

COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)

Recommandation finale au sujet de l'atézolizumab (Tecentriq) dans le traitement du carcinome hépatocellulaire

Médicament	atézolizumab (Tecentriq)
Critère de remboursement demandé	L'atézolizumab (Tecentriq), en combinaison avec le bévacizumab (Avastin), dans le traitement de première intention du carcinome hépatocellulaire (CHC) métastatique ou inopérable chez l'adulte ayant besoin d'un traitement systémique. Le traitement d'entretien par l'atézolizumab (Tecentriq) devrait se poursuivre jusqu'à ce qu'il y ait perte du bénéfice clinique ou effets toxiques inacceptables. Le traitement d'entretien par le bévacizumab (Avastin) devrait se poursuivre jusqu'à ce qu'il y ait perte du bénéfice clinique ou effets toxiques inacceptables.
Demandeur	Hoffman-La Roche
Fabricant	Hoffman-La Roche
Date de l'avis de conformité	Le 7 août 2020
Date de présentation de la demande	Le 21 mai 2020
Parution de la recommandation initiale	Le 29 octobre 2020
Parution de la recommandation finale	Le 17 novembre 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

Après avoir pris connaissance des commentaires des parties prenantes admissibles, les membres du CEEP déterminent que les critères de conversion rapide d'une recommandation initiale en recommandation finale sont remplis et que le réexamen de la recommandation initiale n'est pas nécessaire.

Cout du médicament	
Cout approximatif du médicament par patient, par mois (28 jours) :	<p>L'atézolizumab (Tecentriq) coûte 6 776,00 \$ la fiole de 1 200 mg/20 ml.</p> <p>Le bévacizumab (Avastin) coûte 519,178 \$ la fiole de 100 mg/4 ml.</p> <p>À la dose recommandée de 1 200 mg d'atézolizumab toutes les trois semaines, le cycle de 21 jours coûte 6 776,00 \$ et le cycle de 28 jours coûte 9 035,00 \$.</p> <p>À la dose recommandée de 15 mg/kg de bévacizumab toutes les trois semaines, le cycle de 21 jours coûte 5 711,00 \$ et le cycle de 28 jours coûte 7 615,00 \$.</p>

<p>Recommandation du CEEP</p> <p><input type="checkbox"/> Rembourser</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Rembourser sous réserve de critères cliniques ou de conditions*</p> <p><input 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 le remboursement de l'atézolizumab en combinaison avec le bévacizumab dans le traitement de première intention du carcinome hépatocellulaire (CHC) métastatique ou inopérable chez l'adulte ayant besoin d'un traitement systémique, si la condition suivante est respectée :</p> <ul style="list-style-type: none"> la rentabilité doit être améliorée pour atteindre un niveau acceptable. <p>Pour être admissibles au traitement, les patients ne doivent pas avoir reçu de traitement systémique antérieur, doivent avoir un indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 ou de 1 et un stade Child-Pugh A. Le traitement par l'atézolizumab et le bévacizumab devrait être poursuivi jusqu'à la perte du bénéfice clinique ou l'atteinte d'effets toxiques inacceptables.</p> <p>Le CEEP émet cette recommandation, car il constate que la combinaison de l'atézolizumab et du bévacizumab procure un bénéfice clinique net comparativement au sorafénib, tenant à une amélioration d'importance clinique et statistiquement significative de la survie globale (SG) et de la survie sans progression (SSP). De plus, on a observé une prolongation du délai avant la détérioration de la qualité de vie (QV). Également, la combinaison de l'atézolizumab et du bévacizumab est associée à des effets toxiques importants, mais maîtrisables. Il n'y a pas de données probantes directes comparant la combinaison de l'atézolizumab et du bévacizumab au lenvatinib en ce qui a trait aux résultats importants pour la prise de décision, comme la SG, la SSP et la QV. Cependant, l'efficacité du lenvatinib est probablement semblable à celle du sorafénib : le CEEP fonde cette remarque sur l'essai REFLECT qui montre une SSP améliorée, une SG non inférieure et un profil de toxicité différent, en comparant le lenvatinib au sorafénib.</p> <p>Le CEEP conclut que la combinaison de l'atézolizumab et du bévacizumab correspond aux valeurs des patients en ce sens qu'elle offre une option de traitement efficace additionnelle, une amélioration de la SG, et une prolongation du délai avant la détérioration de la QV, et que ses effets toxiques sont maîtrisables, mais non négligeables comparativement au sorafénib.</p> <p>Le Comité conclut également qu'au prix soumis, la combinaison de l'atézolizumab et du bévacizumab n'est pas rentable lorsqu'on la compare au sorafénib ou au lenvatinib. Le CEEP remarque aussi que les résultats de l'analyse du rapport cout/efficacité découlent du cout élevé à la fois de l'atézolizumab et du bévacizumab. En effet, même en réduisant considérablement le prix de chacun des médicaments, il est peu probable que le traitement devienne rentable. Il conclut aussi que l'analyse d'impact budgétaire soumise pourrait être sous-estimée et que l'impact budgétaire de l'atézolizumab combiné au bévacizumab, aux prix soumis, serait considérable.</p>
--	--

**Prochaines étapes
possibles pour les
parties prenantes****Ententes sur le prix pour améliorer le rapport cout/efficacité**

Le CEEP constate que la combinaison de l'atézolizumab et du bévacizumab procure un bénéfice clinique net comparativement au sorafénib; par conséquent, il propose aux autorités sanitaires d'envisager de négocier des ententes de prix ou des structures de cout pour améliorer la rentabilité jusqu'à un niveau acceptable.

Remarque : les questions du Groupe consultatif provincial (GCP) sont abordées en détail dans le résumé des délibérations du CEEP et dans un tableau récapitulatif à l'annexe 1.

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

On estime qu'environ 3 100 nouveaux cas de CHC auront été diagnostiqués au Canada en 2020. La démarche thérapeutique et le pronostic des patients atteints d'un CHC dépendent de l'étendue de la maladie, de la réserve fonctionnelle hépatique et de l'indice fonctionnel. La classification de Child-Pugh (stade A, B ou C) est la mesure la plus couramment utilisée pour évaluer la réserve hépatique. Sans traitement, les patients atteints d'un CHC inopérable et intraitable ont un sombre pronostic : la SG médiane est de moins d'un an, et le taux de SG après cinq ans est de 19 %. À l'heure actuelle, le sorafénib est d'usage autorisé et remboursé comme traitement à action générale de première intention dans le traitement du CHC avancé chez les patients ayant un stade Child-Pugh A. On a aussi montré que le lenvatinib est une option de traitement de première intention du CHC avancé chez les patients ayant un stade Child-Pugh A pour la fonction hépatique, dont la SG s'avère non inférieure à celle du sorafénib. Le sorafénib et le lenvatinib entraînent certains effets indésirables associés au traitement qui nuisent à la QV des patients. Par conséquent, le CEEP convient qu'un besoin se fait sentir d'avoir davantage d'options de traitement qui prolongent la survie et améliorent la QV des patients atteints d'un CHC métastatique ou inopérable.

Le CEEP a délibéré sur les résultats d'un essai comparatif randomisé (ECR) international ouvert de phase III, IMbrave150, qui compare la combinaison de l'atézolizumab et du bévacizumab au sorafénib en monothérapie dans le traitement du CHC localement avancé, métastatique ou inopérable chez les patients n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur. Le traitement par l'atézolizumab combiné au bévacizumab peut être poursuivi jusqu'à la perte du bénéfice clinique, d'après l'évaluation des données biochimiques et radiographiques et de l'état clinique (p. ex. détérioration des symptômes), ou l'atteinte d'effets toxiques inacceptables. De plus, si le traitement est suspendu ou arrêté, le patient peut continuer à prendre l'autre médicament pourvu qu'il en tire un bénéfice clinique. Une amélioration cliniquement importante et statistiquement significative de la SG et de la SSP a été observée dans l'évaluation du centre d'examen indépendant (CEI) et selon les critères RECIST (évaluation de la réponse au traitement des tumeurs solides) version 1.1, l'un des principaux critères d'évaluation dans l'essai IMbrave150, à l'avantage de l'atézolizumab combiné au bévacizumab. Cependant, la période de suivi de l'essai est courte et les données actuelles sur la SG sont incomplètes. D'ailleurs, la SG médiane n'était pas atteinte au moment de l'analyse intermédiaire de la SG pour les patients du groupe recevant l'atézolizumab combiné au bévacizumab, et l'ampleur du bénéfice au fil du temps est incertaine et devra être confirmée par des données de suivi à plus long terme. De plus, les critères d'évaluation secondaires, notamment le taux de réponse objective (TRO) et le délai avant la progression, favorisent l'atézolizumab combiné au bévacizumab.

Le CEEP se penche sur les données sur les résultats rapportés par les patients de l'essai IMbrave150 et remarque que l'atézolizumab combiné au bévacizumab entraîne une prolongation du délai avant la détérioration cliniquement importante dans trois sous-échelles de la QV Core 30 du questionnaire de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC QLQ-C30), soit le score de santé globale (SSG)/QV, le fonctionnement physique et l'exercice des rôles. Bien que les critères d'évaluation de la QV soient prédéfinis, aucun ajustement n'a été fait pour tenir compte de la multiplicité. Par conséquent, les résultats devraient être considérés comme étant exploratoires. En ce qui concerne le profil de toxicité de l'atézolizumab combiné au bévacizumab, les événements indésirables (EI) rapportés sont conformes au profil d'innocuité connu. Les EI associés au traitement de grade 3 ou 4 les plus fréquents sont l'hypertension et une augmentation du sérum glutamo-oxalacétique transaminase (SGOT). De plus, les EI à médiation immunitaire déclarés par les patients prenant l'atézolizumab sont conformes au profil d'innocuité connu. L'arrêt du traitement en raison d'un EI est plus fréquent dans le groupe traité par l'atézolizumab combiné au bévacizumab que dans le groupe traité par le sorafénib. Les principales raisons de l'arrêt de l'atézolizumab sont l'hépatite auto-immune, l'hémorragie gastrointestinale (GI), l'élévation des transaminases, ou les réactions liées à la perfusion. Quant au bévacizumab, il a été le plus souvent arrêté en raison d'une hémorragie GI, d'une hémorragie œsophagienne, d'une hémorragie consécutive à des varices œsophagiennes ou d'une protéinurie. Les saignements ou l'hémorragie sont un EI connu du bévacizumab et une proportion plus élevée de patients ont présenté des saignements ou une hémorragie dans le groupe traité par l'atézolizumab combiné au bévacizumab. Dans l'ensemble, le CEEP conclut que comparativement au sorafénib, la combinaison de l'atézolizumab et du bévacizumab est associée à des effets toxiques importants, mais maîtrisables, qui peuvent être maîtrisés par des interruptions temporaires de la dose. Qui plus est, le CEEP partage l'avis du Groupe d'orientation clinique (GOC) et des cliniciens inscrits selon lequel, avant le traitement par l'atézolizumab combiné au bévacizumab, les patients présentant des varices œsophagiennes ou gastriques non traitées ou traitées de manière incomplète doivent subir une œsophagogastroduodénoscopie et recevoir un traitement pour les varices, le cas échéant.

En plus de l'essai IMbrave150, le CEEP examine aussi les résultats de la comparaison de traitement indirecte (CTI) soumise sous la forme d'une méta-analyse en réseau (MR) comparant l'atézolizumab combiné au bévacizumab à d'autres traitements offerts, dont le lenvatinib. La CTI fait partie de la soumission à l'ACMTS afin d'orienter le modèle pharmacoéconomique appuyant la demande de remboursement. La CTI a été effectuée par le promoteur afin de dériver des estimations d'efficacité comparatives pour la SG et la SSP. Aucun résultat sur la QV ou l'innocuité n'a été fourni. Dans l'ensemble, les résultats montrent que les valeurs numériques pour les rapports des risques instantanés (RRI) en ce qui a trait à la SG et à la SSP privilégient l'atézolizumab combiné au bévacizumab par rapport à tous les traitements. Cependant, les intervalles de crédibilité pour les RRI ne prouvent pas que la combinaison de l'atézolizumab et du bévacizumab diffère des autres traitements; cette combinaison n'est supérieure qu'au sorafénib en ce qui a trait à la SG. L'équipe des spécialistes de la méthodologie de l'ACMTS a ciblé certaines limites de l'analyse, lesquelles sèment le doute quant à l'ampleur du bénéfice de l'atézolizumab combiné au bévacizumab comparativement au lenvatinib. Cependant, le CEEP reconnaît que l'efficacité du lenvatinib est probablement semblable à celle du sorafénib, étant donné la SSP améliorée et la SG non inférieure.

Le CEEP conclut que dans l'ensemble, la combinaison de l'atézolizumab et du bévacizumab procure un bénéfice clinique net lorsqu'on la compare au sorafénib, d'après l'amélioration de la SG et de la SSP, la prolongation du délai avant la détérioration de la QV et un profil de toxicité général important, mais gérable.

Il délibère sur les observations de deux groupes de défense des intérêts des patients. Les patients atteints d'un CHC ressentent de la douleur physique et des effets émotionnels profonds. Ils disent aussi avoir une mauvaise QV et que les traitements actuels par le sorafénib et le lenvatinib entraînent des effets indésirables importants qui nuisent à leur QV. Les patients souhaitent avoir accès à de nouveaux traitements ayant moins d'effets indésirables, améliorant la QV et leur permettant d'être suffisamment actifs pour prendre part à des activités sociales et effectuer des tâches quotidiennes de manière autonome. Deux patients ayant émis des commentaires ont une expérience directe de l'atézolizumab combiné au bévacizumab, et ont affirmé que ce traitement procure une meilleure maîtrise des symptômes et de la progression de la maladie et entraîne moins d'effets indésirables. Dans l'ensemble, d'après les résultats de l'essai IMbrave150, le CEEP conclut que la combinaison de l'atézolizumab et du bévacizumab correspond aux valeurs des patients en ce sens qu'elle offre une option de traitement efficace additionnelle, une amélioration de la SSP et SG, une prolongation observée du délai avant la détérioration de la QV, et que ses effets toxiques sont maîtrisables, mais non négligeables comparativement au sorafénib.

Le CEEP délibère sur le rapport cout/efficacité de l'atézolizumab combiné au bévacizumab comparativement à celui du sorafénib et du lenvatinib. En discutant des résultats du scénario de référence de l'ACMTS, le CEEP note que le changement de l'extrapolation de la SG pour l'atézolizumab combiné au bévacizumab a grandement influé sur les résultats du modèle. Le CEEP est d'avis que ce changement souligne l'incertitude de l'efficacité à long terme, mais note également que même avec des estimations optimistes de la survie pour l'atézolizumab combiné au bévacizumab, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) est bien plus élevé que 50 000 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ). Il souligne aussi l'analyse évaluant l'effet de l'utilisation du prix d'un biosimilaire du bévacizumab, et note que la combinaison de l'atézolizumab et du bévacizumab n'est toujours pas rentable à ce prix réduit. Il conclut qu'il est fort improbable que le traitement combiné soit considéré comme rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ par AVAQ, même si on en réduit considérablement le prix.

De plus, dans l'analyse d'impact budgétaire, le facteur qui influe le plus sur l'incidence budgétaire estimée est l'estimation de la pénétration du marché. L'incidence budgétaire estimée est considérable et pourrait même être plus élevée puisque l'ACMTS pourrait avoir sous-estimé la pénétration du marché dans son scénario de référence.

Le Comité examine en dernier lieu les commentaires transmis par le GCP, en particulier les facteurs concernant les traitements actuellement remboursés, la population admissible, les facteurs liés à la mise en œuvre, ainsi que la séquence d'administration et la priorité des traitements. Ces questions sont abordées en détail au tableau récapitulatif de l'annexe 1.

LES PREUVES EN BREF

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

- une revue systématique du PPEA;
- des volets du rapport d'orientation clinique précisant le contexte clinique;
- une évaluation du modèle économique et de l'analyse d'impact budgétaire du fabricant;
- les conseils des groupes d'orientation clinique et économique du PPEA;
- les observations de deux groupes de défense des intérêts des patients : le Réseau canadien des survivants du cancer (RCSC) et la Fondation canadienne du foie (FCF);

- les commentaires de cliniciens inscrits : deux commentaires conjoints au nom de deux cliniciens d'Action Cancer Ontario (ACO) et de huit cliniciens du Canadian Gastrointestinal Oncology Evidence Network (CGOEN);
- 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 cliniciens (le comité consultatif sur les médicaments contre les cancers gastrointestinaux d'ACO et le CGOEN);
- le GCP;
- le promoteur (Hoffman-La Roche).

Dans sa recommandation initiale, le CEEP préconise le remboursement de l'atézolizumab en combinaison avec le bévacicumab dans le traitement de première intention du carcinome hépatocellulaire (CHC) métastatique ou inopérable chez l'adulte ayant besoin d'un traitement systémique sous certaines conditions. Le groupe de défense des intérêts des patients et le groupe de cliniciens inscrits se sont dits favorables à la recommandation. Le promoteur y est partiellement favorable.

Après avoir examiné la rétroaction, les membres du CEEP jugent que la recommandation initiale est admissible à la conversion rapide en recommandation finale et que son réexamen n'est pas nécessaire, car les parties prenantes sont unanimes quant à la population clinique dont il est question dans la recommandation initiale.

Bénéfice clinique global

Portée de la revue systématique du PPEA

Cet examen vise à évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'atézolizumab en combinaison avec le bévacicumab dans le traitement des patients atteints d'un CHC inopérable n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur.

Étude retenue : un essai randomisé international ouvert de phase III (IMbrave150).

La revue systématique du PPEA se penche sur un ECR international ouvert de phase III comparant l'atézolizumab en combinaison avec le bévacicumab au sorafénib en monothérapie dans le traitement du CHC localement avancé, métastatique ou inopérable chez les patients n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur. Un total de 501 patients ont pris part à l'essai IMbrave150 et ont été répartis aléatoirement dans un rapport de 2:1 dans deux groupes; l'un recevant l'atézolizumab combiné au bévacicumab (n = 336) et l'autre, le sorafénib (n = 165). Le principal résultat en matière d'efficacité est l'un des principaux critères d'évaluation, soit la SG et la SSP.

Population étudiée : patients adultes atteints d'un CHC n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur, ayant un indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1 et un stade Child-Pugh A.

Pour être admissibles, les patients doivent être des adultes (18 ans ou plus) atteints d'un CHC localement avancé, métastatique ou inopérable qui ne se prête pas aux traitements locorégionaux ou chirurgicaux curatifs ou qui a progressé par la suite. Les patients ne doivent pas avoir reçu de traitement systémique antérieur pour leur CHC. Parmi les autres critères d'admissibilité, on compte un indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1, un stade Child-Pugh A et une fonction des organes et hématologique adéquates. Les patients présentant un CHC fibrolamellaire, un CHC sarcomatoïde, ou un cholangiocarcinome et un CHC mixte ont été exclus, tout comme les patients présentant une co-infection à l'hépatite B et C. Les patients ayant subi une greffe d'organe plein ont aussi été exclus. Les patients pouvaient avoir reçu une radiothérapie, un traitement locorégional au foie, et des interventions chirurgicales plus de 28 jours avant le début du traitement à l'étude (60 jours pour la radiothérapie abdominale ou pelvienne ou la chirurgie abdominale). Qui plus est, pour ceux qui avaient reçu un traitement locorégional ou chirurgical curatif, les lésions devaient avoir progressé par la suite. Avant de prendre part à l'étude, les patients qui avaient des varices gastriques ou œsophagiennes non traitées ou traitées de manière incomplète devaient subir une œsophagogastroduodéoscopie et recevoir le traitement de référence local. Parmi ces patients, ceux qui présentaient des saignements ou un risque élevé de saignements ont été exclus de l'étude.

Quant aux 501 patients inscrits à l'étude, l'âge médian est de 65 ans, 83 % sont des hommes, 62 % ont un indice fonctionnel ECOG de 0, 72 % ont un stade Child-Pugh A5, 82 % ont une maladie de stade C (avancé) selon la clinique pour le cancer du foie de Barcelone (Barcelona Clinic Liver Cancer [BCLC]), et 75 % présentent une invasion macrovasculaire ou une dissémination extrahépatique. L'étiologie prédominante du CHC chez les patients inscrits est l'hépatite B (48 %). Environ la moitié (49 %) des patients avaient reçu au moins un traitement local antérieur pour le CHC (le plus souvent une chimioembolisation transartérielle ou une ablation par radiofréquence), et 29 % avaient subi une résection chirurgicale du foie. Les données démographiques et les caractéristiques au début de l'étude sont généralement bien équilibrées entre les deux groupes de traitement.

Principaux résultats quant à l'efficacité : amélioration statistiquement significative de la SSP et analyses intermédiaires de la SG

Les principaux critères d'efficacité sur lesquels se penche le CEEP sont la SSP et la SG, les principaux critères d'évaluation.

La SSP a été évaluée par un CEI au moyen des critères RECIST v1.1. Au total, 197 patients (58,6 %) traités par l'atézolizumab et le bévacizumab et 109 patients (66,1 %) traités par le sorafénib ont présenté une progression de la maladie ou sont décédés, avec une SSP médiane de 6,8 mois dans le premier groupe de patients et de 4,3 mois dans le second groupe. Le RRI correspondant pour la progression de la maladie ou le décès est de 0,59 (IC à 95 % de 0,47 à 0,76; $P < 0,001$).

L'analyse finale des données sur la SG devait être effectuée après 312 décès. À la date de fin de la collecte des données (analyse intermédiaire), on déclarait 161 décès, soit 96 (28,6 %) dans le groupe de l'atézolizumab combiné au bévacizumab et 65 (39,4 %) dans le groupe du sorafénib. La SG médiane n'a pas été atteinte dans le groupe de l'atézolizumab combiné au bévacizumab et est de 13,2 mois dans le groupe du sorafénib. Les données de l'analyse intermédiaire de la SG montrent un RRI de 0,58 (IC à 95 % de 0,42 à 0,79; $P < 0,001$).

Les principaux critères d'évaluation secondaires sont le TRO, qui comprend la réponse complète ou partielle selon l'évaluation du CEI (TRO-CEI), conformément aux critères RECIST v1.1 et RECIST modifiés propres au carcinome hépatocellulaire (RECISTm CHC). Le TRO-CEI conformément aux critères RECIST v1.1 est de 27,3 % (IC à 95 % de 22,5 % à 32,5 %) dans le groupe de l'atézolizumab combiné au bévacizumab et de 11,9 % (IC à 95 % de 7,4 % à 18,0 %) dans le groupe du sorafénib. Le TRO-CEI conformément aux critères RECISTm CHC est quant à lui de 33,2 % (IC à 95 % de 28,1 % à 38,6 %) dans le premier groupe et de 13,3 % (IC à 95 % de 8,4 % à 19,6 %) dans le second groupe. Le délai avant la progression d'après l'évaluation du CEI (selon les critères RECIST v1.1) est un autre critère d'évaluation secondaire exploré dans l'étude; les résultats montrent un délai médian avant la progression de [REDACTED] dans le premier groupe et de [REDACTED] dans le second groupe. *(Le rapport d'orientation du PPEA renferme certains renseignements sur l'efficacité que le promoteur 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 30 avril 2021, à moins que le promoteur n'autorise leur diffusion publique avant.)*

Résultats rapportés par les patients : prolongation cliniquement importante du délai avant la détérioration de la QV

La QV est mesurée au moyen du QLQ-C30 de l'EORTC et du questionnaire sur le traitement propre au CHC (EORTC QLQ-HCC18). Les scores d'utilités pour l'état de santé utilisés dans les analyses économiques de la santé proviennent du questionnaire EuroQol à 5 dimensions et à 5 niveaux (EQ-5D-5L). Les patients ont répondu aux questionnaires au premier jour de chaque cycle de traitement, à l'arrêt du traitement, et tous les trois mois pendant un an de suivi posttraitement.

Le délai avant la détérioration dans trois sous-échelles du EORTC QLQ-C30 (c.-à-d. la SSG/QV, les activités physiques et les activités quotidiennes) est un critère d'évaluation secondaire de l'essai. Une diminution de 10 points ou plus du score à partir du début de l'étude est jugée comme une détérioration significative sur le plan clinique, diminution qui devait être maintenue lors de deux évaluations consécutives ou obtenue lors d'une seule évaluation si elle était suivie du décès toutes causes confondues dans un délai de trois semaines. Un délai cliniquement important avant la détérioration pour les trois sous-échelles a été observé chez les patients du groupe de l'atézolizumab combiné au bévacizumab comparativement aux patients traités par le sorafénib. Plus particulièrement, le délai médian avant la détérioration dans le premier groupe est de 11,2 mois contre 3,6 mois pour le second groupe pour la sous-échelle SSG/QV; de 13,1 mois contre 4,9 mois pour la sous-échelle de l'activité physique et de 9,1 mois contre 3,6 mois pour la sous-échelle des activités quotidiennes.

Innocuité : profil de tolérabilité et d'innocuité différent et acceptable

Les EI ont été évalués dans une population soumise à l'évaluation de l'innocuité qui comprend 329 patients prenant l'atézolizumab combiné au bévacizumab et 156 patients prenant le sorafénib. La durée médiane du traitement est de 2,8 mois pour le sorafénib, de 7,4 mois pour l'atézolizumab, et de 6,9 mois pour le bévacizumab. Dans l'ensemble, un nombre semblable de patients dans chaque groupe ont présenté des EI, quelle que soit la cause (tous grades, atézolizumab combiné au bévacizumab : 98,2 %, $n = 323$; sorafénib : 98,7 % $n = 154$). Les EI de grade 3 ou 4 toutes causes confondues sont aussi comparables (atézolizumab combiné au bévacizumab : 56,5 %, $n = 186$; sorafénib : 55,1 % $n = 86$). Une proportion plus élevée de patients traités par l'atézolizumab combiné au bévacizumab (38,0 %, $n = 125$) que de patients traités par le sorafénib (30,8 %, $n = 48$) ont présenté un EI grave, bien qu'aucune cause particulière n'ait été trouvée; la différence dans l'incidence des EI graves signalés est de moins de 2 % entre les groupes. Les EI rapportés sont généralement conformes au profil d'innocuité connu de l'atézolizumab et du bévacizumab. Les EI à médiation immunitaire de l'atézolizumab sont comparables au profil d'innocuité connu, à l'exception des suivants qui sont survenus plus

souvent qu'anticipé : l'hépatite à médiation immunitaire (43,2 %, y compris le diagnostic et les résultats anormaux au test de la fonction hépatique, ou 13,1 % pour le diagnostic seulement), l'hyperthyroïdie à médiation immunitaire (4,6 %) et le diabète à médiation immunitaire (2,4 %). Les EI de grade 3 ou 4 à médiation immunitaire, particulièrement la colite et la néphrite, sont survenus chez moins de 1 % des patients dans chaque groupe de traitement. L'hémorragie digestive haute est survenue chez 7 % des patients traités par l'atézolizumab combiné au bévacizumab et chez 4,5 % des patients traités par le sorafénib.

Une proportion plus élevée de patients traités par le sorafénib que de patients traités par l'atézolizumab combiné au bévacizumab ont présenté un EI associé au traitement quel que soit le grade (94,2 %, n = 147 contre 83,9 %, n = 276) et des EI associés au traitement de grade 3 ou 4 (45,5 %, n = 71 contre 35,6 %, n = 117).

Dans le groupe traité par l'atézolizumab combiné au bévacizumab, les EI associés au traitement de tous grades les plus souvent signalés (10 % ou plus) sont l'hypertension (23,7 %), la protéinurie (18,8 %), la fatigue (15,2 %), l'augmentation du SGOT (14,0 %), le prurit (13,1 %), la réaction liée à la perfusion (10,9 %), la diarrhée (10,3 %), l'augmentation du sérum glutamopyruvique transaminase (10,3 %) et la diminution de l'appétit (10,3 %). Chez les patients traités par le sorafénib, ces EI sont le syndrome d'érythrocytose palmoplantaire (48,1 %), la diarrhée (42,9 %), l'hypertension (19,9 %), la diminution de l'appétit (19,9 %), les éruptions cutanées (16,7 %), la fatigue (15,4 %), l'alopécie (13,5 %), la nausée (12,8 %) et l'asthénie (10,3 %).

Dans le groupe de l'atézolizumab combiné au bévacizumab, des EI ont mené à l'arrêt de l'un des médicaments chez 15,5 % des patients et 7,0 % des patients ont cessé les deux médicaments. Chez les patients traités par le sorafénib, 10,3 % ont arrêté le traitement à l'étude en raison d'un EI. Les décès causés par un EI sont survenus chez 4,6 % (n = 15) des patients traités par l'atézolizumab combiné au bévacizumab et chez 5,8 % (n = 9) des patients traités par le sorafénib.

Limites : essai ouvert avec changement du moment de l'analyse intermédiaire subséquente et finale de la SG

Dans l'ensemble, l'essai IMbrave150 est un ECR bien conçu, quoiqu'il comporte certaines limites qui devraient être prises en compte dans l'interprétation des résultats. Le plan d'analyse intermédiaire et finale prédéterminé en est une. L'analyse finale de la SG devait initialement avoir lieu après 312 décès, nombre non atteint à la date de fin de la collecte des données; cependant, puisque le critère d'évaluation de la SG a été atteint à la première analyse intermédiaire, le promoteur a considéré cette analyse comme définitive. Selon le promoteur, bien que l'étude soit toujours en cours, la seconde analyse intermédiaire de la SG déclenchée par un événement ne sera pas effectuée. Plutôt, une analyse descriptive de la SG déclenchée par la durée est prévue à la date de fin de la collecte des données en août 2020, soit environ 12 mois après la première analyse intermédiaire. Une analyse descriptive finale est aussi envisagée. Puisque la SG médiane n'a pas été atteinte dans le groupe de l'atézolizumab combiné au bévacizumab avec la durée de suivi actuelle (médiane de 8,6 mois; première analyse intermédiaire), on ne connaît pas la différence absolue entre les deux groupes de traitement pour ce critère d'évaluation. L'ampleur du bénéfice au fil du temps devra être confirmée par des données de suivi à plus long terme; ce changement au plan d'analyse prédéterminé contribue à l'incertitude quant au degré d'effet soutenu de l'atézolizumab combiné au bévacizumab.

D'autres limites et sources de biais potentielles influent aussi sur la validité interne ou externe et devraient être prises en compte dans l'interprétation des résultats de l'essai. En raison du devis ouvert de l'étude, les chercheurs et les patients connaissaient la répartition des traitements, ce qui pourrait privilégier le nouveau traitement, bien que la réponse au traitement et la progression de la maladie aient été mesurées par un CEI central et en insu afin de réduire le biais des chercheurs. Cette absence d'insu peut aussi avoir influé sur la déclaration des résultats subjectifs (p. ex. les EI et les résultats rapportés par les patients). Qui plus est, bien que les mesures de la QV liée à la santé soient prédéterminées dans le protocole, les résultats devraient être considérés comme exploratoires puisque l'analyse de la QV liée à la santé n'est pas prise en compte dans l'ajustement pour la multiplicité. En ce qui concerne le sorafénib, les prescripteurs choisissent souvent d'utiliser une dose de départ plus faible de 200 mg deux fois par jour afin d'en améliorer la tolérabilité. Ainsi, le début du traitement à une dose de 400 mg deux fois par jour dans l'essai clinique pourrait avoir contribué à la réduction de la tolérabilité et à l'augmentation des EI par rapport aux attentes habituelles.

Information sur le comparateur : la CTI de l'atézolizumab combiné au bévacizumab par rapport au lenvatinib

L'essai clinique disponible ne montre pas tous les traitements comparateurs pertinents ciblés dans le cadre de cet examen; par conséquent, le promoteur a fourni une CTI des comparateurs pertinents fondée sur une revue systématique des traitements pour le CHC métastatique localement avancé. Trois niveaux de MR ont été entrepris pour deux critères d'évaluation : la SG et la SSP. L'analyse de niveau 1, qui comprend des traitements systémiques considérés comme les traitements de référence du CHC (sorafénib, nivolumab, lenvatinib), est jugée comme la plus pertinente pour cet examen.

Trois essais sont compris dans le réseau de niveau 1, portant sur quatre interventions (l'atézolizumab combiné au bévacizumab, le lenvatinib, le nivolumab, et le sorafénib). Les résultats pour la SG de l'analyse de niveau 1 révèlent que l'atézolizumab combiné au

bévacizumab est privilégié par rapport au sorafénib. Les données sont insuffisantes pour montrer une différence entre l'atézolizumab combiné au bévacizumab et le lenvatinib ou le nivolumab. Les résultats en matière de SSP ne prouvent pas que le traitement combiné diffère des autres traitements. Aucun résultat pour tout autre critère d'évaluation de l'efficacité n'est fourni. Aucun résultat n'est déclaré sur les effets néfastes.

Certaines limites ont été ciblées dans la MR : les analyses sont trop restreintes, faisant en sorte que trop peu d'essais sont inclus dans la MR; l'ensemble de données est relativement éparpillé, menant à de larges intervalles de crédibilité et à une omission potentielle des différences réelles; les critères d'évaluation ne pouvaient pas tous être analysés et il n'y a pas de données sur les effets néfastes; finalement, les analyses de sensibilité n'ont pas toutes pu être effectuées en raison du manque de données. Par conséquent, ces limites doivent être prises en compte au moment de tirer des conclusions fondées sur les résultats de la MR.

Besoin et fardeau de la maladie : mauvais pronostic et besoin de meilleures options de traitement

On estime qu'environ 3 100 nouveaux cas de CHC auront été diagnostiqués au Canada en 2020. De plus, on prévoit que 1 450 personnes décéderont de la maladie au Canada, laquelle a un taux de SG sur cinq ans de 19 %. Le CHC est une maladie difficile à traiter puisqu'elle survient souvent en contexte de cirrhose sous-jacente, laquelle peut mener à une insuffisance hépatique sous-jacente. Le traitement systémique est souvent mal toléré chez les patients présentant une dysfonction hépatique sous-jacente. La démarche thérapeutique et le pronostic des patients atteints d'un CHC dépendent donc de l'étendue de la maladie, de la réserve fonctionnelle hépatique et de l'indice fonctionnel. Conformément à l'algorithme de la BCLC, le pronostic des patients atteints d'un CHC inopérable à un stade avancé est mauvais, lorsque la réserve hépatique est préservée, la SG médiane étant de moins d'un an. Le CHC est considéré comme une tumeur réfractaire à la chimiothérapie.

À l'heure actuelle, le sorafénib est d'usage autorisé et remboursé au Canada comme traitement à action générale de première intention dans le traitement du CHC avancé chez les patients de stade Child-Pugh A. Le lenvatinib est aussi une option de traitement systémique de première intention du CHC avancé chez les patients ayant un stade Child-Pugh A pour la fonction hépatique; il s'est avéré non inférieur au sorafénib quant à la SG. En août 2019, le CEEP a recommandé le remboursement du lenvatinib, lequel est maintenant remboursé dans certaines provinces. Au cours des 15 dernières années, de nombreux essais de phase III portant sur divers agents thérapeutiques (p. ex. le sunitinib, le nivolumab, le brivanib, le linifanib et l'erlotinib) en traitement de première intention du CHC ont été menés, mais aucun ne s'est révélé supérieur au sorafénib.

Commentaires de cliniciens inscrits : options thérapeutiques limitées et besoin à combler

Deux commentaires de cliniciens inscrits ont été fournis au nom de deux cliniciens d'ACO et de huit cliniciens du CGOEN. Dans les deux commentaires, on indique qu'il existe un besoin non comblé de traitements systémiques de première intention plus efficaces puisque le sorafénib et le lenvatinib procurent une amélioration modeste de la survie. Les cliniciens du CGOEN ajoutent que le lenvatinib et le sorafénib pourraient entraîner des effets indésirables associés au traitement et nuire à la QV des patients. Les cliniciens indiquent que dans la pratique clinique actuelle, le lenvatinib peut être préféré chez les patients symptomatiques ou qui présentent une progression rapide de la maladie; cependant, les différents profils d'effets indésirables du lenvatinib et du sorafénib peuvent aussi guider le choix du traitement.

Les cliniciens d'ACO et du CGOEN indiquent que les critères d'inclusion et d'exclusion de l'essai pivot (IMbrave150) s'appliquent généralement à la pratique clinique. Cependant, les cliniciens d'ACO remarquent que les patients de l'essai pivot devaient subir une évaluation des varices par endoscopie digestive haute, ce qui s'avère être une pratique courante, mais non obligatoire en contexte clinique.

Les cliniciens du CGOEN affirment que la majorité des patients atteints d'un CHC avancé et ayant un stade Child-Pugh A pour la cirrhose devraient recevoir l'atézolizumab combiné au bévacizumab en traitement de première intention en l'absence de contre-indications au bévacizumab ou aux anticorps dirigés contre PD-L1, comme dans le cas d'une maladie auto-immune active, d'un accident vasculaire cérébral ou d'un infarctus du myocarde récent, de saignements récents, ou de thrombose artérielle. On mentionne dans les deux commentaires que les patients n'étant pas en mesure de subir un examen endoscopique de dépistage des varices œsophagiennes ou gastriques, les patients ayant des varices œsophagiennes ou gastriques non traitées ou traitées de manière incomplète, et les patients ne répondant pas aux critères de base pour recevoir l'atézolizumab combiné au bévacizumab devraient être traités par le sorafénib ou le lenvatinib. Les cliniciens du CGOEN affirment que l'atézolizumab combiné au bévacizumab répond au besoin d'avoir davantage de traitements de première intention du CHC efficaces et tolérables, et on peut lire dans les deux commentaires que cette combinaison remplacerait les traitements existants (sorafénib et lenvatinib), sauf en cas de contre-indications.

Les cliniciens d'ACO font remarquer que le rôle du sorafénib et du lenvatinib en traitement de deuxième intention est inconnu, et les cliniciens du CGOEN précisent qu'il n'y a pas de données probantes directes à cet égard. Cependant, en l'absence de données probantes directes, les cliniciens du CGOEN recommandent d'administrer le lenvatinib et le sorafénib en deuxième intention si la

maladie progresse durant le traitement de première intention par l'atézolizumab combiné au bévacizumab, et d'administrer le cabozantinib, le régorafénib et le ramucirumab en troisième intention.

Valeurs et attentes des patients

Expérience des patients atteints d'un CHC : mauvais pronostic et options de traitement limitées

Le RCSC et la FCF ont fourni des observations des patients. Le RCSC a recueilli les commentaires de 15 répondants, alors que la FCF a fourni les commentaires de deux répondants (un patient et un aidant) provenant d'un sondage en ligne de 2020, ainsi que de l'information provenant d'un sondage mondial auprès de 256 répondants en 2016. Pour compléter la rétroaction, la FCF a inclus les commentaires de 45 patients canadiens atteints d'un cancer du foie.

Selon la FCF, les patients sont durement touchés mentalement et émotionnellement par le CHC, en plus des symptômes physiques associés. Tous les patients canadiens (n = 8) du sondage mondial de 2016 ont décrit leur expérience par les mots *peur, inquiétude, choc, effrayé et triste*. Selon ce sondage, environ 80 % des répondants ont indiqué que leur QV actuelle est mauvaise. Les patients mentionnent couramment la douleur et la confusion lorsqu'ils parlent de leur expérience du CHC.

La FCF souligne que le CHC est souvent difficile à traiter parce qu'il est habituellement le résultat d'une maladie du foie sous-jacente préexistante et progressive. Selon la rétroaction obtenue, le sorafénib et le lenvatinib entraînent des effets indésirables importants qui réduisent grandement la QV des patients.

Les aidants qui ont fourni des observations au RCSC ont le plus souvent mentionné la fatigue et l'épuisement émotionnel comme étant des enjeux associés aux soins d'une personne atteinte d'un CHC; cependant, l'anxiété ou l'inquiétude, la gestion des médicaments, les heures consacrées aux rendez-vous médicaux, l'incapacité à planifier, la frustration et un sentiment d'impuissance ont aussi été mentionnés.

Valeurs, expérience ou attentes des patients par rapport au traitement : QV améliorée, effets indésirables tolérables

Dans l'ensemble, les patients et les aidants souhaitent avoir accès à de nouveaux traitements contre le CHC inopérable ayant moins d'effets indésirables, améliorant la QV et permettant aux patients d'être suffisamment actifs pour prendre part à des activités sociales et effectuer des tâches quotidiennes de manière autonome. Deux patients ayant émis des commentaires avaient reçu l'atézolizumab combiné au bévacizumab. Les deux patients ont présenté des effets indésirables des médicaments, dont la diarrhée, mais ont indiqué que dans l'ensemble ils étaient tolérables.

Les groupes de patients ont souligné la rareté du CHC et le mauvais pronostic de survie de la maladie, particulièrement aux stades avancés; ainsi, la possibilité d'une nouvelle option de traitement de première intention donne de l'espoir aux patients et à leur famille qui ont autrement très peu d'options. La FCF croit que les patients et leur médecin devraient avoir accès à une grande variété d'options de traitement sans égard à leur situation géographique, leur situation financière, l'état de leur traitement ou la gravité de leur maladie afin de parvenir aux meilleurs résultats possibles.

ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

L'atézolizumab est offert en fioles de 1 200 mg pour perfusion intraveineuse. Le régime posologique recommandé est de 1 200 mg d'atézolizumab en combinaison avec 15 mg/kg de bévacizumab administré par voie intraveineuse toutes les trois semaines jusqu'à la perte du bénéfice clinique ou l'atteinte d'effets toxiques inacceptables. Au prix soumis par le promoteur de 6 776 \$ par fiole, le coût d'acquisition de l'atézolizumab est de 6 776 \$ par cycle de traitement et de 117 773 \$ par année. En combinaison avec le bévacizumab, le coût total du régime est de 11 021 \$ par cycle et de 191 555 \$ par année.

Le promoteur a présenté une analyse coût/utilité fondée sur un modèle de survie partitionné qui compare l'atézolizumab combiné au bévacizumab aux traitements de référence actuels, soit le sorafénib et le lenvatinib, chez les patients atteints d'un CHC inopérable n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur. Le modèle comprend trois états de santé primaires (SSP, progression de la maladie, et décès). Tous les patients entrent dans le modèle à l'état de santé de SSP et y demeurent jusqu'à la progression de la maladie ou au décès. La progression de la maladie désigne les patients en vie, mais dont la maladie progresse selon les critères RECIST v1.1. Les coûts et les AVAQ sont modélisés sur un horizon temporel de 10 ans fondé sur l'état de progression des patients dans la perspective d'un système public de soins de santé. L'efficacité clinique est fondée sur les données de l'essai IMbrave150 pour l'atézolizumab combiné au bévacizumab et le sorafénib en monothérapie. Ces courbes sont extrapolées au moyen d'une analyse de survie paramétrique afin de déterminer la proportion de patients dans chaque état de santé tout au long de l'horizon temporel du modèle. Les RRI du lenvatinib proviennent d'une MR commandée par le promoteur et appliquée aux courbes de la SG

et de la SSP extrapolées pour l'atézolizumab combiné au bévacizumab. Dans le scénario de référence du promoteur, la combinaison de l'atézolizumab et du bévacizumab est associée à un RCED de 328 622 \$ par AVAQ gagnée.

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

- Une incertitude plane quant à l'extrapolation à long terme des données sur la SG et la SSP au-delà de la période de l'essai pour l'atézolizumab combiné au bévacizumab, et des données sur la SG pour le sorafénib. Les courbes extrapolées choisies par le promoteur pour l'atézolizumab combiné au bévacizumab prévoient des gains de survie à long terme très optimistes, bien qu'il n'y ait pas de données cliniques pour étayer la plausibilité de ces prévisions.
- Selon son examen clinique, l'ACMTS conclut que la MR orientant l'efficacité relative de l'atézolizumab combiné au bévacizumab par rapport au lenvatinib fait l'objet de limites et que l'ampleur du bénéfice clinique du traitement combiné est incertaine.
- Une incertitude règne aussi à l'égard des valeurs d'utilité utilisées dans le modèle et à savoir si elles reflètent les principaux changements à la QV des patients. Le promoteur a utilisé des valeurs d'utilité fondées sur l'état de progression des patients, alors que, selon les cliniciens experts de l'ACMTS, la QV des patients risque d'être influencée principalement par la présence ou l'absence de traitement. De plus, le promoteur n'a pas bien décrit les méthodes utilisées pour obtenir les valeurs d'utilité; il a utilisé des valeurs d'utilité propres au traitement alors que les valeurs auraient dû être fondées seulement sur les états de santé. De plus, les valeurs ciblées par le promoteur ne reflètent probablement pas les conséquences des EI aigus associés au traitement.
- La proportion de patients recevant un traitement subséquent n'est pas représentative de la pratique clinique au Canada, car davantage de patients prenant le sorafénib et le lenvatinib ont reçu un traitement subséquent que prévu.
- Le coût total d'acquisition du sorafénib peut avoir été surestimé en raison du choix du promoteur d'extrapoler la durée du traitement par le sorafénib.

L'ACMTS a abordé certaines des limites mentionnées en effectuant les changements suivants aux fins de nouvelles analyses : changer les répartitions paramétriques de la survie pour la SG et la SSP avec l'atézolizumab combiné au bévacizumab et pour la SG avec le sorafénib; appliquer des utilités de l'état de santé fondées sur la prise ou non d'un traitement et appliquer des valeurs d'utilité pour l'atézolizumab combiné au bévacizumab à tous les traitements comparateurs; supposer qu'une proportion égale de patients reçoivent un traitement subséquent, sans égard au traitement de première intention; et choisir une répartition de la survie paramétrique différente pour l'extrapoler à la durée du traitement par le sorafénib. À la lumière de ces révisions, les résultats des nouvelles analyses de l'ACMTS sont conformes aux conclusions générales du scénario de référence du promoteur : l'atézolizumab combiné au bévacizumab n'est pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ par AVAQ. Plus particulièrement, la combinaison de l'atézolizumab et du bévacizumab est associée à un RCED séquentiel de 771 970 \$ par AVAQ gagnée comparativement au sorafénib.

Les résultats sont principalement motivés par le coût du traitement. En réduisant le prix de l'atézolizumab de 99 %, le RCED est de 309 306 \$ par AVAQ; en réduisant le prix de l'atézolizumab de 99 % et du bévacizumab de 71 %, le RCED tombe sous les 50 000 \$ par AVAQ.

Dans l'ensemble, il est fort improbable que la combinaison de l'atézolizumab et du bévacizumab soit considérée comme rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ par AVAQ, même si on réduit considérablement le prix de ces médicaments.

FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : l'analyse d'impact budgétaire soumise pourrait être sous-estimée

L'ACMTS a ciblé les principales limites suivantes dans l'analyse du promoteur : la part de marché du sorafénib est surestimée comparativement au lenvatinib et certains paramètres utilisés pour dériver la taille du marché ne peuvent être validés. L'ACMTS a corrigé les parts du marché du sorafénib et du lenvatinib dans le scénario de référence, ce qui a entraîné un impact budgétaire estimé de 199 200 041 \$ sur trois ans. Une incertitude subsiste quant à la pénétration potentielle du marché de l'atézolizumab combiné au bévacizumab. Si la pénétration du marché est plus importante que prévu, l'impact budgétaire du traitement pourrait être considérablement sous-estimé.

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 ^{re} Jennifer Bell, bioéthicienne	D ^r Christian Kollmannsberger, oncologue
D ^r Kelvin Chan, oncologue	Cameron Lane, patient
D ^r Winson Cheung, oncologue	D ^r Christopher Longo, économiste de la santé
D ^r Michael Crump, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D ^r Avram Denburg, oncologue-pédiatre	D ^{re} Marianne Taylor, oncologue
	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 :

- La D^{re} W. Dominika Wranik, qui n'était pas présente à la réunion.
- La D^{re} Maureen Trudeau, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de présidente du Comité.

Comme la recommandation initiale satisfait les critères de conversion rapide en recommandation finale, il n'y a pas eu de réunion de reconsidération, de délibération ni de vote en vue de la recommandation finale.

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 au bévécizumab dans le traitement du CHC, aucun membre n'a déclaré avoir de conflit réel, probable ou perçu; par conséquent, selon l'application des *Lignes directrices sur les conflits d'intérêts du PPEA*, aucun membre n'a été exclu du vote.

Sources d'information consultées

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

Consultation d'information du domaine public

Pour le PPEA, il est essentiel que les recommandations du CEEP s'appuient sur de l'information pouvant être diffusée publiquement. Toute l'information transmise au CEEP aux fins de délibération est traitée conformément aux lignes directrices de divulgation d'information dans le cadre du PPEA. Le promoteur, principal propriétaire des données, n'a pas consenti à la divulgation de certains renseignements sur l'efficacité; 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

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

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

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

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

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

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

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

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

Caviardage : À la demande du promoteur, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices de divulgation d'information dans le cadre du PPEA.

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

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

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

Question du GCP	Recommandation du CEEP
Traitements financés à l'heure actuelle	
<p>Le traitement de première intention de référence pour les patients atteints d'un CHC inopérable est le sorafénib, qui est remboursé par toutes les autorités de la santé. Le lenvatinib est une autre option que les provinces envisagent de rembourser.</p> <p>L'essai IMbrave150 compare la combinaison de l'atézolizumab et du bévaccizumab au sorafénib.</p> <p>Le GCP souhaite aussi avoir des renseignements comparatifs avec le lenvatinib.</p>	<p>L'essai IMbrave150 compare la combinaison de l'atézolizumab et du bévaccizumab au sorafénib. Le promoteur a commandé une MR afin de dériver l'efficacité comparative de l'atézolizumab combiné au bévaccizumab et du lenvatinib pour ce qui est de la SG et de la SSP. En raison des nombreuses limites de la MR soumise, l'ampleur du bénéfice de l'atézolizumab combiné au bévaccizumab par rapport au lenvatinib est incertaine. Cependant, l'efficacité du lenvatinib est probablement semblable à celle du sorafénib, car l'essai REFLECT montre une amélioration de la SSP et une SG non inférieure.</p>
<p>Les patients suivants seraient-ils admissibles au traitement par l'atézolizumab combiné au bévaccizumab :</p> <ul style="list-style-type: none"> • les patients ayant un indice fonctionnel ECOG ≥ 2? • les patients ayant des métastases au SNC? • les patients ayant un CHC fibrolamellaire, un CHC sarcomatoïde, ou un cholangiocarcinome et un CHC mixte? • les patients ayant un stade Child-Pugh B pour la fonction hépatique? • les patients ayant un CHC de stade intermédiaire qui sont incapables de recevoir une TACE? 	<p>Seuls les patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1 devraient être admissibles au traitement par l'atézolizumab combiné au bévaccizumab puisqu'il n'y a pas de données issues d'essais cliniques qui appuient l'utilisation de ce traitement chez les patients ayant un indice fonctionnel ECOG ≥ 2.</p> <p>Les patients stables ayant des métastases au SNC traitées et ne prenant pas de stéroïdes pourraient être admissibles au traitement.</p> <p>Les patients atteints d'un CHC fibrolamellaire, d'un CHC sarcomatoïde, ou d'un cholangiocarcinome et CHC, mixte ne seraient pas admissibles au traitement.</p> <p>Les patients ayant un stade Child-Pugh B ne seraient pas non plus admissibles au traitement.</p> <p>En ce qui concerne les patients ayant un CHC de stade intermédiaire qui sont incapables de recevoir une TACE, ils seraient admissibles à la combinaison de l'atézolizumab et du bévaccizumab, pourvu qu'ils répondent aux autres critères d'admissibilité (p. ex. stade Child-Pugh A, risque de saignements nul).</p>
<p>Le GCP remarque que l'essai exclut les patients ayant reçu un traitement local dans les 28 jours précédant le début de l'étude et souhaite avoir la confirmation que ces patients (y compris ceux ayant subi une TACE) ne seraient pas admissibles à l'atézolizumab combiné au bévaccizumab.</p>	<p>Les patients ayant reçu un traitement local dans les 28 jours précédant le début de l'étude (y compris ceux ayant subi une TACE) ne sont pas admissibles à l'atézolizumab combiné au bévaccizumab.</p>
Mise en œuvre	
<p>Le GCP souhaite avoir des précisions sur la durée du traitement et sa poursuite « jusqu'à la perte de bénéfice clinique » en obtenant une définition de la progression de la maladie et de la durée du traitement afin d'aider à la rédaction d'une règle d'arrêt pour l'atézolizumab combiné au bévaccizumab.</p>	<p>Les patients devraient poursuivre leur traitement par l'atézolizumab combiné au bévaccizumab conformément au protocole de l'étude IMbrave150, soit jusqu'à l'atteinte d'effets toxiques inacceptables ou la perte du bénéfice clinique. Dans l'essai, la perte du bénéfice clinique a été déterminée par le chercheur après une évaluation des données biochimiques et radiographiques et de l'état clinique (p. ex., détérioration symptomatique telle qu'une douleur causée par la maladie). Les patients qui répondaient aux critères de progression radiographique de la maladie selon les critères RECIST v1.1 pouvaient poursuivre le traitement à l'étude attribué si les exigences suivantes étaient respectées : le chercheur</p>

Question du GCP	Recommandation du CEEP
	détermine que les données disponibles prouvent le bénéfice clinique; l'absence de signes ou symptômes indiquant une progression de la maladie sans équivoque; aucune baisse de l'indice fonctionnel ECOG attribuée à une progression de la maladie; et aucune progression de la tumeur à des sites critiques qui ne peut être traitée par les interventions médicales permises dans le protocole (p. ex. maladie leptoméningée).
Comment doit-on gérer les cas où l'un des médicaments biologiques doit être arrêté (p. ex. si l'atézolizumab doit être arrêté, le bévacizumab devrait-il l'être aussi et vice versa)?	Il serait raisonnable que les patients qui cessent l'atézolizumab ou le bévacizumab en raison d'une intolérance continuent de recevoir l'autre agent en l'absence de progression, si le clinicien détermine qu'il y aurait un bénéfice clinique. La monothérapie par l'agent restant devrait être arrêtée si le patient y devient intolérant ou si la maladie progresse. Cette stratégie était autorisée dans l'essai IMbrave150.
Ordre et priorité des traitements	
<p>Quelle est la place appropriée dans le traitement et le séquençage avec d'autres régimes pour le CHC, en particulier dans les circonstances justifiant l'utilisation privilégiée de l'atézolizumab combiné au bévacizumab ou le sorafénib ou le lenvatinib?</p> <ul style="list-style-type: none"> Le passage de l'atézolizumab combiné au bévacizumab à d'autres médicaments de première intention en raison d'une intolérance. La place dans le traitement par des inhibiteurs de la kinase de première intention actuels (le sorafénib et le lenvatinib) par rapport à l'atézolizumab combiné au bévacizumab, y compris les données probantes concernant leur utilisation après l'échec de l'atézolizumab combiné au bévacizumab. La pertinence du retraitement par l'atézolizumab combiné au bévacizumab si la maladie progresse après l'arrêt du régime thérapeutique. 	<p>Il existe peu de données probantes et des incertitudes quant au séquençage optimal des agents disponibles après un traitement de première intention par l'atézolizumab combiné au bévacizumab. La séquence optimale de traitements est donc inconnue. Par conséquent, le CEEP n'est pas en mesure d'émettre une recommandation fondée sur des données probantes sur la séquence des traitements. Les provinces devront se pencher sur cette question au moment de la mise en œuvre de la recommandation de remboursement de l'atézolizumab combiné au bévacizumab et il serait très utile qu'elles collaborent à l'élaboration d'une approche nationale uniforme de détermination de la séquence optimale.</p> <p>Si un patient est intolérant à l'atézolizumab combiné au bévacizumab, mais que sa maladie n'a pas progressé durant le traitement, il serait raisonnable de passer au lenvatinib.</p> <p>Il existe un besoin limité dans le temps de faire passer les patients qui ont reçu le sorafénib ou le lenvatinib en première intention et qui n'ont pas présenté de progression de la maladie à la combinaison de l'atézolizumab et du bévacizumab.</p> <p>L'essai IMbrave150 ne comporte pas de lignes directrices particulières concernant le retraitement par l'atézolizumab combiné au bévacizumab lors de la progression de la maladie. Le retraitement serait raisonnable si le traitement a été arrêté pour des raisons autres que la progression (p. ex. pause de traitement, intolérance). Le retraitement est une option raisonnable si la progression survient plus de 6 mois après l'arrêt du traitement par l'atézolizumab combiné au bévacizumab.</p>
Test diagnostique compagnon	
Le test de détection de PD-L1 est-il requis?	Le test de PD-L1 n'était pas requis pour participer à l'étude. Il n'existe actuellement pas de biomarqueurs pour repérer les patients les plus susceptibles de bénéficier de l'atézolizumab combiné au bévacizumab.

CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS; CHC = carcinome hépatocellulaire; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; GCP = Groupe consultatif provincial; GOC = Groupe d'orientation clinique; MR = méta-analyse en réseau; SNC = système nerveux central; TACE = chimioembolisation transartérielle.