui entreprennent le traitement. Une mise à jour des hypothèses concernant la taille de la population cible indique que l'impact budgétaire total est sous-estimé. La nouvelle analyse utilise également le prix du biosimilaire du bévacizumab, qui est moins cher que le prix soumis par le promoteur pour le bévacizumab de marque.

## 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 :

#### Membres du CEEP lors des délibérations au sujet de la recommandation

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>r</sup> Anil Abraham Joy, oncologue
Daryl Bell, patient substitut	D <sup>re</sup> Christine Kennedy, médecin de famille
D <sup>r</sup> Kelvin Chan, oncologue	D <sup>r</sup> Christian Kollmannsberger, oncologue
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	Cameron Lane, patient
D <sup>r</sup> Winson Cheung, oncologue	D <sup>r</sup> Christopher Longo, économiste de la santé
D <sup>r</sup> Michael Crump, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D <sup>r</sup> Avram Denburg, oncologue pédiatre	D <sup>re</sup> Marianne Taylor, oncologue
	D <sup>re</sup> W. Dominika Wranik, économiste de la santé

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> Christopher Longo, qui n'était pas présent à la réunion.
- Le D<sup>r</sup> Anil Abraham Joy, qui s'est abstenu du vote en raison d'un conflit d'intérêts potentiel.
- 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 des personnes suivantes :

- Le D<sup>r</sup> Anil Abraham Joy, qui a été exclu du vote en raison d'un conflit d'intérêts potentiel.
- 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 de l'atézolizumab et du bévacicumab dans le traitement du CPNPC non épidermoïde métastatique exprimant le R-EGF ou l'ALK, un membre est en conflit d'intérêts réel, potentiel ou apparent et, conformément aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts dans le cadre du PPEA, il a été exclu du vote. Pour ce qui est des discussions sur la recommandation finale, un membre est en conflit d'intérêts réel, potentiel ou apparent et, conformément aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts dans le cadre du PPEA, il 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. Hoffmann-La Roche, propriétaire des données, n'a pas consenti à la divulgation de renseignements touchant la population de patients à l'étude; par conséquent, cette information a été caviardée dans la recommandation et les rapports d'orientation accessibles au public.

## 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

Le PPEA n'offre pas de garantie, et ne saurait être tenu responsable, quant à l'exactitude, à l'exhaustivité ou à l'utilité de l'information, des médicaments, des thérapies, des traitements, des produits, des processus ou des services dont il est question ici. L'information est fournie telle quelle et il revient à l'utilisateur de la vérifier et de consulter un médecin pour savoir si elle s'applique dans son cas. Le PPEA ne saurait être tenu responsable de l'utilisation qui est faite de l'information contenue dans le présent document. Celui-ci se compose d'interprétations, d'analyses et d'opinions à propos de l'information provenant de sociétés pharmaceutiques, de comités de thérapie du cancer et d'autres sources. Le PPEA n'est pas responsable de l'utilisation de ces interprétations, analyses et opinions. Conformément aux principes directeurs qui ont présidé à la création du PPEA, toute constatation énoncée par lui n'est pas contraignante pour un organisme ou un bailleur de fonds. Le PPEA décline par les présentes toute responsabilité quant à l'utilisation faite des rapports qu'il produit (il est ici entendu que le mot « utilisation » désigne, sans toutefois s'y limiter, la décision d'un bailleur de fonds ou d'un autre organisme de faire sienne ou de passer outre une interprétation, une analyse ou une opinion énoncée dans un document du PPEA).