

COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)

Recommandation finale au sujet de l'atézolizumab (Tecentriq) dans le traitement du cancer du poumon à petites cellules

N. B. : La présente recommandation, formulée au terme de l'examen des procédures, remplace la recommandation finale émise le 5 décembre 2019 par le CEEP sur ce médicament dans cette indication.

Médicament	Atézolizumab (Tecentriq)
Critère de remboursement demandé	En combinaison avec une chimiothérapie à base de platine et l'étoposide dans le traitement de première intention du cancer du poumon à petites cellules de stade étendu. Le traitement d'entretien par l'atézolizumab doit se poursuivre jusqu'à la perte de bénéfice clinique ou à l'apparition d'effets toxiques inacceptables.
Demandeur	Hoffmann-La Roche
Fabricant	Hoffmann-La Roche
Date de l'avis de conformité	Le 8 août 2019
Date de présentation de la demande	Le 4 mars 2019
Parution de la recommandation initiale	Le 3 octobre 2019
Parution de la recommandation finale	Le 5 décembre 2019
Parution de la recommandation révisée	Le 30 janvier 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 Comité d'experts en examen du PPEA (CEEP) formule la présente recommandation finale après avoir réexaminé la recommandation initiale et s'être penché sur la rétroaction des parties prenantes admissibles et les arguments du promoteur dans sa demande d'examen des procédures (soumise le 16 décembre 2019). La présente recommandation finale du CEEP remplace la recommandation initiale ainsi que la recommandation finale publiée le 5 décembre 2019.

Cout du médicament	
Cout approximatif du médicament par patient, par cycle de 21 jours :	L'atézolizumab coûte 5,65 \$/mg. On l'administre par voie intraveineuse à raison de 1 200 mg le jour 1 de chaque cycle de 21 jours. Cout par cycle de 21 jours : 6 776 \$.

<p>Recommandation du CEEP</p> <p><input type="checkbox"/> Rembourser</p> <p><input type="checkbox"/> Rembourser sous réserve de critères cliniques ou de conditions*</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Ne pas rembourser</p> <p>* Si les conditions ne sont pas respectées, le CEEP recommande alors de ne pas rembourser le médicament.</p>	<p>Le CEEP recommande de ne pas rembourser l'atézolizumab (Tecentriq) en combinaison avec une chimiothérapie à base de platine et à l'étoposide dans le traitement de première intention du cancer du poumon à petites cellules de stade étendu (CPPC-SE).</p> <p>Le Comité formule cette recommandation, car il ne peut pas conclure que l'atézolizumab combiné à une chimiothérapie à base de platine et à l'étoposide offre un bénéfice net d'importance clinique comparativement à une chimiothérapie à base de platine avec l'étoposide dans cette indication. Bien qu'il existe un besoin de traitements efficaces dans ce contexte, l'ajout de l'atézolizumab à la combinaison de l'étoposide et d'une chimiothérapie à base de platine n'offre qu'un bénéfice très modeste sur le plan de la survie globale (SG) et de la survie sans progression (SSP). Le CEEP a des réserves quant à savoir si la légère amélioration de la SG (après prise en compte des résultats de SG actualisée des analyses par la méthode landmark) observée avec le traitement à l'étude est d'importance clinique. Il n'est donc pas convaincu que l'atézolizumab, dans le schéma à l'étude, répond adéquatement au besoin de traitements plus efficaces chez cette population.</p> <p>L'atézolizumab combiné à une chimiothérapie à base de platine et à l'étoposide répond aux attentes des patients en ce qu'il préserve la qualité de vie, a un profil d'effets secondaires maîtrisable et constitue une option supplémentaire.</p> <p>Le CEEP conclut que, au prix indiqué, et compte tenu de la faible ampleur du bénéfice de SG, l'atézolizumab combiné à l'étoposide et à une chimiothérapie à base de platine n'est pas rentable comparativement à ce même schéma sans l'atézolizumab.</p>
<p>Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes</p>	<p>Possibilité de présenter une nouvelle demande d'examen</p> <p>Le promoteur pourrait présenter une autre demande reposant sur de nouvelles données cliniques comparant l'atézolizumab combiné à l'étoposide et à une chimiothérapie à base de platine aux soins usuels, si ces données portent sur des aspects de l'efficacité importants dans la prise de décision, comme la SSP, la SG et la qualité de vie (QV). Plus précisément, il faudrait des essais cliniques visant à détecter les bénéfices sur la survie à long terme, comme ce qui a été fait pour les immunothérapies dans le traitement de plusieurs types de tumeurs.</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 :

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

Le cancer du poumon est le deuxième plus fréquent au Canada, chez les hommes comme chez les femmes, et le cancer du poumon à petites cellules (CPPC) représente de 12 à 15 % des cas. Au diagnostic, environ le tiers des patients sont atteints d'un CPPC de stade limité (SL), les deux tiers restants étant atteints d'un CPPC de stade étendu (SE). Pour ces derniers, le délai médian de progression est généralement de quatre à cinq mois, et la survie globale (SG) médiane est de 10 à 12 mois. La combinaison d'étoposide et d'un médicament à base de platine (cisplatine ou carboplatine) est depuis des dizaines d'années le traitement systémique usuel contre le CPPC. Diverses nouvelles options de traitement ont été évaluées depuis 20 ans, mais aucune n'a véritablement amélioré la SG. Le CEEP partage l'avis du groupe d'orientation clinique (GOC) du PPEA et des cliniciens inscrits s'étant prononcés ici : il y a un besoin d'options de traitement efficaces et tolérables qui prolongent la survie des patients atteints de CPPC-SE.

Demande d'examen des procédures

Le Comité a émis le 5 décembre 2019 une recommandation finale de ne pas rembourser l'atézolizumab (Tecentriq) en combinaison avec une chimiothérapie à base de platine et l'étoposide dans le traitement de première intention du CPPC-SE. Le 16 décembre 2019, l'ACMTS a reçu une demande d'examen des procédures de la part du promoteur; elle a accepté la demande, reconnaissant qu'elle n'avait pas respecté ses procédures lors de l'examen. Plus précisément, le promoteur a fait valoir que les données d'une publication récente (Reck et coll. [2019]) portant sur les taux de survie à 18 mois n'étaient pas de nouvelles données et auraient dû être prises en compte à la réunion de reconsidération du 21 novembre 2019. Il a souligné que ces renseignements avaient été transmis dans les réponses à la rencontre de contrôle le 6 mai 2019. L'ACMTS reconnaît que les données ont été fournies à ce moment. Ainsi, elle détermine que la demande d'examen doit faire l'objet de nouvelles délibérations à la prochaine réunion du CEEP, le 16 janvier 2020. Lors de ces délibérations, le CEEP examine attentivement les analyses par la méthode landmark de la SG à 18 mois et à 24 mois. Après de longues discussions, les membres conviennent que les données laissent croire à une diminution de l'amélioration absolue de la SG de 18 mois à 24 mois chez les patients traités par l'atézolizumab en combinaison avec le carboplatine et l'étoposide (A+C+E). Le Comité ne peut donc pas conclure avec certitude que le traitement par le schéma A+C+E donnera lieu à un plateau dans la queue de la courbe de survie, ce qui indiquerait l'existence de survivants à long terme. Le CEEP maintient donc sa recommandation du 5 décembre 2019, dans laquelle il conclut que les données de survie disponibles sont insuffisantes pour confirmer la présence de survivants à long terme et qu'il existe une incertitude considérable quant à l'ampleur du bénéfice clinique du schéma A+C+E comparativement au schéma carboplatine et étoposide (C+E).

Recommandation antérieure

Le CEEP se penche sur les résultats d'un essai clinique randomisé de phase III, multicentrique, mené en double insu (IMpower133), évaluant l'efficacité et l'innocuité du schéma A+C+E comparativement à celles du schéma C+E dans le traitement de première intention du CPPC-SE. Le schéma A+C+E confère un bénéfice absolu de deux mois quant à la SG médiane, un des critères d'évaluation principaux. Bien que les résultats soient jugés statistiquement significatifs, la différence est modeste. Le Comité n'est pas certain que le traitement à l'étude entraîne une survie prolongée, comme celle observée avec l'immunothérapie chez les patients atteints de différents types de tumeurs. Les membres du CEEP discutent du bénéfice clinique requis pour justifier une recommandation de financement. Après de longues discussions, et malgré des divergences d'opinions, le Comité conclut à la majorité qu'une forte incertitude pèse sur l'ampleur du bénéfice qu'offre le schéma A+C+E par rapport au schéma C+E compte tenu du suivi trop court de la SG, qui ne permet pas d'établir la présence de survivants de longue durée.

À la reconsidération de sa recommandation initiale, le Comité se penche sur les commentaires transmis par le promoteur et par les cliniciens inscrits de Cancer pulmonaire Canada (CPC), qui estiment que le bénéfice absolu quant à la SG médiane ne reflète pas à lui seul la valeur clinique de ce schéma thérapeutique. Le promoteur soutient que le rapport des risques instantanés (RRI) est la façon la plus appropriée et la plus statistiquement fondée d'évaluer le bénéfice clinique, et les cliniciens inscrits estiment que le RRI de 0,7 et le bénéfice de survie à 12 mois et à 18 mois ont plus de poids que le bénéfice absolu de deux mois quant à la SG médiane. Le CEEP appuie les réponses fournies par l'équipe des spécialistes de la méthodologie ainsi que par le GOC dans son rapport final : pour évaluer le bénéfice comparatif sur le plan de la SG, il faut se pencher sur les courbes de Kaplan-Meier de chacune des interventions. Bien que le RRI fournisse une estimation de l'efficacité relative des différentes options de traitement dans un essai clinique, la comparaison des médianes et du taux de survie à différents moments pour chaque groupe de traitement offre une mesure absolue de l'amélioration de l'efficacité. Il est donc souhaitable que l'interprétation des données de survie englobe ces trois mesures, soit le RRI, les médianes et le taux de survie à un moment précis. Le Comité conclut que les données disponibles sur la

survie ne sont pas suffisantes pour établir la présence de survivants à long terme et que l'ampleur du bénéfice clinique conféré par le schéma A+C+E comparativement au schéma C+E est éminemment incertaine.

Dans ses commentaires sur la recommandation initiale, le promoteur souligne que les immunothérapies d'intention ultérieure entraînent un aplatissement encourageant des courbes de survie dans le contexte du CPPC (essais CHECKMATE-032, KEYNOTE-028, KEYNOTE-158 et CHECKMATE-331), ce qui laisse croire qu'il y aurait un bénéfice de survie durable à long terme chez certains patients. Le promoteur estime raisonnable de s'attendre à un plateau semblable dans les courbes de survie des patients atteints de CPPC-SE traités en première intention par l'atézolizumab combiné avec une chimiothérapie à base de platine et l'étoposide. Le CEEP appuie la réponse que fournit le GOC dans son rapport final : un patient recevant un traitement de troisième intention contre le CPPC a vraisemblablement une tumeur d'évolution moins rapide qu'un patient recevant un traitement de première intention (surtout si tous les traitements antérieurs étaient des chimiothérapies). Le Comité mentionne également que les études portant sur des traitements d'intention ultérieure comportent un risque de biais de sélection, en incluant des patients qui ont possiblement un profil biologique plus favorable que ceux recevant des traitements d'intention antérieure. Ainsi, il faut éviter de tirer des conclusions définitives de comparaisons entre essais portant sur des patients recevant des traitements de différentes intentions.

En outre, le Comité se penche sur les commentaires du promoteur, des cliniciens inscrits de CPC et du groupe de défense des intérêts des patients de CPC, qui soulignent que le CEEP a déjà jugé un bénéfice sur la survie d'ampleur semblable comme étant d'importance clinique dans le contexte de plusieurs types de tumeurs (p. ex. carcinome hépatocellulaire, mélanome avancé, carcinome épidermoïde de la tête et du cou) qui sont aussi difficiles à traiter et pour lesquels il existe un grand besoin. Les cliniciens inscrits et le groupe de patients de CPC font également remarquer que, par le passé, des examens d'immunothérapies comprenant des RRI de SG semblables ont donné lieu à des recommandations de financement sous réserve de critères cliniques ou de conditions. Le CEEP reconnaît avoir émis ces recommandations, mais précise que ses motifs étaient propres au contexte (médicament et maladie). Par principe, le Comité mène chaque examen de façon individuelle (sans égard aux examens antérieurs), en fonction des données probantes présentées. Une décision ne repose pas que sur les données d'essais cliniques et doit tenir compte d'autres éléments, par exemple le besoin non comblé d'options de traitements supplémentaires, les valeurs et les attentes des patients et des facteurs économiques. Le CEEP répète que dans ce cas précis, il ne peut conclure avec assurance que l'amélioration modeste de la SG avec le schéma A+C+E par rapport au schéma C+E est d'importance clinique, vu l'incertitude entourant la survie à long terme.

Le CEEP estime qu'il y a un besoin à combler en fait d'options de traitement efficaces, et souligne qu'il y a eu peu de progrès dans la prise en charge du CPPC-SE depuis une vingtaine ou une trentaine d'années. Toutefois, vu l'incertitude entourant la survie à long terme des patients traités par le schéma A+C+E, il ne peut conclure avec assurance que l'amélioration modeste de la SG médiane observée dans le groupe A+C+E par rapport au groupe C+E est d'importance clinique et que le schéma à l'étude répond bien au besoin identifié.

Pour ce qui est du profil de toxicité du schéma A+C+E, l'incidence et la gravité des effets indésirables sont très semblables dans les deux groupes, et elles concordent avec le profil d'innocuité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC). À l'instar du GOC, le CEEP estime que le profil d'événements indésirables (EI) est essentiellement dû aux EI auxquels on s'attend avec le schéma C+E. Les effets indésirables apparus en cours de traitement (EIAT) les plus courants étaient de grades 3 et 4 : neutropénie, anémie et diminution du nombre de neutrophiles. Parmi les autres EI courants – de grades 1 et 2 –, nommons l'alopécie, la nausée, l'anémie, la fatigue et la neutropénie. Le Comité remarque que l'incidence globale des EI de nature immunitaire est légèrement plus élevée dans le groupe A+C+E que dans le groupe C+E, les plus courants étant, dans l'ordre, l'éruption cutanée et l'hypothyroïdie. Le Comité partage l'avis du GOC et des cliniciens inscrits, qui jugent que le schéma A+C+E a un profil de toxicité maîtrisable et ne suscite aucune nouvelle préoccupation en matière d'innocuité.

En ce qui concerne les résultats rapportés par les patients durant l'essai IMpower133, on note une amélioration immédiate des scores de QV (fonction physique et qualité de vie liée à la santé [QVLS]), amélioration qui se maintient jusqu'à la 54^e semaine pour ce qui est de la QVLS des patients recevant le schéma A+C+E. Les données de l'essai indiquent que l'ajout de l'atézolizumab au schéma C+E n'a pas d'effet néfaste sur le profil d'innocuité ou le fardeau des symptômes. Soulignons toutefois que les résultats ont été analysés de façon descriptive et doivent être interprétés avec circonspection.

Le CEEP examine les observations transmises par deux groupes de défense des intérêts des patients. Peu de patients répondants ont été traités par l'atézolizumab, et la plupart de ceux qui l'ont été avaient un diagnostic de CPNPC; une seule personne atteinte de CPPC a reçu l'atézolizumab en combinaison avec la chimiothérapie en traitement de deuxième intention. On ignore s'il est possible de généraliser l'expérience des patients atteints de CPNPC aux patients atteints de CPPC. De plus, l'expérience de l'unique personne atteinte de CPPC traitée par le médicament pourrait ne pas être représentative de celle de cette population en général. Dans l'ensemble, les patients atteints de CPNPC trouvent le traitement par l'atézolizumab efficace; certains ont vu une réponse positive assez rapidement. Les effets secondaires, peu nombreux, sont tolérables et maîtrisables. En général, les patients disent

pouvoir participer à leurs activités quotidiennes, notamment retourner au travail. La personne atteinte de CPPC qui a reçu de l'atézolizumab en combinaison avec la chimiothérapie fait état d'une importante réduction de la taille de la tumeur, mais d'intenses effets secondaires ayant mené à son hospitalisation. Elle se dit malgré tout heureuse d'avoir pu recevoir de l'atézolizumab. Les patients sont à la recherche d'options supplémentaires, d'une survie prolongée, d'une meilleure QV et d'effets secondaires réduits, et souhaitent une option qui ne leur coûtera pas plus cher. Le CEEP conclut que le schéma A+C+E répond aux valeurs des patients en ce qu'il préserve la QV, s'accompagne d'effets secondaires maîtrisables et constitue une option supplémentaire. Cependant, on ne connaît pas avec certitude l'ampleur du bénéfice que procure ce traitement comparativement aux options thérapeutiques offertes à l'heure actuelle.

À la reconsidération, le CEEP se penche sur les commentaires du promoteur et du groupe de défense des intérêts des patients de CPC, qui font valoir que l'Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS) juge cliniquement important le bénéfice de l'atézolizumab en combinaison avec l'étoposide et une chimiothérapie à base de platine sur la survie, et qu'il reconnaît ainsi sa valeur thérapeutique. Le Comité souligne qu'en tant qu'organisme indépendant d'évaluation des technologies de la santé (ETS), il ne doit pas laisser les décisions d'autres organismes influencer ses propres décisions sur le remboursement des médicaments. Le CEEP revient également sur le commentaire du promoteur, qui souligne que la FDA (Food and Drug Administration) américaine et Santé Canada ont approuvé l'utilisation de l'atézolizumab en combinaison avec le carboplatine et l'étoposide dans le contexte à l'étude. Le promoteur fait valoir que cette position va dans le même sens que les recommandations que formule le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) dans ses lignes directrices, ce à quoi le Comité répond que les organismes de réglementation et les organisations qui publient des guides de pratique clinique n'ont pas les mêmes objectifs que les organismes d'ETS. Les organismes de réglementation regardent généralement surtout le niveau d'efficacité minimal et le profil d'innocuité acceptable, tandis que les guides de pratique clinique visent à optimiser les soins aux patients à la lumière des données sur l'innocuité et l'efficacité des différentes options. En ce qui concerne les organismes d'ETS, leur rôle est plus vaste en ce qu'ils examinent l'efficacité comparative de différentes stratégies thérapeutiques et tiennent compte de multiples dimensions afin d'établir un équilibre entre les valeurs, les attentes, les besoins, les préférences et les points de vue des patients et ceux de la société.

Le CEEP examine le rapport cout/efficacité du schéma A+C+E et conclut que ce traitement n'est pas rentable comparativement au schéma C+E dans le traitement de première intention du CPPC-SE. À noter que le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) avancé dans le scénario de référence du promoteur est inférieur à celui estimé par le groupe d'orientation économique (GOE) dans sa réanalyse. Le GOE a apporté les changements suivants au modèle afin d'atténuer certaines de ses limites : 1) remplacement des valeurs d'utilité de santé relatives aux états SSP et progression de la maladie par des valeurs de la littérature et dégression de l'utilité attribuable aux EI; 2) application de couts de soins palliatifs issus d'une étude de population plus récente des patients cancéreux en Ontario. Le CEEP souligne également l'incertitude dans les estimations de la survie à long terme découlant de l'extrapolation de données à court terme de l'essai IMpower133. Il répète qu'il est impossible, à partir des médianes de SG, de conclure à la présence de survivants à long terme. Le Comité se penche aussi sur le rapport cout/efficacité du schéma A+C+E comparativement au cisplatine avec l'étoposide (Cis+E); il se range à l'avis du GOE selon lequel, compte tenu des limites de la métaanalyse en réseau (MR) présentée, l'efficacité comparative des deux traitements demeure incertaine. Conclusion : au prix indiqué, et compte tenu de l'incertitude entourant le bénéfice à long terme sur le plan de la SG, l'atézolizumab combiné à une chimiothérapie à base de platine et à l'étoposide et n'est pas rentable par rapport à la combinaison d'une chimiothérapie à base de platine et de l'étoposide.

Le CEEP se penche sur la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement du schéma A+C+E dans le traitement de première intention du CPPC-SE. Les principaux facteurs influençant l'impact budgétaire différentiel sont la part de marché qu'accaparerait le schéma A+C+E, la durée du traitement et le pourcentage des patients qui recevraient ce traitement. À l'instar du GOC, le CEEP estime que la part de marché du schéma A+C+E est vraisemblablement sous-estimée, de sorte que l'impact budgétaire total du remboursement de ce schéma l'est sans doute aussi. Le Comité se penche sur les commentaires du Groupe consultatif provincial (GCP); ce dernier aimerait que soit clarifiée la définition de la progression de la maladie et souhaiterait savoir si les résultats de l'essai IMpower133 pourraient s'appliquer aussi à l'atézolizumab en combinaison avec Cis+E et si le traitement par le schéma A+C+E serait convenable chez les patients ayant un indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 2 ou chez ceux qui doivent recevoir de la radiothérapie, que ce soit aux fins de maîtrise symptomatique locale ou d'irradiation crânienne prophylactique (ICP) ou d'irradiation encéphalique totale. Le GCP remarque par ailleurs qu'il n'y aurait pas de gaspillage, comme l'atézolizumab est offert en flacons de 1 200 mg, mais que la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement du schéma A+C+E augmenterait la demande de ressources de soins de santé et de temps de fauteuil.

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 de deux groupes de défense des intérêts des patients : Cancer pulmonaire Canada (CPC) et l'Ontario Lung Association (OLA);
- les commentaires de cliniciens inscrits : un exposé collectif provenant de cinq cliniciens de CPC et un exposé individuel;
- 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 :

- deux groupes de défense des intérêts des patients, soit CPC et l'OLA;
- des cliniciens inscrits – commentaires prenant la forme d'un exposé collectif des cliniciens de CPC et d'un exposé individuel;
- le GCP;
- le promoteur, Hoffmann-La Roche.

La recommandation initiale du CEEP était de ne pas rembourser l'atézolizumab (Tecentriq) combiné à une chimiothérapie à base de platine et à l'étoposide dans le traitement de première intention du cancer du poumon à petites cellules de stade étendu (CPPC-SE).

Selon la rétroaction obtenue, le GCP appuie cette recommandation. Le promoteur, les groupes de défense des intérêts des patients et les cliniciens inscrits de CPC la rejettent. Le clinicien ayant présenté un exposé individuel appuie partiellement la recommandation, mais pas sa conversion en recommandation finale.

Le Comité réexamine sa recommandation initiale à la lumière de la rétroaction des intervenants admissibles à sa réunion de reconsidération, le 21 novembre 2019.

Après que l'ACMTS a accepté la demande d'examen des procédures présentée par le promoteur (le 16 décembre 2019), le CEEP tient de nouvelles délibérations sur les données cliniques comprenant de nouvelles données d'analyses par la méthode landmark de la SG à 18 mois et à 24 mois, ainsi que sur les trois autres composantes de son cadre de délibération.

La recommandation finale du CEEP est de ne pas rembourser l'atézolizumab (Tecentriq) en combinaison avec une chimiothérapie à base de platine et l'étoposide dans le traitement de première intention du CPPC-SE.

Bénéfice clinique global

Portée de la revue systématique du PPEA

La revue a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'atézolizumab combiné au carboplatine et à l'étoposide (A+C+E) par rapport à des comparateurs pertinents dans le traitement de première intention du CPPC-SE.

Étude retenue : un essai clinique de phase III à répartition aléatoire contre traitement de référence

La revue systématique du PPEA porte sur l'essai IMpower133, un essai clinique multicentrique international de phase III, toujours en cours, comparatif contre placebo et mené en double insu. L'essai se penche sur l'efficacité et l'innocuité du schéma A+C+E comparativement à celles du carboplatine avec l'étoposide et un placebo (C+E) dans le traitement de première intention du CPPC-SE.

En tout, 403 patients sont répartis aléatoirement en deux groupes, qui reçoivent respectivement le schéma A+C+E (201 patients) et le schéma C+E (202 patients). Tous les patients reçoivent le schéma A+C+E durant quatre cycles de 21 jours durant la phase d'induction (atézolizumab : 1 200 mg administrés par voie intraveineuse au jour 1 de chaque cycle; carboplatine : aire sous la courbe de 5 mg/ml/min administrés par voie intraveineuse au jour 1 de chaque cycle; étoposide : 100 mg/m² de surface corporelle administrés par voie intraveineuse les jours 1, 2 et 3 de chaque cycle). Vient ensuite une phase d'entretien durant laquelle les patients reçoivent soit l'atézolizumab soit le placebo, selon la répartition initiale, jusqu'à l'apparition d'effets toxiques ou à la progression de la maladie selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). À la discrétion du chercheur, les patients peuvent continuer de recevoir le traitement assigné même s'il y a progression de la maladie durant la phase d'induction.

ou d'entretien, s'il semble y avoir un bénéfice clinique. Durant la phase d'entretien, l'irradiation crânienne prophylactique (ICP) est autorisée, mais pas la radiothérapie thoracique.

La durée médiane du traitement est plus longue dans le groupe A+C+E (atézolizumab : 4,7 mois; carboplatine : 2,3 mois; étoposide : 2,3 mois) que dans le groupe C+E (carboplatine : 2,2 mois; étoposide : 2,2 mois; placebo : 4,1 mois).

Les critères d'admissibilité étaient les suivants : 18 ans et plus, diagnostic de CPPC-SE confirmé par un examen histologique ou cytologique, selon la définition du Veterans Administration Lung Study Group, CPPC-SE mesurable selon les critères RECIST, indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1, et aucun traitement systémique antérieur contre le CPPC-SE.

Population étudiée : âge médian de 64 ans; majorité ayant un indice ECOG de 1; quelques patients recevant l'ICP dans chaque groupe

Les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre le groupe A+C+E et le groupe C+E. L'âge médian est de 64 ans (étendue de 28 à 90 ans) dans les deux groupes. La fréquence du recours à l'ICP est également la même, soit 22 patients, ou 10,9 %, dans chaque groupe. La majorité des patients viennent des États-Unis (n = 86), de la Pologne (n = 45) et du Japon (n = 42). En tout, 128 patients (63,7 %) du groupe A+C+E et 135 patients (66,8 %) du groupe C+E ont un indice ECOG de 1. La majorité des patients sont d'anciens fumeurs, soit respectivement 118 (58,7 %) et 124 (61,4 %).

Principaux résultats quant à l'efficacité : bénéfice modeste quant aux critères d'évaluation principaux que sont la SG et la SSP

Les critères d'évaluation principaux sont la survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP) à l'évaluation des chercheurs dans la population en intention de traiter. L'essai se penche aussi sur des critères secondaires comme le taux de réponse objective (selon les critères RECIST) à l'évaluation des chercheurs et la durée de réponse. Le protocole ne prévoit pas la confirmation de la réponse, mais les taux sont tout de même confirmés à des fins de rigueur, et afin d'éliminer un éventuel biais. Des analyses exploratoires par sous-groupes de la SG sont menées par âge, sexe, indice ECOG, présence de métastases au cerveau et fardeau mutationnel tumoral sanguin.

Les résultats de SSP sont issus de l'analyse primaire (données recueillies au 24 avril 2018). Au suivi médian, après 13,9 mois, on note une SSP statistiquement supérieure chez les patients recevant le schéma A+C+E que chez ceux recevant le schéma C+E (rapport des risques instantanés [RRI] stratifié : 0,77; IC à 95 % de 0,62 à 0,96; $P = 0,017$). La SSP médiane est alors respectivement de 5,2 mois (IC à 95 % de 4,4 à 5,6) et de 4,3 mois (IC à 95 % de 4,2 à 4,5).

Les résultats de SG proviennent d'une analyse intermédiaire planifiée; 104 patients (51,7 %) du groupe A+C+E sont décédés, comparativement à 134 patients (66,3 %) du groupe C+E. Au suivi médian, après 13,9 mois, les patients traités par le schéma A+C+E ont une SG statistiquement plus longue que ceux traités par le schéma C+E (RRI stratifié : 0,70; IC à 95 % de 0,54 à 0,91; $P = 0,0069$), et ce critère d'évaluation atteint le seuil statistique ($RRI \leq 0,7453$). La SG est significativement plus longue dans le groupe A+C+E (médiane : 12,3 mois; IC à 95 % de 10,8 à 15,9) que dans le groupe C+E (médiane : 10,3 mois; IC à 95 % de 9,3 à 11,3).

La SG est également évaluée dans le cadre d'une analyse exploratoire mise à jour après un suivi plus long (données recueillies au 24 janvier 2019), et les résultats concordent avec ceux de l'analyse intermédiaire. La SG médiane est de deux mois plus longue dans le groupe A+C+E (12,3 mois) que dans le groupe C+E (10,3 mois) après un suivi médian de 22,9 mois (RRI stratifié : 0,76; IC à 95 % de 0,60 à 0,94; $P = 0,0154$). Les résultats des analyses de la SG par la méthode landmark montrent une amélioration absolue estimée de 13 % de la SG à 12 mois et à 18 mois dans le groupe A+C+E par rapport à l'autre groupe. À 24 mois, cette amélioration est de 5 %.

Résultats rapportés par les patients : analyse descriptive de la qualité de vie (QV); aucune augmentation des effets toxiques ou du fardeau symptomatologique avec l'ajout d'atézolizumab au schéma C+E; amélioration plus grande dans le groupe A+C+E que dans le groupe C+E

Les critères d'évaluation relatifs à la qualité de vie liée à la santé (QVLS) sont analysés de façon descriptive; l'interprétation des données est donc limitée. Les résultats rapportés par les patients sont évalués à l'aide des questionnaires QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire Core 30) et QLQ-LC13 (module additionnel sur le cancer du poumon) de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ainsi que du questionnaire EQ-5D-5L (questionnaire EuroQol à cinq dimensions et à cinq niveaux). Les questionnaires de l'EORTC mesurent les quatre critères suivants : symptômes de la maladie, symptômes découlant du traitement, fonction physique et QVLS. Les valeurs d'utilité pour l'évaluation du rapport cout/efficacité présentée sont générées à

l'aide du questionnaire EQ-5D-5L. Les résultats rapportés par les patients font l'objet d'une analyse descriptive fondée sur le délai de détérioration d'après les symptômes de cancer du poumon et l'évolution des symptômes attribuables au cancer et au traitement par rapport au début de l'étude. Le critère du délai de détérioration est défini comme étant le temps écoulé entre le moment de la répartition aléatoire et celui de la détérioration (changement de 10 points) aux sous-échelles des symptômes des questionnaires EORTC QLQ-C30 et EORTC QLQ-LC13 se maintenant sur deux évaluations ou mesurée trois semaines ou moins avant le décès du patient (quelle qu'en soit la cause). Un changement d'importance clinique par rapport au début de l'étude se définit comme étant un changement de 10 points ou plus dans un groupe de traitement. Les mesures sont prises durant la phase de traitement (phases d'induction et d'entretien : tous les 21 jours, aux visites de traitement planifiées, jusqu'à la fin du traitement) et durant le suivi de la survie (trois et six mois après la progression de la maladie selon les critères RECIST v1.1, ou après l'arrêt du traitement). L'amélioration dans les symptômes de cancer du poumon (douleur thoracique, dyspnée, douleur au bras ou à l'épaule) par rapport au début de l'étude est plus grande chez les patients traités par le schéma A+C+E que chez ceux traités par le schéma C+E. L'aggravation de la dyspnée se produit plus tard chez les patients traités par le schéma A+C+E que chez ceux traités par le schéma C+E (RRI : 0,75; IC à 95 % de 0,55 à 1,02). Pour ce qui est de la fonction physique et de la QVLS, on note une amélioration immédiate dans le groupe A+C+E comparativement au groupe C+E. L'amélioration de la QVLS dure jusqu'à la 54^e semaine chez les patients du premier groupe, tandis que la faible amélioration observée dans le second groupe n'est généralement pas d'importance clinique.

Innocuité : profil de toxicité maîtrisable

Les analyses d'innocuité portent sur 198 patients ayant reçu au moins une dose d'atézolizumab et 196 ayant reçu le placebo. Les données sont recueillies en mode ouvert et ne sont pas examinées par un comité indépendant de surveillance des données et de l'innocuité dans le but d'en évaluer le profil d'effets secondaires.

En tout, 94,9 % des patients du groupe A+C+E et 92,3 % de ceux du groupe C+E ont subi des effets indésirables apparus en cours de traitement (EIAT). Les EIAT les plus courants sont de grades 3 et 4 : neutropénie (A+C+E : 22,7 %; C+E : 24,5 %), anémie (14,1 % et 12,2 %) et diminution du nombre de neutrophiles (14,1 % et 16,8 %). Les patients du groupe A+C+E sont légèrement plus nombreux (36,9 %) à subir des EIAT de grade 1 ou 2 que ceux du groupe C+E (34,7 %). Les EIAT de grades 1 et 2 les plus courants sont l'alopécie (A+C+E : 34,8 %; C+E : 33,7 %), la nausée (31,3 % et 29,6 %), l'anémie (24,7 % et 20,9 %), la fatigue (19,7 % et 18,9 %) et la neutropénie (13,1 % et 10,2 %). De même, on dénombre un peu plus d'EIAT graves dans le groupe A+C+E (37,4 %) que dans le groupe C+E (34,7 %); il s'agit le plus souvent d'événements de grade 3 ou 4, dont la neutropénie (3,0 % et 4,1 %), la neutropénie fébrile (2,0 % et 4,6 %) et la thrombopénie (2,5 % et 2,0%).

Les EI de nature immunitaire les plus courants sont, dans l'ordre, l'éruption cutanée (A+C+E : 18,7 %; C+E : 10,2 % – tous grades confondus) et l'hypothyroïdie (A+C+E : 12,6 %; C+E : 0,5 % – tous grades confondus).

Par ailleurs, 22 patients du groupe A+C+E et 6 du groupe C+E ont cessé au moins un des médicaments du traitement à la suite d'EI. Il y a eu trois décès parmi les patients traités par le schéma A+C+E (causes : neutropénie, pneumonie et non précisée) de même que parmi les patients traités par le schéma C+E (causes : pneumonie, choc septique et insuffisance cardiopulmonaire).

Limites : aucune comparaison directe avec la cisplatine et l'étoposide (Cis+E)

L'équipe des spécialistes de la méthodologie du PPEA résume et évalue d'un œil critique une comparaison de traitements indirecte (CTI) présentée par le promoteur. Cette comparaison contient des estimations de l'efficacité du schéma A+C+E par rapport à celle des schémas C+E et Cis+E et de la combinaison irinotécan-carboplatine. Bien que l'irinotécan soit compris dans la métaanalyse en réseau (MR), il ne s'agit pas d'un comparateur pertinent aux fins de la présente évaluation, comme il est rarement utilisé d'emblée dans la prise en charge du CPPC vu les réserves entourant son profil de toxicité et l'absence de supériorité démontrée. L'analyse économique fournie comprend des estimations de la SSP et de la SG comparatives. L'équipe des spécialistes de la méthodologie, dans son évaluation critique de la MR, remarque qu'il n'y a pas eu d'évaluation de l'hétérogénéité vu la petite taille des réseaux de données. Une évaluation qualitative de l'hétérogénéité révèle toutefois une variabilité entre les essais et au sein des groupes de traitement en ce qui concerne le genre et l'indice ECOG. En outre, on ignore à quel point l'analyse est robuste, étant donné qu'un des essais inclus dans le réseau de données porte sur une population âgée à risque élevé, et qu'aucune analyse de sensibilité n'a été menée pour exclure cet essai. On ne peut évaluer la cohérence entre les comparaisons directes et indirectes, comme il n'y a pas de boucle fermée dans le réseau de données probantes. La MR n'examine pas d'autres critères d'intérêt (p. ex. QVLS et innocuité). Enfin, la revue systématique et la MR présentées ont été menées par des consultants externes embauchés par le promoteur; toute interprétation de cette information doit donc prendre en compte la possibilité de conflit d'intérêts ainsi que l'absence d'évaluation par les pairs. Compte tenu de ces limites, les estimations de l'efficacité comparative pourraient être biaisées, et les résultats concernant la SSP et la SG doivent être interprétés avec prudence, comme ils sont d'un degré de certitude limité.

Besoin et fardeau de la maladie : grand besoin à combler en matière de traitements qui améliorent la survie et ont des effets secondaires tolérables

En 2016, environ 28 400 nouveaux cas de cancer du poumon et 20 800 décès causés par le cancer du poumon ont été dénombrés. 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. Le CPPC ne représente que 12 % à 15 % des cas, mais il constitue un fardeau de santé important, soit plus de 4 000 cas par année au pays. Depuis longtemps, ce cancer est classé par stades selon le traitement d'après le système mis en place par le Veterans Affairs Lung Cancer Study Group. Si la maladie ne touche qu'un côté du thorax et se traite par un seul champ de rayonnement, on parle de maladie de stade limité (SL); autrement, on parle de stade étendu (SE). Ces dernières années, on utilise de plus en plus un système reposant plutôt sur des éléments anatomiques, le système TNM (tumeur, ganglions, métastases), mais la plupart des essais cliniques emploient encore la classification SL et SE. Environ le tiers des patients reçoivent un diagnostic de CPPC-SL, et les deux tiers, de CPPC-SE. L'âge médian au diagnostic est d'environ 70 ans, et la maladie est fortement liée au tabagisme. Le délai de progression médian du CPPC-SE est généralement de quatre à cinq mois, et la SG médiane est de 10 à 12 mois. En général, le taux de survie après deux ans ne dépasse pas 15 %.

La combinaison d'étoposide et d'un médicament à base de platine (cisplatine ou carboplatine) est depuis des dizaines d'années le traitement systémique usuel contre le CPPC. Diverses nouvelles options de traitement ont été évaluées ces 20 dernières années; or, aucune n'a véritablement amélioré la SG. Le GOC et les cliniciens inscrits soulignent qu'il y a un besoin criant d'options de traitement efficaces et tolérables qui retardent la progression de la maladie et prolongent la survie des patients atteints de CPPC-SE.

Dans leur rétroaction sur la recommandation initiale, le promoteur, les groupes de patients de CPC et de l'OLA et les cliniciens inscrits de CPC font valoir le grand besoin à combler pour la population cible. Certains soulignent que, compte tenu de la nature foudroyante et de l'évolution rapide du CPPC-SE – synonymes de faibles taux de survie –, des progrès anémiques réalisés depuis 20 ans dans le traitement de ce cancer, et du fait que l'atézolizumab ne suscite aucune nouvelle inquiétude en matière d'innocuité, un bénéfice si petit soit-il serait important. Le CEEP convient qu'il y a un besoin à combler en fait de traitements de première intention supplémentaires contre le CPPC-SE. Il prend acte de la réponse formulée par le GOC dans son rapport final, selon laquelle un bénéfice de survie minime serait effectivement important dans ce contexte. Cependant, il répète que, vu l'incertitude quant à la survie à long terme des patients traités par le schéma A+C+E, il ne peut pas conclure avec assurance que le bénéfice clinique modeste observé par rapport au schéma C+E est d'importance clinique et répond au besoin de traitements efficaces supplémentaires contre le CPPC-SE.

Commentaires de cliniciens inscrits : grand besoin à combler dans le contexte du CPPC-SE; résultats de l'essai IMpower133 généralisables à l'atézolizumab en combinaison avec Cis+E

Un exposé collectif provenant de cinq cliniciens de CPC et un exposé individuel sont présentés dans le cadre de l'examen de l'atézolizumab combiné à l'étoposide et à une chimiothérapie à base de platine dans le traitement de première intention du CPPC-SE. Les deux exposés sont signés par des cliniciens ayant déjà utilisé l'atézolizumab. Le traitement usuel actuellement utilisé en première intention contre le CPPC-SE est la chimiothérapie à base de platine. Les cliniciens jugent les critères d'admissibilité de l'essai IMpower133 raisonnables et conformes à ce qui se fait en pratique clinique. Toutefois, ils aimeraient pouvoir extrapoler les données probantes de l'essai aux patients ayant un indice ECOG de 2 ou 3 (l'essai ne portait que sur des patients ayant un indice de 0 ou 1). En outre, l'essai IMpower133 ne comprenait que des patients recevant du carboplatine; or, les cliniciens avancent que les patients recevant du cisplatine devraient eux aussi être admissibles au traitement par l'atézolizumab. Enfin, les deux exposés appuient l'admissibilité des patients ayant des métastases au cerveau. Les critères d'arrêt généraux des immunothérapies seraient raisonnablement applicables à l'atézolizumab dans ce contexte. Les cliniciens de CPC et le clinicien ayant soumis un exposé individuel soulignent le besoin à combler pour les patients atteints de CPPC-SE, la maladie étant un sous-type de cancer du poumon d'évolution rapide associé à une survie médiane de moins d'un an; ils notent aussi qu'il y a eu peu d'avancées dans les traitements depuis des dizaines d'années.

Valeurs et attentes des patients

Valeurs des patients atteints de CPPC : prolongation de la vie, amélioration de la QV, effets secondaires maîtrisables et option supplémentaire

Deux groupes de défense des intérêts des patients, CPC et l'OLA, fournissent des observations sur l'atézolizumab en combinaison avec l'étoposide et une chimiothérapie à base de platine dans le traitement de première intention du CPPC.

Les deux groupes mentionnent que, du point de vue du patient, le CPPC est une maladie d'évolution rapide pour laquelle il y a peu d'options de traitement. De même, ils soulignent la peur et le stress qu'engendre le diagnostic de CPPC à la fois chez les patients et chez leurs aidants, ce cancer étant associé à une survie très brève. Les symptômes de cancer du poumon peuvent empêcher le patient d'interagir avec sa famille et ses amis, de se livrer à ses activités du quotidien ou de travailler. Les patients répondants ont

reçu de l'immunothérapie et de la chimiothérapie; les deux types de traitements sont efficaces, mais les effets secondaires de l'immunothérapie sont beaucoup plus tolérables, certains patients ayant pu reprendre leurs activités quotidiennes.

Voici les attentes qu'ont les patients quant à de nouvelles options de traitement (transmises par CPC et l'OLA) : prolongation de la vie, amélioration de la QV, effets secondaires maîtrisables et option de traitement supplémentaire et abordable. Les patients ont également des attentes quant à la coordination du système de santé : augmentation du nombre d'inhalothérapeutes et de spécialistes du cancer du poumon, et administration des traitements à la maison plutôt qu'en milieu hospitalier afin d'éviter que les patients et leurs aidants s'absentent du travail.

Valeurs des patients au sujet du traitement : l'atézolizumab est efficace et tolérable et permet la reprise d'un mode de vie actif; la plupart des patients répondants sont toutefois atteints de CPNPC et non de CPPC

Peu de patients répondants ont été traités par l'atézolizumab, et la plupart de ceux qui l'ont été avaient un diagnostic de CPNPC; une seule personne atteinte de CPPC a reçu l'atézolizumab en combinaison avec la chimiothérapie en traitement de deuxième intention. CPC ne voit pas pourquoi l'expérience des patients atteints de CPPC serait différente de celle des patients atteints de CPNPC; cependant, aucune donnée probante en ce sens n'est présentée. Les patients trouvent le traitement par l'atézolizumab efficace; certains ont vu une réponse positive assez rapidement. Les effets secondaires, peu nombreux, sont tolérables et maîtrisables. En général, les patients disent pouvoir participer à leurs activités quotidiennes, notamment retourner au travail. La personne atteinte de CPPC qui a reçu de l'atézolizumab en combinaison avec la chimiothérapie fait état d'une importante réduction de la taille de la tumeur, mais d'intenses effets secondaires ayant mené à son hospitalisation. Elle se dit malgré tout heureuse d'avoir pu recevoir de l'atézolizumab.

Le thème général de l'espoir est abordé, patients comme aidants se disant reconnaissants d'avoir accès à un traitement qui leur permet de prendre part à leurs activités quotidiennes et qui prolonge leur vie dans l'espoir d'un nouveau traitement ultérieur.

ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

Modèle économique présenté : analyse cout/utilité et analyse cout/efficacité

Le GOE se penche sur une analyse cout/utilité (effets cliniques mesurés en années de vie ajustées en fonction de la qualité [AVAQ] gagnées) et une analyse cout/efficacité (effets cliniques mesurés en années de vie gagnées) comparant la combinaison A+C+E à la combinaison C+E dans le traitement de première intention du CPPC-SE.

Fondement du modèle économique : intrants cliniques et économiques

Les principaux résultats cliniques pris en compte dans l'analyse cout/utilité sont la SSP, la SG, le délai jusqu'à l'arrêt du traitement et les valeurs d'utilité.

Les couts pris en compte ont trait à l'acquisition et à l'administration des médicaments, à la prémédication, à l'utilisation des ressources de santé, aux traitements ultérieurs, aux EI, à l'ICP et aux soins de fin de vie.

Couts liés au médicament : cout du traitement par l'atézolizumab, le carboplatine, le cisplatine et l'étoposide

- L'atézolizumab (pour administration intraveineuse) coute 5,65 \$/mg.
Posologie : 1 200 mg le jour 1 de chaque cycle de 21 jours.
Cout par cycle de 21 jours : 6 776 \$
- Le carboplatine (pour administration intraveineuse) coute 1,73 \$/mg.
Posologie : Aire sous la courbe de 5 mg/ml/min le jour 1 de chaque cycle de 21 jours.
Cout par cycle de 21 jours : 779 \$
- Le cisplatine (pour administration intraveineuse) coute 2,70 \$/mg.
Posologie : 75 mg/m² le jour 1 de chaque cycle de 21 jours.
Cout par cycle de 21 jours : 351 \$
- L'étoposide (pour administration intraveineuse) coute 0,75 \$/mg.
Posologie : 100 mg/m² les jours 1, 2 et 3 de chaque cycle de 21 jours.
Cout par cycle de 21 jours : 450 \$

Estimation du rapport cout/efficacité : non rentable au prix indiqué; incertitude liée aux estimations de l'effet comparatif dérivées de la MR

Le promoteur fournit une analyse économique comparant le rapport cout/efficacité du schéma A+C+E à celui des schémas C+E et Cis+E. Dans le scénario de référence soumis, les RCED sont plus bas que les estimations du GOE (A+C+E contre C+E – RCED probabiliste soumis : 390 378 \$; RCED probabiliste réanalysé : 474 333 \$). Pour tenter de résoudre certaines des limites du modèle, le GOE a apporté les changements suivants :

- Les valeurs d'utilité de santé relatives aux états de SSP et de progression de la maladie sont remplacées par des valeurs tirées d'un article publié (Labbé et coll., 2016), et des dégressions d'utilité attribuables aux EI sont appliquées. Les valeurs d'utilité de santé estimées par l'essai IMpower133 sont beaucoup plus élevées que celles tirées de l'article de Labbé et coll. de 2017 sur les patients canadiens atteints de CPPC métastatique. Le GOE avance que les valeurs supérieures de l'essai pourraient s'expliquer par un biais de sélection et de déclaration, les patients en mesure de répondre au questionnaire EQ-5D étant possiblement en meilleure santé.
- Le cout des soins palliatifs est remplacé par une valeur tirée d'une étude de population récente menée auprès des patients en oncologie de l'Ontario (Horn et coll., 2018). Celui utilisé dans le modèle présenté était dépassé (il reposait sur des données de 2002-2003 publiées en 2011 dans un article de Walker et coll.). Par ailleurs, l'étude citée dans le rapport pharmacoéconomique ne comprenait pas de groupe témoin; ainsi, l'estimation des couts pourrait ne pas refléter les couts de la phase de soins palliatifs.

En outre, le GOE souligne l'incertitude entourant l'efficacité et l'innocuité comparatives du schéma A+C+E par rapport au schéma Cis+E. Le modèle présenté présume que le schéma Cis+E a la même efficacité (SSP) et le même profil d'innocuité que le schéma C+E. Le RRI de la SG est tiré d'une MR fournie par le promoteur. Le GOE mentionne que, compte tenu des limites de la MR (pour en savoir plus, voir le paragraphe sur les limites), l'efficacité comparative du schéma A+C+E par rapport au schéma Cis+E demeure incertaine.

Les principaux facteurs influençant l'efficacité clinique sont le choix du modèle paramétrique utilisé pour prédire les données de SG et les méthodes utilisées pour estimer les valeurs d'utilité de santé. Les principaux facteurs influençant les couts sont le choix du modèle employé pour prédire la durée de traitement et le raccourcissement de l'horizon temporel à 21 mois.

FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : impact budgétaire probablement sous-estimé

Voici les aspects à prendre en considération quant à la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement du schéma A+C+E dans le traitement de première intention du CPPC-SE : le GCP demande que soit clarifiée la définition de progression de la maladie; il faudrait déterminer si les résultats de l'essai IMpower133 peuvent être élargis à l'atézolizumab en combinaison avec Cis+E; il faudrait déterminer si le traitement par le schéma A+C+E est approprié chez les patients dont l'indice ECOG est de 2 ou chez ceux qui ont besoin de radiothérapie aux fins de maîtrise des symptômes locaux, d'ICP ou d'irradiation encéphalique totale. Le GCP remarque par ailleurs qu'il n'y aurait pas de gaspillage, comme l'atézolizumab est offert dans des flacons de 1 200 mg, mais que la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement du schéma A+C+E augmenterait la demande de ressources de soins de santé et de temps de fauteuil. Les principaux facteurs influençant l'impact budgétaire différentiel à l'échelle du Canada sur trois ans sont la part de marché qu'accaparerait le schéma A+C+E, la durée du traitement et le pourcentage des patients qui recevraient ce traitement.

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 initiale

D ^{re} Maureen Trudeau, oncologue (présidente)	D ^{re} Leela John, pharmacienne
D ^{re} Catherine Moltzan, oncologue (vice-présidente)	D ^r Anil Abraham Joy, oncologue
Daryl Bell, patient substitut	D ^{re} Christine Kennedy, médecin de famille
D ^r Kelvin Chan, oncologue	D ^r Christian Kollmannsberger, oncologue
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	Cameron Lane, patient
D ^r Matthew Cheung, oncologue	D ^r Christopher Longo, économiste de la santé
D ^r Winson Cheung, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D ^r Henry Conter, oncologue	D ^{re} Marianne Taylor, oncologue
D ^r Avram Denburg, oncologue pédiatre	D ^{re} 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^r Matthew Cheung, qui était absent.
- Les D^{rs} Anil Abraham Joy et Henry Conter qui ont été exclus du vote en raison d'un conflit d'intérêts.
- Daryl Bell, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de patient substitut.

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

D ^{re} Maureen Trudeau, oncologue (présidente)	D ^{re} Leela John, pharmacienne
D ^{re} Catherine Moltzan, oncologue (vice-présidente)	D ^r Anil Abraham Joy, oncologue
Daryl Bell, patient substitut	D ^{re} Christine Kennedy, médecin de famille
D ^r Kelvin Chan, oncologue	D ^r Christian Kollmannsberger, oncologue
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	Cameron Lane, patient
D ^r Winson Cheung, oncologue	D ^r Christopher Longo, économiste de la santé
D ^r Henry Conter, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D ^r Michael Crump, oncologue	D ^{re} Marianne Taylor, oncologue
D ^r Avram Denburg, oncologue pédiatre	D ^{re} W. Dominika Wranik, économiste de la santé

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

- Les D^{rs} Anil Abraham Joy et Henry Conter qui ont été exclus du vote en raison d'un conflit d'intérêts.
- Daryl Bell, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de patient substitut.

Membres du CEEP lors des délibérations au sujet de la recommandation finale (publiée le 30 janvier 2020) en réponse à la demande d'examen des procédures

D ^{re} Maureen Trudeau, oncologue (présidente)	D ^r Anil Abraham Joy, oncologue
D ^{re} Catherine Moltzan, oncologue (vice-présidente)	D ^{re} Christine Kennedy, médecin de famille
Daryl Bell, patient substitut	D ^r Christian Kollmannsberger, oncologue
D ^r Kelvin Chan, oncologue	Cameron Lane, patient
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	D ^r Christopher Longo, économiste de la santé
D ^r Winson Cheung, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D ^r Michael Crump, oncologue	D ^{re} Marianne Taylor, oncologue
D ^r Avram Denburg, oncologue pédiatre	D ^{re} W. Dominika Wranik, économiste de la santé
D ^{re} Leela John, pharmacienne	

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

- Le D^r Michael Crump et la D^{re} Catherine Moltzan, qui étaient absents.
- La D^{re} Maureen Trudeau, qui n'a pas voté en raison de son rôle de présidente du Comité.
- Le D^r Anil Abraham Joy, qui a été exclu du vote en raison d'un conflit d'intérêts.

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 combiné à l'étoposide et à une chimiothérapie à base de platine dans le traitement de première intention du cancer du poumon à petites cellules de stade étendu, quatre membres sont en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu et, conformément aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts, un d'entre eux 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

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).