

COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)

Recommandation finale au sujet du panitumumab (Vectibix) dans le traitement du cancer colorectal gauche métastatique

Médicament	Panitumumab (Vectibix)
Critère de remboursement demandé	En association avec la chimiothérapie dans le traitement de première intention du cancer colorectal gauche métastatique exprimant le gène RAS non muté (type sauvage)
Demandeur	Amgen Canada
Fabricant	Amgen Canada
Date de l'avis de conformité	31 août 2015
Date de présentation de la demande	8 septembre 2017
Parution de la recommandation initiale	1 ^{er} février 2018
Parution de la recommandation finale	29 mars 2018

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'ACMITS, chargé d'évaluer les médicaments anticancéreux et de formuler des recommandations afin d'éclairer la prise de décisions sur le remboursement de ces médicaments. Le PPEA uniformise et clarifie l'évaluation des anticancéreux en examinant les preuves cliniques, la rentabilité et le point de vue des patients.

Recommandation finale du CEEP

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

Cout du médicament	
Cout approximatif du médicament par patient, par mois (28 jours) : Prix suggéré de 641,92 \$ par flacon de 100 mg Note : Le calcul des couts est fondé sur un poids moyen de 70 kg et une surface corporelle de 1,7 m ² .	Cout du panitumumab : 5 391,29 \$ par traitement de 28 jours

Recommandation du CEEP	<p>Le CEEP ne recommande pas le remboursement du panitumumab comme traitement de première intention en association avec la chimiothérapie chez les patients atteints du cancer colorectal métastatique (CCRm) dont les tumeurs primitives sont du côté gauche et expriment le gène RAS non muté (de type sauvage) et qui seraient par ailleurs admissibles au traitement par le bévacizumab.</p> <p>Le Comité formule cette recommandation puisqu'il n'a pas été en mesure de constater un bénéfice clinique net du panitumumab en association avec le régime FOLFOX comparativement au bévacizumab en association avec le régime FOLFOX chez ce sous-groupe de patients atteints du CCRm dont les tumeurs primitives sont du côté gauche et exprime le gène RAS non muté. Une incertitude considérable subsiste concernant les résultats sur la survie sans progression et la survie globale de l'analyse du sous-groupe de patients présentant des tumeurs du côté gauche, et le panitumumab est associé à des effets toxiques gérables, mais non négligeables. Le CEEP conclut que le panitumumab en association avec le régime FOLFOX concorde partiellement avec les valeurs des patients, car il représente une autre option de traitement ciblé, mais il entraîne des effets secondaires gérables, mais considérables et son effet clinique est incertain.</p> <p>Le Comité remarque qu'au prix suggéré, le panitumumab associé au protocole FOLFOX, comparativement aux traitements disponibles, ne peut être considéré comme étant rentable chez cette population. Il souligne également que l'incidence budgétaire potentielle du panitumumab associé au protocole FOLFOX est probablement sous-estimée et pourrait être considérable.</p> <p><u>Veuillez prendre note que cette recommandation ne remplace pas la recommandation finale au sujet du panitumumab (Vectibix) dans le traitement du CCRm, publiée le 3 décembre 2015 (en anglais seulement).</u></p>
Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes	<p>Il n'y a pas d'autres étapes.</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 colorectal métastatique (CCRm) est la seconde cause de décès par cancer au Canada et est généralement considéré comme incurable. Environ 70 % des CCRm sont d'abord des tumeurs primitives du côté gauche qui apparaissent en distal de l'angle splénique du côlon. En ce qui concerne le CCRm, peu importe le traitement, les tumeurs primitives du côté droit ont un pronostic moins bon que les tumeurs du côté gauche. Les mutations du gène BRAF, qui sont un facteur pronostique négatif connu, sont également plus courantes dans les tumeurs primitives du côté droit que dans celles du côté gauche. Le bévaccizumab, médicament antiangiogénique, associé à une polychimiothérapie composée d'oxaliplatine ou d'irinotécan (schéma FOLFOX ou schéma FOLFIRI), est le traitement de première intention habituel dans la prise en charge du CCRm exprimant le gène RAS non muté au Canada. Alors que la majorité des patients peuvent tolérer le bévaccizumab, un petit sous-groupe de patients (environ 10 %) présente des contre-indications à l'égard du bévaccizumab, par exemple un saignement actif. Ces patients reçoivent présentement le régime FOLFOX, FOLFIRI ou la capécitabine; le CEEP a recommandé le remboursement du panitumumab associé au protocole FOLFOX pour les patients présentant une intolérance ou des contre-indications au bévaccizumab. Le panitumumab prescrit aux patients non admissibles au bévaccizumab est remboursé dans certaines provinces, alors que la décision relative au remboursement est toujours en attente dans d'autres provinces. Le CEEP prend acte du besoin permanent en nouveaux traitements efficaces qui améliorent la survie et la qualité de vie et qui ont des profils de toxicité plus favorables pour les patients atteints du CCRm.

Cependant, le Comité conclut que l'offre de bévaccizumab en traitement de première intention (dans toutes les provinces) et de deuxième intention (dans certaines provinces), du panitumumab en traitement de première intention pour les patients qui présentent une contre-indication ou une intolérance au bévaccizumab (dans certaines provinces), et du panitumumab en traitement de troisième intention (dans toutes les provinces), laisse croire qu'il n'y a pas de besoin non comblé pour le panitumumab en traitement de première intention dans ce sous-groupe de patients atteints du CCRm dont les tumeurs primitives sont du côté gauche et expriment le gène RAS non muté. Cependant le CEEP convient qu'il y a encore un besoin en matière d'options de traitement, notamment de traitements ciblés pour le sous-groupe de patients atteints du CCRm avec tumeurs primitives du côté gauche exprimant le gène RAS non muté.

Le CEEP a délibéré sur les résultats des analyses rétrospectives de deux essais contrôlés randomisés (PRIME et PEAK) inclus dans la revue systématique du PPEA ainsi que sur l'information contextuelle au sujet de l'effet pronostique et prédictif du siège tumoral chez les patients atteints du CCRm exprimant le gène RAS non muté et recevant des traitements ciblant les récepteurs du facteur de croissance épidermique ou les récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire. L'une des analyses rétrospectives (Boeckx et coll.) donne à penser que le panitumumab associé au FOLFOX comparativement au FOLFOX seul améliore la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) des patients dont les tumeurs sont du côté gauche. Cependant, la comparaison des patients ayant des tumeurs du côté gauche et traités par l'association panitumumab et FOLFOX avec ceux traités par bévaccizumab et FOLFOX ne révèle pas de différences significatives de la SSP et de la SG. Le CEEP a examiné l'évaluation critique de l'analyse rétrospective (Boeckx et coll.) par l'équipe des méthodes du PPEA, qui met en lumière les limites suivantes :

- Selon une analyse des interactions, il n'y a pas de différence statistique quant à l'effet du panitumumab sur la SSP et la SG des patients ayant des tumeurs du côté droit ou gauche; cela laisse croire qu'il n'y a pas de réponse différentielle au panitumumab en fonction du siège tumoral.
- Les analyses n'étaient pas prévues au protocole, elles sont descriptives et rétrospectives, alors que les sous-groupes formés selon le siège tumoral n'étaient pas déterminés à l'avance dans les protocoles des essais PRIME et PEAK.
- Il n'y a pas eu d'ajustement statistique des tests multiples, ce qui augmente le risque d'erreur de type I (c.-à-d. déclarer un effet du traitement alors qu'il n'y a pas de différence réelle).
- Les analyses des sous-groupes sont souvent exploratoires et visent à générer des hypothèses, ce qui ne permet pas de tirer des conclusions fermes sur les effets du traitement.
- L'effet du panitumumab selon le siège tumoral n'est pas uniforme dans les essais PRIME et PEAK, et les essais n'ont pas rapporté de résultats uniformes chez les patients ayant des tumeurs du côté gauche comparativement à ceux ayant des tumeurs du côté droit.

Le CEEP partage l'avis de l'équipe des méthodes du PPEA et du Groupe d'orientation clinique selon lequel, en fonction de critères largement utilisés (Oxman et Guyatt) pour évaluer la crédibilité d'une analyse de sous-groupes, une incertitude persiste quant à savoir s'il y a une réponse différentielle au panitumumab chez les patients présentant des tumeurs du côté gauche exprimant le gène RAS non muté comparativement aux patients dont les tumeurs sont du côté droit. Il prend acte également de l'information contextuelle (Arnold et coll. et Holch et coll.) sur l'effet pronostique et prédictif du siège tumoral qui donne à penser que le siège tumoral peut être un facteur pronostique. Or, une incertitude persiste quant à l'effet prédictif du siège tumoral sur la SG et la SSP. Après avoir réexaminé la recommandation initiale, le CEEP réitère que l'analyse montre que le siège tumoral peut être un facteur pronostique, mais qu'une incertitude persiste quant à son effet prédictif. Un facteur pronostique fournit de l'information sur l'évolution de l'état de santé des patients, peu importe le traitement, alors qu'un facteur prédictif fournit de l'information sur les résultats d'un traitement particulier. Le CEEP note en outre que même si la métaanalyse soumise est bien conçue et de grande qualité, elle se fonde sur des données limitées provenant de l'analyse des sous-groupes (Boeckx et coll.) qui évalue l'efficacité comparative du panitumumab associé à la chimiothérapie chez des patients ayant des tumeurs du côté gauche et du côté droit. Par conséquent, le CEEP est préoccupé par les données limitées de l'analyse des sous-groupes qui ont été intégrées à la métaanalyse.

De plus, le CEEP a remarqué que le panitumumab et le bévaccizumab ont des profils de toxicité différents. Quel que soit le siège tumoral, les patients traités par le panitumumab associé au FOLFOX présentent davantage d'événements indésirables comme les éruptions cutanées, la diarrhée ou l'hypomagnésémie. Des toxicités importantes, comme des éruptions cutanées, peuvent nuire à la qualité de la vie (QdV) quotidienne, mais l'étude PEAK ne dit rien de la QdV. Dans l'étude PRIME, la QdV est similaire dans les groupes de traitement, peu importe le siège tumoral. Au réexamen de la recommandation initiale, le CEEP a pris bonne note des commentaires des cliniciens inscrits selon lesquels le panitumumab peut entraîner des effets néfastes chez les patients ayant des tumeurs du côté droit. Le CEEP réitère que l'examen actuel est axé sur le panitumumab associé à la chimiothérapie dans le traitement de première intention des patients atteints du CCRm dont les tumeurs primitives sont du côté gauche et expriment le gène RAS non muté. Il partage l'avis de l'équipe des méthodes du PPEA selon lequel même s'il semble y avoir des différences sur le plan de la toxicité entre les sièges tumoraux et les groupes de traitement, ces résultats doivent être interprétés avec prudence en raison de la petite taille de l'échantillon et du nombre d'événements indésirables observés chez les patients ayant des tumeurs du côté droit.

Selon l'ensemble des données probantes, le CEEP ne peut pas conclure que le panitumumab associé au FOLFOX procure un bénéfice clinique net comparativement au bévaccizumab associé au FOLFOX. Il convient que jusqu'à ce que des données plus robustes soient disponibles, l'effet thérapeutique du panitumumab chez le sous-groupe de patients atteints du CCRm dont les tumeurs sont du côté gauche et expriment le gène RAS non muté demeure incertain. Il précise que des données probantes additionnelles plus impartiales seraient utiles et qu'un échantillon plus grand augmenterait la capacité de déceler une différence de l'effet thérapeutique du panitumumab chez les patients atteints du CCRm dont les tumeurs sont du côté gauche et expriment le gène RAS non muté. Au réexamen de la recommandation initiale, le CEEP souligne les commentaires du demandeur et des cliniciens inscrits selon lesquels aucun ECR de plus grande ampleur évaluant le traitement anti-récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) des tumeurs du côté gauche n'est attendu ou prévu. Il réitère que bien qu'un ECR serait préférable en raison du risque plus faible de biais (s'il est exécuté dans les règles de l'art), d'autres études prospectives dont la taille de l'échantillon est suffisante pourraient être acceptables. Il prend également note des commentaires du demandeur selon lesquels il est important de tenir compte de l'uniformité des résultats des traitements anti-EGFR en tant qu'effet de classe (p. ex. panitumumab, cétuximab) pour les tumeurs du côté gauche dans plusieurs études cliniques, métaanalyses et lignes directrices. Le CEEP rappelle que l'examen actuel concerne le panitumumab associé à la chimiothérapie dans le traitement de première intention des patients atteints du CCRm dont les tumeurs primitives sont du côté gauche et expriment le gène RAS non muté. Par conséquent, l'ensemble des données probantes sur le panitumumab, et non pas sur l'effet de la classe des anti-EGFR (qui inclut le panitumumab), ont été évaluées. Le CEEP est d'accord avec l'équipe des méthodes du PPEA sur le fait que bien que plusieurs études et analyses ont été menées en appui au panitumumab pour les tumeurs du côté gauche, toutes utilisent les mêmes sources de données d'essais pour le panitumumab (c.-à-d. PEAK et PRIME). Par conséquent, les analyses additionnelles ne constituent pas de nouvelles données d'essais pour le panitumumab, mais plutôt d'autres analyses des mêmes données.

Le CEEP a délibéré sur la rétroaction du groupe de patients, qui a indiqué que l'accès aux traitements est important pour aider les patients à maîtriser leur CCRm sur le plan de la SG, de la SSP et de la QdV. Les patients qui ont été traités par le panitumumab font état d'effets toxiques, notamment d'éruptions cutanées, de neuropathie, de nausées, de fatigue, de perte de cheveux, d'ulcères buccaux et d'essoufflement. Le CEEP a discuté des commentaires au sujet de la toxicité cutanée, comme les éruptions cutanées, qui peut avoir un impact important sur la vie quotidienne; cependant, les patients qui ont émis ces commentaires ont mentionné que des médicaments ont permis de gérer la toxicité cutanée et que le panitumumab permettait de maîtriser la maladie. Au réexamen de la recommandation initiale, le CEEP réitère que le groupe de patients a indiqué que le panitumumab procure une régression importante

de la maladie, la possibilité d'envisager des options chirurgicales et la disparition des signes de la maladie. Le Comité remarque qu'on ne sait pas si les patients ayant été traités par le panitumumab présentaient des tumeurs du côté gauche ou droit. Au réexamen de la recommandation initiale, le CEEP a pris note de la rétroaction du groupe de patients qui indique que tous les patients ayant été traités par le panitumumab présentaient des tumeurs du côté gauche. Le CEEP est d'accord avec les patients que l'analyse préalable du gène RAS serait nécessaire si le panitumumab devait être remboursé dans le cadre de ce traitement. Il est préoccupé par le délai d'obtention des résultats de l'analyse du gène RAS afin d'orienter les décisions de traitement. Il n'a pas été en mesure de conclure que le panitumumab associé au FOLFOX procure un bénéfice clinique net comparativement au traitement de référence par le bévacizumab associé au FOLFOX, puisqu'une incertitude persiste quant aux résultats sur l'efficacité provenant de l'analyse du sous-groupe de patients présentant des tumeurs du côté gauche, que le traitement entraîne une toxicité cutanée gérable, mais non négligeable, et en l'absence de données sur la QdV dans l'étude PEAK. Le Comité conclut que l'association panitumumab et FOLFOX concorde seulement partiellement avec les valeurs des patients, car elle constitue une autre option de traitement ciblé, mais une qui a des effets secondaires gérables, mais non négligeables et dont l'effet clinique est incertain. Après avoir réexaminé la recommandation initiale, le CEEP réitère qu'il est nécessaire d'avoir un choix d'options de traitement pour cette population de patients. Cependant, selon les données probantes actuellement disponibles, il n'est toujours pas en mesure de conclure que le panitumumab associé au FOLFOX procure un bénéfice clinique net comparativement au traitement de référence par le bévacizumab associé au FOLFOX étant donné l'incertitude des résultats sur l'efficacité provenant de l'analyse du sous-groupe de patients présentant des tumeurs du côté gauche, les toxicités cutanées gérables, mais non négligeables, et l'absence de données sur la QdV.

Le CEEP remarque que les cliniciens inscrits ont déclaré que les options actuellement financées par les provinces sont le bévacizumab associé au FOLFOX ou au FOLFIRI, le FOLFOX seul, le FOLFIRI seul et la capécitabine. Il convient que ces options de traitement sont couramment utilisées en traitement de première intention. Il note que les cliniciens ont indiqué que le panitumumab apporte une amélioration comparativement au traitement de première intention actuel du CCRm et procure une survie améliorée au sous-groupe de patients atteints du CCRm du côté gauche. Cependant, le Comité a également discuté des limites méthodologiques des analyses rétrospectives soulignées par l'équipe des méthodes du PPEA. Les cliniciens ayant fourni des commentaires ont mentionné que comparativement au bévacizumab associé à la chimiothérapie, les événements indésirables du panitumumab associé à la chimiothérapie incluent la toxicité cutanée, la diarrhée, des anomalies électrolytiques comme l'hypomagnésémie, et la fatigue. Dans l'ensemble, le CEEP considère que les données probantes sur l'efficacité du panitumumab associé au FOLFOX comparativement aux traitements disponibles pour les patients atteints du CCRm dont les tumeurs sont du côté gauche et expriment le gène RAS non muté sont insuffisantes.

Au réexamen de la recommandation initiale, le CEEP prend en considération la rétroaction des cliniciens inscrits, du groupe de patients et du demandeur selon laquelle la recommandation n'est pas conforme à l'énoncé consensuel récemment publié dans *Current Oncology* sur l'effet prédictif du siège de la tumeur primitive dans le traitement du CCRm. Il précise, tout en respectant les efforts et les opinions des leaders d'opinion clés au Canada, que le PPEA est un organisme d'évaluation des technologies de la santé qui examine l'efficacité comparative de différentes stratégies de traitement en fonction de multiples dimensions, tout en cherchant à établir un équilibre entre les valeurs, les besoins, les préférences et les perspectives des patients et ceux de la société. Les décisions du Comité doivent être équitables, transparentes, opportunes et responsables envers les patients, les bailleurs de fonds des soins de santé et le public, et ce, pour faire en sorte que des options de traitement efficaces soient prises en considération en vue d'un financement public. En fonction de l'ensemble des données probantes actuellement disponibles, incluant les limites méthodologiques des analyses du sous-groupe de patients présentant des tumeurs du côté gauche mises en lumière par l'équipe des méthodes du PPEA, le CEEP conclut que son manque de confiance envers les estimations de l'effet demeure inchangé depuis la recommandation initiale.

Le CEEP a discuté de la rentabilité du panitumumab en fonction des modèles soumis. Il note que, selon les estimations de la rentabilité du demandeur, le panitumumab ne peut pas être considéré comme étant rentable comparativement au : 1) FOLFOX seul pour les patients qui ne reçoivent pas de bévacizumab en première intention; 2) bévacizumab associé au FOLFOX pour les patients qui reçoivent le bévacizumab en première intention. Étant donné que le CEEP n'est pas certain de l'efficacité clinique du panitumumab dans ce contexte, il appuie la nouvelle analyse du Groupe d'orientation économique (GOE) qui porte sur différentes sources de rapport des risques instantanés de la SSP.

Le CEEP note également que ce ne sont pas toutes les provinces qui financent le bévacizumab en traitement de deuxième intention. Selon la séquence choisie dans la stratégie thérapeutique, l'on observe une grande variation de l'ampleur du rapport cout/efficacité différentiel (RCED) et en conséquence des conclusions quant aux résultats sur la rentabilité. Plus particulièrement, en ce qui concerne la stratégie de traitement par le panitumumab pour les patients qui reçoivent le bévacizumab en première intention, le retrait du bévacizumab en deuxième intention (et l'utilisation du FOLFIRI seul) la rend à la fois moins efficace et plus coûteuse. Le CEEP note que l'efficacité du panitumumab est

largement fonction de l'utilisation du bévacizumab en deuxième intention, ce qui augmente l'incertitude des résultats sur la rentabilité. Dans l'ensemble, le CEEP conclut que, au prix suggéré, le panitumumab associé au FOLFOX ne peut pas être considéré comme étant rentable comparativement au FOLFOX seul ou au bévacizumab associé au FOLFOX.

Le CEEP a examiné la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement du panitumumab. Comme il est indiqué dans les commentaires du Groupe consultatif provincial (GCP), le bévacizumab est remboursé, en association avec le régime FOLFOX ou FOLFIRI, dans le traitement de première intention du CCRm. Dans certaines provinces, le bévacizumab est remboursé en traitement de deuxième intention, en association avec le FOLFOX ou le FOLFIRI, pour les patients qui n'ont pas reçu le bévacizumab en première intention. Le CEEP convient que, si le panitumumab était offert en traitement de première intention pour les patients atteints du CCRm du côté gauche, le nombre d'analyses du gène RAS nécessaires en première intention serait plus important, étant donné qu'elle ne serait pas réservée aux patients admissibles au traitement de troisième intention par le panitumumab. Au réexamen de la recommandation initiale, le CEEP a pris bonne note des commentaires des cliniciens inscrits et du groupe de patients, selon lesquels il faut tenir compte de la nécessité de l'analyse du gène RAS avant de prescrire le panitumumab dans la décision de remboursement. Le CEEP tient compte du fait que la faisabilité de l'adoption est l'un des quatre éléments de son cadre de délibération, tout comme le bénéfice clinique, les valeurs propres aux patients et la rentabilité. Il rappelle que l'analyse du gène RAS ne fait pas partie des soins usuels du traitement de première intention du CCRm et qu'elle serait requise avant d'entamer un traitement par le panitumumab. Il ajoute que la disponibilité en temps opportun de l'analyse du gène RAS serait un facteur de faisabilité important pour la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement du panitumumab. Il note dans l'analyse d'impact budgétaire que lorsque la durée du traitement par le panitumumab a été augmentée pour se conformer au modèle économique soumis, l'incidence budgétaire n'était plus économique et représentait un coût différentiel. Le CEEP a également des préoccupations quant au fait que les patients des provinces où le bévacizumab est seulement disponible en première intention perdraient leur accès global au bévacizumab dans leur stratégie de traitement du CCRm en échange d'un accès au panitumumab en première intention plutôt qu'en troisième intention. Après avoir réexaminé la recommandation initiale, le CEEP prend acte que le Groupe d'orientation clinique du PPEA est d'accord avec la rétroaction des cliniciens inscrits selon laquelle les répercussions en aval du bévacizumab en deuxième intention sont un élément important à considérer, mais que le financement du bévacizumab est hors de propos dans le présent examen et devrait faire l'objet d'une demande distincte au PPEA.

LES PREUVES EN BREF

Les délibérations du Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) ont porté sur :

- La revue systématique du PPEA
- D'autre documentation du *Rapport d'orientation clinique* précisant le contexte clinique
- L'évaluation du modèle économique et de l'analyse d'impact budgétaire soumis par le fabricant
- Les recommandations du Groupe d'orientation clinique et du Groupe d'orientation économique du PPEA
- La rétroaction d'un groupe de défense des intérêts des patients, Cancer Colorectal Canada
- Les commentaires de cliniciens inscrits
- Les renseignements fournis par le Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA

Des commentaires sur la recommandation initiale du CEEP ont également été émis par :

- Un groupe de défense des intérêts des patients, Cancer Colorectal Canada
- Des cliniciens inscrits
- Le GCP
- Le demandeur, Amgen Canada.

La recommandation initiale du CEEP préconisait de ne pas rembourser le panitumumab en association à la chimiothérapie dans le traitement de première intention des patients atteints du CCRm dont les tumeurs primitives sont du côté gauche et expriment le gène RAS non muté (de type sauvage). Selon la rétroaction obtenue au sujet de cette recommandation, le GCP appuie cette recommandation. Le groupe de défense des intérêts des patients, les cliniciens inscrits et le demandeur sont en désaccord avec la recommandation initiale.

Bénéfice clinique global

Portée de la revue systématique du PPEA

La revue vise à évaluer l'innocuité et l'efficacité du panitumumab en association avec la chimiothérapie par rapport à un comparateur pertinent dans le traitement de première intention du cancer colorectal métastatique (CCRm) chez les patients dont les tumeurs primitives sont du côté gauche et expriment le gène RAS non muté.

Études retenues : deux analyses rétrospectives de deux ECR (PRIME et PEAK)

La revue systématique du PPEA porte sur deux analyses rétrospectives des données de deux essais contrôlés randomisés et ouverts (PEAK et PRIME), qui évaluent l'efficacité et l'innocuité du panitumumab associé au FOLFOX par rapport au bévacizumab associé au FOLFOX (PEAK) ou au FOLFOX seul (PRIME). Le panitumumab est administré à une dose de 6 mg/kg une fois toutes les deux semaines jusqu'à la progression de la maladie. Le Groupe d'orientation clinique du PPEA note que FOLFOX6 (PEAK) et FOLFOX4 (PRIME) sont des régimes habituels utilisés dans le traitement de première intention du CCRm.

L'analyse non prévue, rétrospective et descriptive de Beckx et coll. porte sur l'association entre le siège tumoral et l'efficacité du panitumumab chez les patients atteints du CCRm exprimant le gène RAS non muté et inscrits aux essais PRIME et PEAK. Les patients étaient considérés comme porteurs du gène RAS non muté s'ils ne présentaient pas de mutation dans les exons 2, 3 et 4 des gènes KRAS et NRAS. Les patients étaient seulement inclus s'il y avait des données sur l'emplacement de la tumeur primitive. Les tumeurs étaient classées comme étant situées à droite si elles se trouvaient entre le cæcum et le côlon transverse alors qu'elles étaient classées à gauche si elles se trouvaient entre l'angle splénique et le rectum.

L'autre analyse rétrospective a été menée par Geissler et coll. et présentée sous forme de résumé seulement. Cette analyse porte sur l'effet du siège tumoral sur l'efficacité du panitumumab et utilise les données des essais PRIME et PEAK. De façon similaire à Boeckx et coll., les patients étaient considérés comme étant porteurs du gène RAS non muté s'ils ne présentaient pas de mutation dans les exons 2, 3 et 4 des gènes KRAS et NRAS. La manière dont les sièges tumoraux étaient classés n'est pas indiquée.

Population étudiée : gène RAS non muté, tumeurs du côté gauche pour la majorité des patients

Les patients ont été inscrits aux essais PEAK et PRIME en fonction du statut KRAS (exon 2) de la tumeur; par la suite, une analyse approfondie du gène RAS a été menée pour repérer d'autres mutations RAS outre celles de l'exon 2 (KRAS dans les exons 3 et 4; NRAS dans les exons 2, 3 et 4). Dans l'essai PRIME, 1 183 patients ont été répartis de manière aléatoire pour recevoir le panitumumab associé au FOLFOX4 ou le FOLFOX4 seul. Parmi ces patients, 512 ont été rétrospectivement identifiés comme étant porteurs du gène RAS non muté (panitumumab + FOLFOX4, n = 259; FOLFOX4, n = 253). Dans l'essai PEAK, 170 patients présentant le gène RAS non muté ont été répartis de manière aléatoire pour recevoir l'association panitumumab et mFOLFOX6 (n = 88) ou bévacizumab et mFOLFOX6 (n = 82).

L'analyse rétrospective de Boeckx et coll. porte sur les patients porteurs du gène RAS non muté des essais PRIME (n = 505) et PEAK (n = 170). Le siège tumoral a été déterminé chez 83 % des patients des essais PRIME (n = 416/505) et PEAK (n = 143/170). La majorité des patients des deux essais présentent des tumeurs du côté gauche, soit 79 % des patients de PRIME et 75 % des patients de PEAK. Les caractéristiques des patients semblent similaires, peu importe le siège tumoral et le groupe de traitement. Cependant, elles sont difficiles à évaluer étant donné la petite taille de l'échantillon. Le statut de porteur du gène BRAF non muté est globalement plus fréquent chez les patients présentant des tumeurs du côté gauche des essais PRIME et PEAK que chez les patients présentant des tumeurs du côté droit, peu importe le groupe de traitement (fourchette de 92,3 % à 98,1 % des tumeurs du côté gauche par rapport à 59,1 % à 92,9 % des tumeurs du côté droit). Les sites des métastases variaient également selon le siège tumoral et le groupe de traitement, mais aucune tendance systématique n'a été observée parmi les groupes de traitement et les essais.

Dans l'analyse de Geissler et coll., le siège tumoral a pu être déterminé chez 559 patients des essais PRIME et PEAK. Dans cette analyse, 78 % des patients ont des tumeurs du côté gauche (n = 435). On a observé que les patients présentant des tumeurs du côté gauche sont plus susceptibles d'être porteurs du gène BRAF non muté (94 %) que ceux qui présentent des tumeurs du côté droit (68 %).

Principaux résultats quant à l'efficacité : le bénéfice clinique du panitumumab associé au FOLFOX est incertain

Les principaux résultats en matière d'efficacité sur lesquels s'est penché le CEEP sont la survie sans progression (SSP), le principal critère d'évaluation des essais PEAK et PRIME, et la survie globale (SG). Ces résultats ont été évalués dans l'analyse rétrospective de Boeckx et coll.

Selon l'essai PRIME, les patients présentant des tumeurs du côté gauche qui ont été traités par le panitumumab associé au FOLFOX ont une SSP médiane plus longue que ceux traités par le FOLFOX seul (12,9 mois par rapport à 9,2 mois, rapport des risques instantanés [RRI] = 0,72; intervalle de confiance [IC] à 95 %, 0,57 à 0,90; p = 0,0048). Il n'y a pas de différence de la SSP entre les patients présentant des tumeurs du côté droit traités par le panitumumab associé au FOLFOX et ceux traités par le FOLFOX seul. Selon l'essai PEAK, il n'y a pas de différence thérapeutique

significative de la SSP entre l'association panitumumab et FOLFOX, et l'association bévacizumab et FOLFOX. La SSP est similaire chez les patients présentant des tumeurs du côté droit et traités par l'association panitumumab et FOLFOX ou bévacizumab et FOLFOX.

Selon l'essai PRIME, les patients présentant des tumeurs du côté gauche et traités par le panitumumab associé au FOLFOX ont une SG médiane plus longue que ceux traités par le FOLFOX seul (30,3 mois par rapport à 23,6 mois, RRI = 0,73; IC à 95 %, 0,57 à 0,93; $p = 0,0112$). Il n'y a pas de différence de la SG entre les patients présentant des tumeurs du côté droit et traités par le panitumumab associé au FOLFOX et ceux traités par le FOLFOX seul. Selon l'essai PEAK, les patients présentant des tumeurs du côté gauche et traités par le panitumumab associé au FOLFOX ont une SG similaire à ceux traités par le bévacizumab associé au FOLFOX. La SG est similaire chez les patients présentant des tumeurs du côté droit traités par l'association panitumumab et FOLFOX ou l'association bévacizumab et FOLFOX.

Par rapport à la plus grande population porteuse du gène RAS non muté étudiée dans un examen antérieur du PPEA sur le panitumumab en traitement de première intention du CCRm, ces résultats diffèrent : il n'y a pas eu d'amélioration significative de la SSP et de la SG chez les patients présentant des tumeurs du côté gauche traités par l'association panitumumab et FOLFOX par rapport à ceux traités par bévacizumab et FOLFOX. Étant donné la divergence des résultats, le CEEP conclut que le bénéfice clinique du panitumumab par rapport au bévacizumab demeure incertain.

Résultats rapportés par les patients : pas de détérioration de la qualité de vie générale

Les résultats sur la qualité de vie (QdV) n'ont pas été recueillis dans l'essai PEAK, contrairement à l'essai PRIME. Dans l'essai PRIME, la QdV a été mesurée au moyen de l'indice de l'état de santé (IES) et de l'échelle visuelle analogique (EVA) du questionnaire EuroQol 5-Dimensions (EQ-5D). Les résultats donnent à penser que la QdV globale n'est pas significativement différente sur le plan statistique ou clinique entre le panitumumab associé au FOLFOX et le FOLFOX seul. Des résultats similaires ont été observés lorsque les patients atteints du CCRm exprimant le gène RAS non muté ont été stratifiés par siège tumoral; il n'y avait pas de différence significative sur le plan statistique de la variation du score initial pour l'IES EQ-5D et l'EVA EQ-5D entre le panitumumab associé au FOLFOX et le FOLFOX seul chez les patients présentant des tumeurs du côté droit ou gauche.

Limites : incertitude quant à l'effet du panitumumab dans le traitement des tumeurs du côté gauche

Boeckx et coll. et Geissler et coll. ont mené des analyses non prévues initialement, rétrospectives et descriptives. L'équipe des méthodes du PPEA a mentionné que ces analyses ultérieures doivent être interprétées avec prudence puisqu'elles sont davantage sujettes à la multiplicité (c.-à-d. tests multiples), ce qui augmente le risque d'erreur de type I (c.-à-d. déclarer un effet du traitement alors qu'il n'y a pas de différence réelle). De plus, les sous-groupes sont souvent de nature exploratoire et visent à générer des hypothèses.

Selon les données de l'essai PRIME, on a observé une amélioration de la SG chez les patients présentant des tumeurs du côté gauche et traités par le panitumumab comparativement à ceux présentant des tumeurs du côté droit; ces résultats n'ont pas été reproduits dans l'essai PEAK. Une analyse des interactions visant à déterminer si l'effet thérapeutique du panitumumab sur la SSP diffère selon que les tumeurs sont du côté droit ou du côté gauche a une valeur p respective de 0,9637 et de 0,2398 dans les essais PRIME et PEAK, ce qui indique que l'effet du panitumumab sur la SSP ne diffère pas selon le siège tumoral. Une analyse des interactions visant à déterminer si l'effet du panitumumab sur la SG diffère selon que les tumeurs sont du côté gauche ou droit a une valeur de p respective de 0,2734 et de 0,9503 dans les essais PRIME et PEAK. Puisque la valeur de p pour l'interaction est plus élevée que 0,05, on ne peut rejeter l'hypothèse voulant que l'effet du panitumumab sur la SG soit le même pour les patients, peu importe le siège tumoral. Cela indique que l'effet du panitumumab sur la SG ne diffère pas selon le siège tumoral. L'équipe des méthodes a mentionné que cela donne à penser qu'il n'y a pas de différence statistique de l'effet du traitement sur la SSP et la SG entre les sièges tumoraux.

Selon l'équipe des méthodes du PPEA, en fonction des critères d'évaluation de la crédibilité d'une analyse de sous-groupe, on ne sait pas s'il y a une réponse différentielle au panitumumab selon que les tumeurs exprimant le gène RAS non muté sont du côté gauche ou du côté droit. Dans l'ensemble, le CEEP partage l'avis de l'équipe des méthodes du PPEA selon lequel l'effet du panitumumab sur le siège tumoral n'est pas uniforme dans les essais PRIME et PEAK.

Innocuité : toxicités bien connues et gérables

Le CEEP a examiné les événements indésirables (EI) observés dans les essais PEAK et PRIME et note que l'information concorde avec le profil de toxicité attendu du panitumumab, qui est bien connu puisque ce médicament est déjà utilisé chez les patients atteints du CCRm en traitement de première et de troisième intention. Les résultats en matière d'innocuité ont été stratifiés par siège tumoral chez les patients atteints du CCRm exprimant le gène RAS non muté. Peu importe le traitement dans les essais PRIME et PEAK, davantage de patients ayant des tumeurs du

côté droit ont présenté des EI graves ou un EI ayant mené à un arrêt du traitement comparativement à ceux ayant des tumeurs du côté gauche. Par rapport au FOLFOX seul ou au bévacicumab associé au FOLFOX, les patients ayant des tumeurs du côté droit ou gauche traités par le panitumumab associé au FOLFOX étaient plus susceptibles de présenter des éruptions cutanées, de la diarrhée ou de l'hypomagnésémie.

Information sur le comparateur : bévacicumab en association avec la polychimiothérapie

Les soins usuels actuels dans le traitement de première intention du CCR métastatique ou avancé sont le bévacicumab associé à la polychimiothérapie comprenant l'oxaliplatine ou l'irinotécan. Le CEEP note que le Groupe consultatif provincial (GCP) et le Groupe d'orientation clinique du PPEA considèrent que l'association bévacicumab et FOLFOX ou bévacicumab et FOLFIRI sont les traitements de référence actuels pour les patients atteints d'un CCRm exprimant le gène RAS non muté. L'étude PEAK présente une comparaison avec l'association bévacicumab et FOLFOX et l'étude PRIME présente une comparaison avec le FOLFOX seul.

Information contextuelle : effet pronostique et prédictif du siège tumoral

L'équipe des méthodes du PPEA a effectué une évaluation critique d'une métaanalyse et d'une analyse groupée portant sur l'efficacité du panitumumab associé à la chimiothérapie par rapport aux traitements actifs de première intention de patients atteints du CCRm ayant des tumeurs primitives du côté droit et gauche exprimant le gène RAS non muté. L'effet pronostique et prédictif du siège tumoral chez les patients atteints du CCRm exprimant le gène RAS non muté et traités par des antirécepteurs du facteur de croissance épidermique (EGFR) et des antirécepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire a été évalué. Dans l'ensemble, l'analyse montre que le siège tumoral peut être un facteur pronostique, mais qu'une incertitude persiste quant à son effet prédictif. Cependant, on a évalué l'effet de la classe des anti-EGFR plutôt que l'effet indépendant du cétuximab ou du panitumumab. Après avoir réexaminé la recommandation initiale, le CEEP réitère que l'analyse montre que le siège tumoral peut être un facteur pronostique, mais qu'une incertitude persiste quant à son effet prédictif. Le CEEP note également que même si la métaanalyse soumise est bien conçue et de grande qualité, elle se fonde sur des données limitées provenant de l'analyse des sous-groupes (Boeckx et coll.) qui évaluait l'efficacité comparative du panitumumab associé à la chimiothérapie chez les patients ayant des tumeurs du côté gauche et droit. Par conséquent, le CEEP est préoccupé par les données limitées de l'analyse des sous-groupes qui ont été intégrées à la métaanalyse.

Besoin et fardeau de la maladie : options de traitement additionnelles pour les patients

Le cancer colorectal métastatique est la seconde cause de décès par cancer au Canada et est généralement considéré comme incurable. Environ 70 % des CCRm sont des tumeurs primitives situées du côté gauche, soit en position distale de l'angle splénique du côlon. En ce qui concerne le CCRm, peu importe le traitement, les tumeurs primitives du côté droit sont considérées comme un facteur pronostique défavorable. Les mutations du gène BRAF, qui sont un facteur pronostique négatif connu, sont également plus courantes dans les tumeurs primitives du côté droit que dans les tumeurs primitives du côté gauche. Le bévacicumab associé à une polychimiothérapie comprenant l'oxaliplatine ou l'irinotécan représente le traitement de première intention habituel dans la prise en charge du CCRm. Environ 10 % des patients présentent une contraindication ou une intolérance au bévacicumab (p. ex. saignement actif) et ces patients ne reçoivent que la polychimiothérapie comme le régime FOLFOX ou FOLFIRI, ou la capécitabine seule. Le panitumumab associé au FOLFOX est offert dans certaines provinces aux patients qui présentent une intolérance ou une contraindication au bévacicumab. Le CEEP prend acte du besoin permanent d'offrir de nouveaux traitements efficaces qui améliorent la survie et la qualité de vie et qui ont des profils de toxicité plus favorables pour les patients atteints du CCRm. Cependant, le Comité comprend que la disponibilité du bévacicumab en traitement de première intention (dans toutes les provinces) et de deuxième intention (dans certaines provinces), du panitumumab en traitement de première intention pour les patients qui présentent une contraindication ou une intolérance au bévacicumab (dans certaines provinces), et du panitumumab en traitement de troisième intention (dans toutes les provinces), indique qu'il n'y a pas de besoin non comblé pour le panitumumab chez ce sous-groupe de patients atteints du CCRm dont les tumeurs primitives sont du côté gauche et expriment le gène RAS non muté.

Commentaires des cliniciens inscrits : efficace chez les patients présentant des tumeurs du côté gauche

Le Comité a délibéré sur deux commentaires émis par des cliniciens : un commentaire commun de cliniciens d'Action Cancer Ontario et un autre de cliniciens de Cancer Colorectal Canada. Selon ces données, les options de traitement actuellement financées par les provinces sont le bévacicumab associé au FOLFOX ou au FOLFIRI, le FOLFOX seul, le FOLFIRI seul et la capécitabine. Le CEEP convient que ces options de traitement sont d'usage courant en première intention. Il prend acte du fait que les cliniciens ont indiqué que le panitumumab procure une amélioration par rapport aux traitements de première intention existants du CCRm et améliore la survie chez le sous-groupe de patients atteints d'un CCRm du côté gauche. Les cliniciens ont noté que, comparativement au bévacicumab associé à la chimiothérapie, les EI du panitumumab associé à la chimiothérapie sont la toxicité cutanée, la diarrhée et la fatigue. Les cliniciens ont indiqué que les inhibiteurs des EGFR comme le panitumumab ou le cétuximab remplaceraient le bévacicumab dans le traitement de première intention du CCRm du côté gauche exprimant le gène

RAS non muté. Le traitement de deuxième intention serait le bévacicumab associé à la chimiothérapie. Les cliniciens savent que l'analyse du gène RAS est obligatoire et doit être disponible lors du diagnostic du CCRm. Ils ont également noté que la définition du siège tumoral (côté droit ou gauche) varie, mais que l'angle splénique représente généralement la ligne de séparation.

Valeurs et attentes des patients

Valeurs des patients atteints du cancer colorectal métastatique : maîtrise de la maladie et survie

Un groupe de patients, Cancer Colorectal Canada, a émis des commentaires sur le panitumumab dans le traitement des patients atteints du CCRm du côté gauche. Les patients ont indiqué que certains symptômes associés au CCRm nuisent à la qualité de vie, notamment les selles sanguinolentes, le malaise abdominal, la fatigue, la constipation et la diarrhée, la perte de poids et l'occlusion intestinale. Les répercussions psychologiques du CCRm sont la dépression, l'anxiété et la peur. Les aidants ont mentionné des impacts importants sur leur vie sur le plan financier, physique et psychologique lorsqu'ils prennent soin de leurs proches. La fatigue et la nausée sont deux effets secondaires fréquents mentionnés par les patients suivant un traitement. Les ulcères buccaux sont les effets les plus difficiles à tolérer.

Valeurs des patients au sujet du traitement : options de traitements efficaces et tolérables

Le CEEP note que 10 patients ayant émis des commentaires ont été traités par le panitumumab. Les effets secondaires les plus communs du panitumumab en association avec la chimiothérapie sont les éruptions cutanées, la neuropathie, la nausée, la fatigue, la perte de cheveux, les ulcères buccaux et l'essoufflement. Les patients ont déclaré que le panitumumab favorise la réduction de la tumeur. Au réexamen de la recommandation initiale, le CEEP réitère que le groupe de patients a indiqué que le panitumumab procurait une régression importante de la maladie, une capacité à envisager des options chirurgicales et la disparition des signes de la maladie. Sept patients traités ont noté leur qualité de vie sur une échelle de 1 à 10 : trois patients ont noté leur QdV à 8 sur 10, trois patients l'ont notée à 7 sur 10, et un patient a évalué sa qualité de vie à 5 sur 10 les jours 5 à 7 du traitement et à 7 les autres jours. Les patients ont également mentionné que le panitumumab associé à la chimiothérapie apaise les symptômes de douleur ou de pression causés par les métastases. Dans l'ensemble, le CEEP prend acte des commentaires des patients, selon lesquels l'accès aux traitements est important pour favoriser la maîtrise du CCRm sur le plan de la SG, de la SSP et de la QdV.

ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

Modèle économique présenté : analyse cout-utilité, analyse de survie partitionnée

Le Groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA a évalué deux analyses cout-utilité comparant le panitumumab chez des patients atteints d'un CCRm du côté gauche exprimant le gène RAS non muté qui reçoivent le bévacicumab en traitement de première intention et chez des patients qui ne reçoivent pas de bévacicumab. Pour ceux qui reçoivent le bévacicumab en traitement de première intention, le panitumumab associé au FOLFOX a été comparé au bévacicumab associé au FOLFOX ou au FOLFIRI. Pour ceux qui ne reçoivent pas le bévacicumab en traitement de première intention, le panitumumab associé au FOLFOX a été comparé au FOLFOX ou au FOLFIRI. Les comparaisons sont fondées sur la revue rétrospective de Boeckx et coll. des essais PRIME et PEAK et sur une métaanalyse en réseau. Le modèle soumis est un modèle de survie partitionnée selon les périodes suivantes : SSP en première intention, SSP en deuxième intention, SSP en troisième intention, délai avant le décès s'il n'y a pas de traitement de deuxième intention (c.-à-d. traitement symptomatique optimal seulement après le traitement de première intention), délai avant le décès s'il n'y a pas de traitement de troisième intention (c.-à-d. traitement symptomatique optimal seulement après le traitement de deuxième intention), et délai avant le décès suivant le traitement de troisième intention.

Fondement du modèle économique : données cliniques et économiques

Les couts incluent dans les modèles sont le cout du traitement, le cout de l'analyse du gène RAS, le cout de la prise en charge des événements indésirables, le cout de la surveillance de la maladie et le cout du traitement symptomatique. Le CEEP note que l'estimation des couts se fonde sur la littérature publiée, dont celle de Boeckx et coll. et l'opinion d'experts.

Les effets cliniques clés pris en considération dans l'analyse sont la SSP, le délai avant le décès et les utilités.

Couts liés au médicament : cout du traitement

Le panitumumab coûte 641,92 \$ par flacon de 100 mg à une concentration de 20 mg/ml. À la dose recommandée de 6 mg/kg commençant au jour 1 et se répétant toutes les deux semaines, à un poids corporel de 70 kg, le cout du panitumumab est de 192,55 \$ par jour et de 5 391,29 \$ par traitement de 28 jours.

Le bévacizumab coûte 600 \$ par flacon de 100 mg. À la dose recommandée de 5 mg/kg commençant au jour 1 et se répétant toutes les deux semaines, à un poids corporel de 70 kg, le coût du bévacizumab est de 150 \$ par jour et de 4 200 \$ par traitement de 28 jours.

L'oxaliplatine coûte 10,20 \$/mg. À la dose recommandée de 85 mg/m² commençant au jour 1 et se répétant toutes les deux semaines, le coût de l'oxaliplatine est de 105,28 \$ par jour et de 2 947,80 \$ par traitement de 28 jours. La leucovorine coûte 0,05 \$/mg. À la dose recommandée de 200 mg/m² commençant au jour 1 et se répétant toutes les deux semaines, le coût de la leucovorine est de 2,43 \$ par jour et de 68 \$ par traitement de 28 jours. Le fluorouracile coûte 0,003 \$/mg. À la dose recommandée de 400 mg/m² et de 2 400 mg/m², commençant au jour 1 et se poursuivant sur trois jours toutes les deux semaines, le coût du fluorouracile est de 2,77 \$ par jour et de 77,52 \$ par traitement de 28 jours. L'irinotécan coûte 0,50 \$/mg. À la dose recommandée de 180 mg/m² au jour 1 et se répétant toutes les deux semaines, le coût de l'irinotécan est de 10,93 \$ par jour et de 306 \$ par traitement de 28 jours.

Estimation du rapport coût/efficacité : horizon temporel, stratégie de traitement (bévacizumab en traitement de deuxième intention)

Le CEEP a discuté des meilleures estimations du demandeur et du GOE du rapport coût/efficacité différentiel (RCED) du panitumumab associé à la chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule et au bévacizumab associé à la chimiothérapie chez les patients atteints du CCRm dont les tumeurs primitives sont du côté gauche et expriment le gène RAS non muté. Le Comité a tenu compte des estimations fournies par le demandeur et de celles de la nouvelle analyse du GOE, et note une incertitude concernant l'extrapolation sur un horizon temporel couvrant la vie entière et la stratégie de traitement (c.-à-d. l'utilisation du bévacizumab associé à la chimiothérapie en traitement de deuxième intention). Le GOE a noté que l'utilisation d'une seule stratégie de traitement n'est pas nécessairement applicable à toutes les provinces du Canada puisque le bévacizumab n'est pas remboursé en traitement de deuxième intention dans la plupart des provinces. Dans les deux modèles économiques (les patients qui reçoivent le bévacizumab en première intention et les patients qui ne le reçoivent pas), les facteurs ayant le plus influencé le RCED sont l'horizon temporel, le coût du panitumumab, le nombre de cycles de traitement, la stratégie de traitement et la source du rapport de risques instantanés de la SSP (la métaanalyse en réseau ou l'analyse rétrospective de Boeckx et coll. sur les tumeurs du côté gauche dans les essais PEAK et PRIME). Le CEEP note une variation importante de l'ampleur du RCED et en conséquence des conclusions quant aux résultats en matière de rentabilité en raison de la séquence choisie dans la stratégie de traitement. En ce qui concerne la stratégie de traitement par le panitumumab pour les patients qui reçoivent le bévacizumab en première intention, le retrait du bévacizumab en deuxième intention (utilisation du FOLFIRI seul) rend l'approche à la fois moins efficace et plus coûteuse. Le CEEP note que l'efficacité du panitumumab dépend largement de l'utilisation du bévacizumab en deuxième intention, ce qui augmente l'incertitude de l'efficacité clinique et de la rentabilité du panitumumab dans ce contexte.

Dans l'ensemble, le CEEP est d'accord avec les meilleures estimations du GOE concernant le RCED lorsque le panitumumab associé à la chimiothérapie est comparé au bévacizumab associé à la chimiothérapie et à la chimiothérapie seule. Cette estimation correspond à un RCED fondé sur la durée du traitement, qui suit la courbe de SSP et qui tient compte du fait que le bévacizumab n'est pas remboursé dans chaque province du Canada en deuxième intention (c.-à-d. remplacer le bévacizumab par le FOLFIRI seul dans la stratégie de traitement par le panitumumab). Par conséquent, le CEEP conclut que le panitumumab n'est pas rentable au prix soumis.

FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : coût élevé du médicament, incidence budgétaire importante

Le CEEP a analysé la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de financement du panitumumab. Il note que l'analyse d'impact budgétaire indique qu'il y a une économie de coûts associée au panitumumab. Il constate que lorsque la durée du traitement par le panitumumab est prolongée pour s'harmoniser au modèle économique soumis, l'incidence budgétaire n'est plus économique et représente un coût différentiel. Il précise que le facteur ayant la plus grande influence sur l'analyse d'impact budgétaire est le nombre de cycles par intention de traitement par le panitumumab. Si la demande de financement actuelle du panitumumab est acceptée, les patients présentant des tumeurs du côté droit perdront leur accès au remboursement provincial du panitumumab, et cela représente une limite clé de l'analyse de l'incidence budgétaire. Une autre limite est le fait que l'on ne tient pas compte des intentions subséquentes de traitement, notamment l'utilisation du panitumumab en traitement de deuxième ou de troisième intention.

Comme il est indiqué dans les commentaires du GCP, le bévacizumab est remboursé, en association avec le FOLFOX ou le FOLFIRI, dans le traitement de première intention du CCRm. Dans certaines provinces, le bévacizumab est remboursé en deuxième intention, en association avec le FOLFOX ou le FOLFIRI, pour les patients

qui n'ont pas reçu le bévacizumab en première intention. Dans l'examen antérieur du panitumumab dans le traitement de première intention du CCRm exprimant le gène KRAS non muté, le GCP a noté que le Comité a recommandé le panitumumab pour les patients présentant des contraindications ou une intolérance au bévacizumab. Le CEEP convient que, si le panitumumab était offert en traitement de première intention pour les patients atteints du CCRm du côté gauche, le nombre de patients ayant besoin d'une analyse du gène RAS en première intention serait plus important, étant donné qu'il ne serait pas réservé aux patients admissibles au panitumumab en traitement de troisième intention.

Renseignements sur le médicament et la maladie

Médicament	<ul style="list-style-type: none"> • Anticorps monoclonal • Flacon de 100, 200 et 400 mg • 6 mg/kg toutes les 2 semaines jusqu'à la progression de la maladie
Cancer	<ul style="list-style-type: none"> • Patients atteints du cancer colorectal métastatique (CCRm) dont les tumeurs primitives sont du côté gauche et expriment le gène RAS non muté. • Traitement de première intention • 70 % des CCRm sont des tumeurs primitives du côté gauche
Faits et chiffres sur la maladie	<ul style="list-style-type: none"> • Le cancer colorectal est la seconde cause de décès par cancer au Canada. • La majorité des patients atteints d'un CCRm se font diagnostiquer un cancer colorectal métastatique inopérable. • Les tumeurs primitives du côté droit sont un facteur pronostique négatif
Traitement de référence actuel	<ul style="list-style-type: none"> • Bévacizumab associé au FOLFIRI (irinotécan, leucovorine, fluorouracile) • Bévacizumab associé au FOLFOX (oxaliplatine, leucovorine, fluorouracile) • Panitumumab associé au FOLFOX (oxaliplatine, leucovorine, fluorouracile) • Bévacizumab associé à la capécitabine • FOLFIRI • FOLFOX
Limite du traitement actuel	<ul style="list-style-type: none"> • Une grande majorité des patients mourront du CCRm • Il est nécessaire de trouver d'autres traitements efficaces contre ce cancer • Certains patients ne tolèrent pas le bévacizumab associé au régime FOLFIRI ou FOLFOX

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 au cours des délibérations sur la recommandation initiale

D ^{re} Maureen Trudeau, oncologue (présidente)	D ^r Craig Earle, oncologue
D ^{re} Catherine Moltzan, oncologue (vice-présidente)	Leela John, pharmacienne
D ^r Kelvin Chan, oncologue	D ^r Anil Abraham Joy, oncologue
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	D ^{re} Christine Kennedy, médecin de famille
D ^r Matthew Cheung, oncologue	Cameron Lane, patiente suppléante
D ^r Winson Cheung, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D ^r Avram Denburg, pédiatre oncologue	Carole McMahan, patiente
	D ^{re} Marianne Taylor, oncologue

Tous les membres ont participé aux délibérations et au vote sur la recommandation initiale à l'exception de :

- D^r Kelvin Chan, D^r Winson Cheung et D^r Craig Earle, qui n'étaient pas présents à la réunion.
- Cameron Lane, qui n'a pas voté en raison de son rôle de patiente suppléante.

Membres du CEEP au cours des délibérations sur la recommandation finale

D ^{re} Maureen Trudeau, oncologue (présidente)	Leela John, pharmacienne
D ^{re} Catherine Moltzan, oncologue (vice-présidente)	D ^r Anil Abraham Joy, oncologue
D ^r Kelvin Chan, oncologue	D ^{re} Christine Kennedy, médecin de famille
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	Cameron Lane, patiente suppléante

D^r Matthew Cheung, oncologue
 D^r Winson Cheung, oncologue
 D^r Avram Denburg, pédiatre oncologue
 D^r Craig Earle, oncologue

Christopher Longo, économiste de la santé
 Valerie McDonald, patiente
 Carole McMahon, patiente
 D^{re} Marianne Taylor, oncologue

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

- D^r Kelvin Chan, D^r Craig Earle et D^{re} Christine Kennedy, qui n'étaient pas présents à la réunion.
- Cameron Lane, qui n'a pas voté en raison de son rôle de patiente suppléante.

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 l'actualiser le cas échéant et divulguer les conflits d'intérêts au fur et à mesure. En ce qui concerne l'examen du panitumumab (Vectibix) dans le traitement du cancer colorectal métastatique gauche, les membres ont déclaré n'avoir aucun conflit réel, probable ou perçu, et selon l'application des *Lignes directrices sur les conflits d'intérêts du PPEA*, aucun de ces membres n'a été exclu du vote.

Sources d'information consultées

Pour éclairer ses délibérations, le CEEP a à sa disposition le rapport d'orientation clinique et le rapport d'orientation économique du CEEP, qui comprennent le résumé des observations de groupes de défense des intérêts de patientes, de cliniciens inscrits et du Groupe consultatif provincial ainsi que la version originale des observations de groupes de défense des intérêts de patientes. 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. Amgen Canada, propriétaire des données, n'a pas consenti à la divulgation de renseignements cliniques; par conséquent, cette information a été caviardée dans la recommandation et les rapports d'orientation accessibles au public.

Usage de la présente recommandation

La présente recommandation du CEEP ne saurait tenir lieu d'avis ou de conseils professionnels. Elle se veut utile aux dirigeants et aux décideurs du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. La recommandation, à laquelle des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusée à titre d'information et d'éducation exclusivement et elle ne saurait remplacer le discernement ou le jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions ni l'avis ou l'opinion en bonne et due forme d'un médecin.

Avis de non-responsabilité

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