

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

### Recommandation finale au sujet du dabrafénib (Tafinlar) et du tramétinib (Mekinist) en combinaison pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules

<b>Médicament</b>	Dabrafénib (Tafinlar) et tramétinib (Mekinist)
<b>Critère de remboursement</b>	En combinaison dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) avancé avec mutation du gène BRAF V600 après un traitement de chimiothérapie
<b>Demandeur</b>	Novartis Pharmaceuticals Canada
<b>Fabricant</b>	Novartis Pharmaceuticals Canada
<b>Date de l'avis de conformité</b>	9 mai 2017
<b>Date de présentation de la demande</b>	31 mars 2017
<b>Parution de la recommandation initiale</b>	31 août 2017
<b>Parution de la recommandation finale</b>	2 novembre 2017

<b>Cout du médicament</b>	
<b>Prix suggéré</b> Dabrafénib : 65,23 \$ par capsule de 75 mg Tramétinib : 298,70 \$ par comprimé de 2 mg	<b>Cout du traitement combiné</b> 15 669,70 \$ par cure de 28 jours

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

## Recommandation finale du CEEP

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du PPEA formule la présente recommandation finale après avoir réexaminé la recommandation initiale et la rétroaction des parties prenantes admissibles. La recommandation finale remplace la recommandation initiale.

<p><b>Recommandation du CEEP</b></p>	<p>Le CEEP ne recommande pas le remboursement du dabrafénib (Tafinlar) et du tramétinib (Mekinist) en combinaison pour le traitement des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) avancé avec mutation du gène BRAF V600 qui ont déjà reçu un traitement de chimiothérapie.</p> <p>Le Comité formule cette recommandation parce qu'il n'est pas certain du bénéfice clinique net du traitement combinant le dabrafénib et le tramétinib au vu des limites des données probantes issues des essais cliniques disponibles. Bien que le CEEP soit conscient que le traitement combinant le dabrafénib et le tramétinib produit une réponse tumorale, il n'est pas en mesure de déterminer ce qui le distingue des autres options thérapeutiques (par exemple, l'immunothérapie et la chimiothérapie) sur le plan des résultats d'importance pour la prise de décision, comme la survie globale (SG), la survie sans progression (SSP) et la qualité de vie (QdV). Étant donné la disponibilité de nouvelles options de traitement dont le bénéfice a été démontré sur le plan de la SG et de la SSP, le CEEP ne peut affirmer que le dabrafénib combiné au tramétinib répond à un besoin non comblé. Malgré l'incertitude quant à l'effet clinique net global, le Comité note que la combinaison de dabrafénib et de tramétinib s'aligne partiellement sur les valeurs des patients du fait de son administration par voie orale, de son profil de toxicité gérable et de son activité antitumorale démontrée.</p> <p>Le CEEP arrive à la conclusion qu'au prix soumis, le traitement combinant le dabrafénib et le tramétinib n'est pas rentable par rapport aux options de traitement offertes. Il ajoute que les estimations du rapport cout/efficacité sont très incertaines en raison de l'absence de données solides relatives à l'efficacité comparative directe ou indirecte dans l'évaluation économique soumise.</p>
<p><b>Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes</b></p>	<p>Aucune.</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 :

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

Le cancer du poumon est la principale cause de décès lié au cancer dans le monde, avec la majorité des patients présentant une maladie incurable. En 2016 au Canada, l'on a dénombré environ 28 400 nouveaux cas de cancer du poumon et 20 800 décès des suites de cette maladie; le taux de survie après cinq ans est de 18 %. Le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) représente 85 % de tous les cancers pulmonaires. Les mutations du gène BRAF, lesquelles surviennent dans le CPNPC non épidermoïde, représentent environ 2 % des adénocarcinomes pulmonaires. Au Canada, de 250 à 380 patients présentent un CPNPC avec mutation du gène BRAF chaque année, dont environ la moitié sont porteurs de la mutation V600E. Les décisions thérapeutiques relatives au traitement du CPNPC avancé ou métastatique reposent en général sur la présence ou l'absence ainsi que sur le type de mutation conductrice chez les patients lors du traitement de première intention. On dispose actuellement de thérapies ciblées pour la kinase du lymphome anaplasique (KLA) et la maladie porteuse d'une mutation du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR). Toutefois, il demeure nécessaire de trouver de nouvelles cibles thérapeutiques pour

faire avancer les options de traitement pour les patients porteurs d'une mutation BRAF V600. Bien que la détection d'anomalies moléculaires moins fréquentes chez cette population de patients représente la première étape dans l'avancement des options thérapeutiques, le CEEP estime que les patients présentant une mutation BRAF V600 bénéficient actuellement d'options de traitement après une chimiothérapie systémique.

Le CEEP a délibéré sur les résultats d'une étude non randomisée et non comparative évaluant l'efficacité et l'innocuité du traitement combinant le dabrafénib et le tramétinib (étude BRF113928). Le Comité n'est pas convaincu que les éléments probants disponibles relatifs à cette intervention illustrent un bénéfice clinique net global. Il constate que bien qu'une réponse tumorale objective ait été observée à la suite de l'utilisation de dabrafénib plus tramétinib, il juge qu'à elle seule, elle ne constitue pas une preuve suffisante de l'efficacité clinique. En outre, seulement 4 % des patients manifestent une réponse complète selon l'évaluation du chercheur, tandis que les autres patients ne répondent que partiellement au traitement. Le CEEP note que les données actuelles suggèrent que le traitement combinant le dabrafénib et le tramétinib exerce une action antitumorale; toutefois, l'ampleur celle-ci par rapport aux traitements existants reste incertaine compte tenu de l'absence de données comparatives et de résultats cliniques à long terme importants aux yeux des patients, comme la survie globale (SG), la survie sans progression (SSP) et la qualité de vie (QdV). De plus, le Comité fait remarquer que près de la moitié des patients dans l'essai ont subi des événements indésirables (EI) de grade 3 ou 4, et que près de la moitié des patients ont manifesté une pyrexie tous grades confondus. Il constate que des modifications posologiques ont permis de maîtriser ces signes de toxicité. Le CEEP n'est pas en mesure de délibérer sur l'impact de dabrafénib plus tramétinib sur la qualité de vie (QdV) des patients, car ces données n'ont pas été recueillies lors de l'essai.

Le CEEP a pris note des commentaires du Groupe d'orientation clinique (GOC) et des cliniciens inscrits selon lesquels : (1) les taux de réponse obtenus dans l'essai BRF113928 sont semblables à ceux observés dans les essais randomisés portant sur l'utilisation de dabrafénib plus tramétinib pour d'autres indications (p. ex., le mélanome métastatique); ainsi, les données suggèrent une efficacité similaire chez les patients porteurs d'une mutation du gène BRAF dans ces populations de patients. (2) les résultats de la thérapie active ciblée pour le CPNPC avec mutations conductrices précises sont meilleurs que ceux de la thérapie non ciblée avec des médicaments cytotoxiques, comme le démontrent les résultats des thérapies ciblées pour l'ALK et l'EGFR. Bien que le Comité estime que le mécanisme d'action est une justification raisonnable pour déterminer le bénéfice potentiel de dabrafénib plus tramétinib, ce dernier ne peut être utilisé pour extrapoler les résultats d'importance comme la SG et la SSP pour l'ensemble des indications et des mutations conductrices. Des essais démontrent des résultats variables en ce qui concerne les indications où le mécanisme d'action ciblée est similaire. Par conséquent, le CEEP est d'avis que des données probantes cliniques directes ou indirectes plus robustes sont nécessaires pour discerner l'efficacité et l'innocuité comparatives du dabrafénib plus tramétinib dans un contexte où le remboursement des options de traitement a été autorisé sur la base du bénéfice en matière de SG et de SSP, démontré dans des essais contrôlés randomisés (ECR). Le Comité a ensuite évalué la faisabilité de mener un ECR dans ce contexte. Bien qu'il reconnaisse que l'incidence du CPNPC avec mutation BRAF V600 est faible, l'incidence et la prévalence du cancer du poumon sont, quant à elles, élevées, et réaliser un ECR multicentrique à l'aide de comparateurs adéquats est tout à fait faisable. Le CEEP fait remarquer que le taux de réponse objective est un substitut incertain de la SG pour la plupart des tumeurs solides, et que l'essai BRF113928 ne fournit aucune donnée probante comparative sur la SG, laquelle est un critère d'évaluation classique dans les études sur le cancer du poumon. Le Comité a également examiné les données probantes indirectes fournies par une comparaison de traitements indirecte ajustée par appariement (CIAP) et une métaanalyse en réseau (MR). Il convient que la plus grande limite de ces données est liée à l'absence d'appariement fondé sur la présence de la mutation BRAF V600. Étant donné que le statut de mutation du gène BRAF est considéré comme un modificateur d'effet, une comparaison entre les patients sélectionnés et non sélectionnés risque d'être biaisée. Par conséquent, une incertitude importante subsiste quant aux résultats de cette analyse indirecte. En général, le CEEP accepte les données probantes provenant d'études non comparatives en raison du contexte particulier (médicaments et maladie); toutefois, dans ce cas précis, étant donné l'absence d'un bénéfice indéniable par rapport aux options thérapeutiques actuelles, la faisabilité d'un essai randomisé dans ce contexte précis de la maladie, le suivi de courte durée de l'essai et l'absence de réponse complète au traitement chez une proportion significative de patients, le Comité n'est pas en mesure de tirer de conclusions sur l'efficacité comparative du traitement combinant le dabrafénib et le tramétinib.

Lors du réexamen de la recommandation initiale, le CEEP s'est penché sur les commentaires du demandeur, des groupes de cliniciens inscrits et d'un groupe de défense des intérêts des patients, faisant état du besoin non comblé d'options de traitement chez cette population de patients. Le Comité reconnaît que les patients ont continuellement besoin d'options de traitement plus efficaces, en particulier en ce qui concerne les thérapies ciblant des mutations précises. Cependant, en se basant sur les données probantes incertaines provenant de l'essai BRF113928 et de la disponibilité des options de traitement qui ont démontré une prolongation significative de la SG (c.-à-d. les immunothérapies), le Comité n'est pas à même de conclure que le dabrafénib combiné au tramétinib satisfait à un besoin non comblé. Le CEEP réitère que les ECR démontrant l'efficacité et l'innocuité des immunothérapies pour le

traitement du CPNPC avancé n'excluent pas les patients atteints de maladie avec mutation du gène BRAF V600E, et donc, ces traitements peuvent actuellement être utilisés chez cette population.

Le CEEP a tenu un débat sérieux sur la rétroaction des parties prenantes quant à la faisabilité d'un ECR. Il ne pense pas que la rareté du CPNPC avancé avec mutation BRAF V600E soit un obstacle à la réalisation d'un ECR. Le Comité fait remarquer que le cancer du poumon est le cancer le plus répandu dans le monde, et par conséquent, un ECR multicentrique international pourrait recruter un nombre assez grand de patients pour recueillir suffisamment de données probantes permettant d'orienter une recommandation de remboursement. Le CEEP est toutefois d'avis qu'il est possible qu'un ECR pour cette combinaison ne soit pas réalisé, mais il fait remarquer que dans des cas comme celui-ci où les données probantes disponibles ne sont pas solides, il serait très utile que le demandeur fournisse d'autres preuves démontrant l'efficacité comparative. Il convient de l'importance d'avoir au minimum (1) des données historiques (c.-à-d., rétrospectives) sur les résultats des traitements actuellement disponibles pour les patients présentant un CPNPC métastatique avec mutation du gène BRAF 600E précédemment traité par chimiothérapie. Ces résultats devraient être appariés de manière appropriée avec les données des résultats du traitement avec dabrafénib plus tramétinib afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité comparatives des traitements d'immunothérapie et du traitement combinant le dabrafénib et le tramétinib; (2) davantage de données substantielles pour démontrer la validité du taux de réponse comme indicateur de substitution de la SG dans le cancer du poumon, peu importe le traitement, ainsi que pour les patients qui ont reçu dabrafénib plus tramétinib; (3) des données permettant de savoir si la mutation du gène BRAF V600E est un modificateur d'effet ou un facteur de pronostic pour cette maladie. Le CEEP exprime des inquiétudes concernant la formulation d'une recommandation de remboursement s'appuyant uniquement sur des preuves non randomisées de la réponse objective et qui est uniquement étayée par des preuves basées sur l'utilisation de divers traitements ciblés pour d'autres indications ou états mutationnels. Il fait remarquer que même si certains essais visant à évaluer des traitements ciblés ont démontré que les taux de réponse peuvent se traduire par un bénéfice du point de vue de la SSP et de la SG, des résultats positifs dans des essais non randomisés de phase 2 ne se traduisent pas par des bénéfices dans l'essai randomisé subséquent de phase III.

Le Comité a ensuite tourné son attention vers les commentaires indiquant que les lignes directrices du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) et de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) soutiennent l'utilisation de traitements ciblés avant les immunothérapies chez la population étudiée. À l'examen approfondi, le CEEP constate que la ligne directrice de l'ASCO n'appuie pas cette séquence de traitements, mais précise que les preuves disponibles proviennent d'essais menés sur une petite échelle qui prêtent flanc à un biais de sélection, et en conclut que les preuves ne sont pas suffisantes pour déterminer quel médicament est le plus efficace. Le Comité voit que la ligne directrice du NCCN soutient l'utilisation de dabrafénib plus tramétinib chez cette population bien avant les immunothérapies et va encore plus loin en proposant l'utilisation de ces médicaments ciblés au traitement de première intention. Le Comité fait remarquer que la recommandation de l'ASCO d'utiliser dabrafénib plus tramétinib est fondée sur un consensus et appuyée par des preuves de faible qualité, tandis que la ligne directrice du NCCN ne précise pas la façon dont la recommandation a été formulée et sur quelles preuves elle s'appuie. Dans l'ensemble, le CEEP maintient sa conclusion qu'il n'existe pas suffisamment de données probantes permettant de privilégier dabrafénib plus tramétinib plutôt que les options de traitement (immunothérapies) qui ont démontré des bénéfices cliniques significatifs en matière de SG dans le cadre d'essais contrôlés randomisés.

Le CEEP a de plus discuté des commentaires d'un groupe de défense des intérêts des patients sur dabrafénib plus tramétinib. Il fait remarquer que la forme orale des deux médicaments combinés facilite la prise du traitement pour les patients et n'exige pas autant de temps et de ressources de leur part et de l'aidant (par exemple, les déplacements à l'hôpital) que pour les médicaments intraveineux. Le Comité note également que les patients expriment le besoin d'autres traitements possibles propres à leur génotype et qu'ils préfèrent éviter des traitements de chimiothérapie et de radiothérapie, car ces derniers s'accompagnent potentiellement d'effets secondaires néfastes et d'une détérioration de la QdV. Le CEEP juge que le traitement combinant le dabrafénib et le tramétinib s'aligne sur des valeurs des patients. Cependant, il constate que les estimations hautement incertaines de l'effet clinique de dabrafénib plus tramétinib par rapport aux options de traitement adéquates ne s'alignent pas sur les valeurs des patients. Il souligne que les patients ont maintenant accès à des immunothérapies (nivolumab et pembrolizumab) qui ont démontré un bénéfice sur le plan de la SG et de la SSP. Il estime toutefois qu'il existe un besoin continu d'options de traitement plus efficaces. Dans l'ensemble, le CEEP arrive donc à la conclusion que le traitement combinant le dabrafénib et le tramétinib s'aligne partiellement sur les valeurs de patients.

Au réexamen de la recommandation initiale, le CEEP constate, d'après les commentaires d'un groupe de défense des intérêts des patients, que le traitement avec dabrafénib plus tramétinib s'aligne totalement sur les valeurs des patients. Bien que ce groupe prétende que ce traitement est efficace, le Comité n'est pas convaincu que les éléments probants mis à disposition démontrent un bénéfice clinique net global, et par conséquent, il ne peut convenir de l'alignement parfait du traitement sur la volonté des patients de disposer d'un traitement plus efficace. Par ailleurs, le groupe de défense des intérêts des patients affirme que le Comité privilégie les immunothérapies sur les médicaments ciblés. Le CEEP a discuté de cette remarque et réaffirme qu'il s'efforce de veiller à ce que son

processus décisionnel soit basé sur des données probantes rigoureuses. Dans ce cas précis, il n'est pas convaincu de la suffisance des preuves pour appuyer une décision de remboursement de dabrafénib plus tramétinib avant les options de traitement (p. ex., les immunothérapies) dont la prolongation cliniquement significative de la SG a été démontrée à l'issue d'essais comparatifs randomisés. Le CEEP a également examiné les commentaires selon lesquels la présentation du groupe de défense des intérêts des patients fournit les données probantes relatives à l'impact de dabrafénib plus tramétinib sur la QdV des patients. Le Comité est d'avis que la rétroaction des patients l'aide énormément à comprendre leur expérience, notamment en ce qui concerne le traitement à l'étude, par rapport aux données probantes issues des essais cliniques. Il insiste toutefois sur le fait qu'il ne peut utiliser l'information provenant des patients comme substitut aux données probantes des essais cliniques. Bien que les observations des patients soient soigneusement examinées, le CEEP estime que chaque élément de son cadre de délibération doit être abordé en fonction des données probantes appropriées dont il dispose.

Le CEEP a également délibéré sur le rapport cout/efficacité de dabrafénib plus tramétinib. En raison des limites considérables observées dans les données non randomisées disponibles sur le traitement combiné dabrafénib-tramétinib, de l'absence d'estimations comparatives directes ou indirectes solides sur l'efficacité sur le plan de la SG et de la SSP ainsi que du cout élevé de cette combinaison thérapeutique, il arrive à la conclusion que le traitement combinant le dabrafénib et le tramétinib n'est pas rentable. Compte tenu des limites des données indirectes employées pour estimer les effets cliniques, le Comité est d'avis que les estimations du Groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA sont très incertaines. Il souligne par ailleurs que les estimations du GOE ne rendent pas compte complètement du degré élevé d'incertitude quant à l'effet clinique supplémentaire de dabrafénib plus tramétinib, car il n'existe aucune autre source de données auxquelles le GOE aurait pu avoir recours dans ses propres analyses. De plus, le CEEP ajoute que le cout de dabrafénib plus tramétinib est le principal élément influant sur le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) et qu'une diminution substantielle du cout de ce traitement s'avère nécessaire pour le rendre rentable. Dans l'ensemble, en se fondant sur les limites détectées dans les preuves cliniques et sur le cout élevé du médicament, le CEEP estime que le traitement combinant le dabrafénib et le tramétinib n'est pas rentable.

Le CEEP a abordé la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement de dabrafénib plus tramétinib dans le traitement des patients atteints de CPNPC avancé avec mutation du gène BRAF V600 précédemment traité par chimiothérapie. Du fait qu'il s'agit d'une option entièrement orale, le Comité fait remarquer que le dabrafénib et le tramétinib peuvent être plus facilement administrés aux patients que les thérapies intraveineuses dans des milieux ruraux et urbains. Par contre, les couts associés au traitement augmenteraient pour certains patients, car chacun de ces deux médicaments s'accompagnerait d'honoraires de pharmacien, d'une quote-part et de diverses franchises appliquées dans les provinces où les médicaments par voie orale sont financés par l'entremise des régimes d'assurance-médicaments. Des obstacles à la mise en œuvre sont également relevés, notamment la difficulté d'observance du traitement causée par le nombre de comprimés à prendre et la confusion posologique. Malgré les facilitateurs de mise en œuvre, le CEEP juge que dabrafénib plus tramétinib ne doit pas être remboursé en raison de l'incertitude constatée dans les données d'essais cliniques.

## 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
- L'évaluation du modèle économique et de l'analyse de l'impact budgétaire du fabricant
- Les conseils des Groupes d'évaluation clinique et économique du PPEA
- Les observations de deux groupes de défense des intérêts des patients : Cancer pulmonaire Canada et Ontario Lung Association
- Les observations de cliniciens inscrits
- Les commentaires du Groupe consultatif provincial du PPEA (GCP)

Des commentaires sur la recommandation initiale du CEEP transmis par :

- Un groupe de défense des intérêts des patients : Cancer pulmonaire Canada
- Deux groupes de cliniciens : Action Cancer Ontario et Cancer pulmonaire Canada
- Le GCP
- Le demandeur (Novartis Pharmaceuticals Canada)

La recommandation initiale du CEEP est de ne pas rembourser le traitement combinant le dabrafénib (Tafinlar) et le tramétinib (Mekinist) chez les patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) avancé avec mutation du gène BRAF V600 et qui ont précédemment reçu un traitement par chimiothérapie. Les commentaires sur la recommandation initiale du Comité indiquent que le fabricant, le groupe de défense des intérêts des patients et le groupe de cliniciens inscrits sont en désaccord avec celle-ci, tandis que le GCP y souscrit.

## BÉNÉFICE CLINIQUE GLOBAL

### Portée de la revue systématique du PPEA

La présente revue systématique vise à évaluer l'innocuité et l'efficacité du dabrafénib (Tafinlar) en association avec le tramétinib (Mekinist) par rapport à un comparateur approprié pour le traitement des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) avancé avec mutation du gène v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B (BRAF) V600 qui ont été précédemment traités par chimiothérapie.

### Études retenues : une étude non comparative

La revue systématique du PPEA inclut un essai clinique, BRF113928, lequel répond aux critères d'inclusion établis pour les besoins de la présente revue systématique. Bien que l'essai BRF113928 comporte trois cohortes, seule la cohorte B est retenue pour la revue systématique du PPEA. La cohorte A avait déjà reçu un traitement de première intention à tout le moins et était traitée par le dabrafénib en monothérapie; la cohorte B avait précédemment reçu un traitement de première intention à tout le moins et était traitée avec dabrafénib plus tramétinib; la cohorte C se compose de patients qui reçoivent dabrafénib plus tramétinib en traitement de première intention.

L'essai clinique BRF113928 est une étude de phase II, ouverte, à groupe unique et multicentrique menée dans 30 centres dans neuf pays d'Amérique du Nord, d'Europe et d'Asie. Cet essai évalue la combinaison dabrafénib-tramétinib chez des adultes présentant un CPNPC de stade IV avec mutation du gène BRAF V600E qui ont précédemment été traités par chimiothérapie. Les principaux critères d'inclusion sont : patients devant être âgés de 18 ans ou plus présentant un CPNPC de stade IV avec mutation du gène BRAF V600E confirmé à l'examen histologique ou cytologique, avec progression tumorale documentée après au moins une chimiothérapie à base de platine, qui n'ont pas reçu plus de trois traitements systémiques antérieurs pour le CPNPC métastatique, et dont l'indice fonctionnel (IF) selon l'échelle Eastern Cooperative Oncology Stats (ECOG) est  $\leq 2$ .

### Population étudiée : effectif de petite taille

La cohorte B de l'essai clinique BRF113928 compte 59 patients. Deux patients n'ayant jamais été traités ont été exclus de l'analyse, car leur recrutement vient à l'encontre du protocole; par conséquent, seulement 57 patients sont inclus dans l'analyse finale. L'âge médian des patients est de 64 ans (intervalle de 58 à 71) et 52 patients sur 57 (91 %) présentent un IF de 0 ou 1 selon l'échelle ECOG; la majorité des patients sont des fumeurs (11 %, soit 6 patients sur 57) ou d'anciens fumeurs (67 %, soit 38 patients sur 57). Environ la moitié des patients sont des hommes (51 %, soit 29 patients sur 57). La plupart des patients ont reçu antérieurement une thérapie systémique pour la maladie métastatique (67 %, soit 38 patients sur 57). Cinq patients dans l'essai présentent des métastases cérébrales traitées ou asymptomatiques.

### Principaux résultats quant à l'efficacité : estimations incertaines de l'effet clinique

Les résultats clés de l'efficacité sur lesquels le CEEP a délibéré sont la réponse globale (RG), principal critère d'évaluation de l'essai clinique, de même que la SG et la SSP, résultats secondaires. Dans l'essai clinique, 36 des 57 patients (63,2 %, intervalle de confiance [IC] à 95 % de 49,3 à 75,6) manifestent une RG selon l'évaluation des chercheurs. La RG telle qu'elle est évaluée par un comité de révision indépendant (CRI) est identique. Selon la présentation par affiches de l'ASCO en date du 3 juin 2017 (suivi de 16,2 mois), la RG évaluée par les chercheurs est de 66,7 % (IC à 95 % de 52,9 à 78,6). La RG évaluée par le CRI est de 63,2 % (IC à 95 % de 49,3 à 75,6). Le CEEP considère que la réponse tumorale objective observée avec dabrafénib plus tramétinib ne constitue pas une preuve d'efficacité suffisante. En outre, les taux de réponse complète sont faibles, soit deux patients (selon l'évaluation des chercheurs) et aucun patient (selon l'évaluation du CRI). La majorité des réponses sont partielles (34 sur 57 selon l'évaluation des chercheurs et 36 sur 57 selon l'évaluation du CRI). Les données probantes actuelles suggèrent la présence d'une activité antitumorale avec dabrafénib plus tramétinib. Toutefois, l'ampleur de l'effet par rapport aux traitements existants reste incertaine.

La SSP évaluée par les chercheurs est de 9,7 mois (IC à 95 % de 6,9 à 19,6). La SSP évaluée par le CRI est de 8,6 mois. Une présentation par affiches de l'ASCO en date du 3 juin 2017 révèle une SSP médiane de 10,2 mois (IC à 95 % de 6,9 à 16,7) d'après l'évaluation du CRI. Au terme de six mois, 10 des 57 patients (18 %) sont décédés sans que la SG médiane soit atteinte. Les données actualisées de la SG (réunion à l'ASCO du 3 juin 2017, suivi de 16,2 mois) indiquent une SG médiane de 18,2 mois (IC à 95 % de 14,3 à non estimable) et 33 décès. Le Comité

n'est pas convaincu que les données probantes disponibles démontrent clairement un bénéfice clinique global thérapeutique avec cette intervention. Il convient que les données actuelles suggèrent une action antitumorale associée au dabrafénib plus tramétinib. Toutefois, l'ampleur de celle-ci par rapport aux traitements existants reste incertaine compte tenu de l'absence de données comparatives et de données sur les résultats à long terme importants aux yeux des patients, comme la SG et la SSP.

Le CEEP prend note des observations du Groupe d'orientation clinique (GOC) selon lesquelles le taux de réponse obtenu dans l'essai BRF113928 est semblable à celui observé dans les essais cliniques randomisés portant sur le traitement combiné dabrafénib-tramétinib dans d'autres indications (p. ex., le mélanome métastatique). Il est ainsi suggéré qu'une efficacité similaire peut être obtenue chez les patients présentant une mutation du gène BRAF pour ces indications. En outre, le Comité prend note de la discussion du GOC selon laquelle les résultats obtenus avec une thérapie active ciblée pour le CPNPC avec mutations conductrices définies sont supérieurs à ceux résultant d'une thérapie non spécifique composée de médicaments cytotoxiques, comme l'illustrent les thérapies spécifiquement conçues pour le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) et le gène ALK. Le CEEP convient cependant que, bien que le mécanisme d'action reste une justification raisonnable pour déterminer le potentiel de bénéfice, on ne peut s'en servir pour extrapoler des résultats importants, comme la SG et la SSP à l'ensemble des indications et des mutations conductrices. Des essais ont constaté des résultats variables entre les indications même si le mécanisme d'action ciblée est similaire. Par conséquent, le Comité estime que des données probantes cliniques directes ou indirectes plus robustes sont nécessaires pour confirmer l'efficacité et l'innocuité comparatives de dabrafénib plus tramétinib dans un contexte où le remboursement des options de traitement est autorisé sur la foi d'ECR établissant un bénéfice sur le plan de la SG et de la SSP.

Le CEEP a par ailleurs examiné la faisabilité d'un ECR dans ce contexte. Bien que l'incidence du CPNPC avec mutation du gène BRAF V600 soit faible, l'incidence et la prévalence du cancer du poumon sont, quant à elles, élevées et mener un ECR multicentrique avec comparateurs appropriés serait tout à fait faisable. Le Comité note que le taux de réponse objective est un substitut incertain de la SG pour la plupart des tumeurs solides, et que l'essai BRF113928 ne fournit aucune donnée probante comparative sur la SG, critère d'évaluation classique dans les études sur le cancer du poumon. Le CEEP a accepté par le passé des données probantes provenant d'études non comparatives en raison du contexte particulier (médicaments et maladie). Toutefois, dans ce cas précis, étant donné l'absence d'un bénéfice évident par rapport aux options thérapeutiques actuelles, la faisabilité d'un essai randomisé dans ce contexte de maladie, le suivi de courte durée de l'essai et l'absence de réponse complète au traitement chez bon nombre de patients, il n'est pas en mesure de tirer de conclusions sur l'efficacité comparative de dabrafénib plus tramétinib. Lors de la reconsidération de la recommandation initiale, le CEEP a discuté d'autres commentaires du GOC indiquant que le mouvement vers la médecine personnalisée fera en sorte que ce seront des données probantes de faible niveau qui seront examinées en vue de la prise de décision sur le remboursement. Le Comité réitère ses préoccupations concernant l'attente d'une recommandation de remboursement formulée uniquement sur une justification associée au mécanisme d'action d'un médicament. Bien que l'essai BRF113928 démontre une amélioration de la réponse objective, la validité de ce résultat comme indicateur substitutif de la SG n'a pas été établie. Les seules données probantes à l'appui de l'efficacité de ce traitement combiné proviennent de l'extrapolation des données observées avec d'autres médicaments ciblés dans d'autres indications ou états mutationnels. Bien que des essais confirment que les taux de réponse à l'issue de l'utilisation de médicaments ciblés se sont par la suite traduits en bénéfice sur le plan de la SG et la SSP, un nombre suffisant d'essais démontrent eux que cela ne se produit pas au passage de l'essai non randomisé de phase II à l'essai de phase III. Dans l'ensemble, le Comité juge que, sans preuve plus solide, il est difficile d'établir l'efficacité de dabrafénib plus tramétinib chez cette population de patients.

## Résultats rapportés par les patients : aucune information sur la qualité de vie

Le CEEP n'a pas été en mesure de délibérer au sujet de l'incidence du traitement combiné dabrafénib-tramétinib sur la qualité de vie des patients puisque ces données n'ont pas été recueillies durant l'essai. Selon les commentaires des patients, le CPNPC a des répercussions sur plusieurs aspects de leur vie quotidienne, entre autres sur les relations avec la famille et les amis et sur leur bien-être émotionnel et celui des aidants. Les patients ont également décrit le lourd fardeau des symptômes de la maladie.

## Innocuité : toxicité accrue, mais gérable

Le CEEP a examiné le profil de toxicité relevé dans l'essai BRF113928 et fait remarquer que près de la moitié des patients (49 %) ont subi un événement indésirable (EI) de grade 3 ou de grade 4. Les EI de grade 3 ou 4 les plus fréquents (≥ 5 %) sont la neutropénie (9 %), l'hyponatrémie (7 %) et l'anémie (5 %). On note quatre EI de grade 5 (détresse respiratoire, progression tumorale, hémorragie rétropéritonéale et hémorragie méningée). La durée médiane du traitement est de 5,6 mois. La pyrexie représente un événement indésirable important pour les patients et le GCP. Parmi les 57 patients admis, 25 (44 %) ont subi au moins un événement de grade 1 ou de grade 2 et 1 patient (2 %) a subi un événement de grade 3. Par contre, aucun patient n'a subi d'événement de grade 4 ou de grade 5. Le Comité constate que les toxicités sont gérables avec des modifications posologiques.

## Information sur le comparateur : comparaison entre les patients porteurs de la mutation du gène BRAF V600 sélectionnés et les patients non sélectionnés

En raison de l'absence d'essais comparatifs, le demandeur a soumis deux pseudo essais créés à l'aide d'une comparaison indirecte ajustée par appariement (CIAP). Selon cette méthode, dabrafénib plus tramétinib est comparé au nivolumab et au docétaxel. La CIAP ne modifie pas de façon significative la comparabilité de la plupart des caractéristiques de base. Il transparait de l'évaluation critique de l'équipe de méthodologie du PPEA que cette absence de modification dans la comparabilité des caractéristiques de base est potentiellement due à une comparabilité raisonnable des caractéristiques de base avant l'appariement. Cependant, les patients n'ont pas été appariés en fonction de la mutation du gène BRAF, car les données à ce sujet pour le groupe de patients traités par le nivolumab étaient inconnues. Le CEEP juge qu'il s'agit là de la plus grande limitation des données probantes, car le statut de mutation du gène BRAF est considéré comme un modificateur d'effet. Étant donné qu'une comparaison entre les patients porteurs d'une mutation du gène BRAF sélectionnés et les patients non sélectionnés peut donner lieu à une erreur systématique causée par des facteurs de confusion, un biais est introduit dans l'analyse et on observe une incertitude considérable quant aux résultats de cette analyse indirecte. Les résultats de la CIAP suggèrent que le traitement combiné dabrafénib-tramétinib prolonge la SG (19,2 mois contre 9,3 mois,  $P = 0,054$ ), la SSP (9,8 mois contre 2,2 mois,  $P = 0,001$ ) en plus d'améliorer le taux de réponse globale (RG) (66 % contre 19 %,  $P < 0,001$ ) par rapport au nivolumab. Les résultats étaient similaires pour le docétaxel.

Le demandeur s'est servi de la CIAP comparant dabrafénib plus tramétinib à nivolumab pour relier l'essai portant sur dabrafénib plus tramétinib à une métaanalyse en réseau (MR). Par cette méthode, le traitement combiné dabrafénib-tramétinib a été comparé indirectement à un certain nombre de comparateurs pertinents (nivolumab, pembrolizumab, pemetrexed et docétaxel). Selon cette analyse, dabrafénib plus tramétinib est assimilé à de meilleurs SG et SSP ainsi qu'à une plus grande probabilité de RG. Étant donné que les résultats de la MR dépendent du lien de l'essai BRF113928 au réseau au moyen de la CIAP, le CEEP est d'avis qu'ils sont limités par les éléments de préoccupation notés dans la CIAP.

## Besoin et fardeau de la maladie : patients porteurs d'une mutation du gène BRAF

Le cancer du poumon est la principale cause de décès liés au cancer dans le monde, la majorité des patients présentant une maladie incurable. On recense environ 28 400 nouveaux cas de cancer du poumon et 20 800 décès liés à cette maladie en 2016 au Canada. Le CPNPC représente, pour sa part, 85 % de tous les cancers du poumon. Parmi les patients atteints d'un CPNPC, environ 50 % présentent une maladie de stade IV au moment où ils consultent, tandis que 25 % à 30 % présentent une maladie de stade III localement avancée. Par ailleurs, la résection chirurgicale n'est possible que chez environ 20 % à 25 % des patients dont la maladie est au stade précoce. L'incidence du CPNPC augmente avec l'âge, l'âge médian au moment du diagnostic est de 70 ans. Étant donné la forte proportion de patients dont la maladie est à un stade avancé, il n'est guère surprenant que le taux de survie anticipé de cinq ans soit de 18 %. Les mutations du gène BRAF, lesquelles concernent le CPNPC non épidermoïde, sont peu fréquentes et s'observent dans environ 2 % des adénocarcinomes pulmonaires. Au Canada, cela représente de 250 à 380 patients par an, qui, pour la moitié environ, sont porteurs d'une mutation V600E. La prise de décision thérapeutique concernant le CPNPC avancé ou métastatique est généralement fonction de la présence ou de l'absence ainsi que du type de mutation conductrice au traitement de première intention. Les immunothérapies (nivolumab ou pembrolizumab) constituent les traitements de deuxième intention pour les patients sans mutation conductrice. Les patients porteurs de la mutation conductrice du gène ALK ou EGFR reçoivent d'emblée une thérapie ciblée, une chimiothérapie à base de platine en deuxième intention, une immunothérapie en troisième intention (nivolumab ou pembrolizumab) et une monochimiothérapie en quatrième intention. Bien que des thérapies ciblées soient actuellement offertes, il est nécessaire de trouver de nouvelles cibles thérapeutiques en vue d'accroître les options de traitement pour les patients non porteurs de la mutation du gène EGFR de type sauvage ou ALK (p. ex., mutation du gène BRAF V600). Bien que la détection d'anomalies moléculaires rares chez cette population de patients, y compris les mutations BRAF, constitue une première étape dans l'avancement des options thérapeutiques, le CEEP constate que les patients présentant une mutation du gène BRAF V600 bénéficient d'options de traitement après une chimiothérapie systémique. Lors du réexamen de la recommandation initiale, le Comité a pris note des commentaires du demandeur, des groupes de cliniciens inscrits et d'un groupe de défense des intérêts des patients faisant état du besoin non comblé d'options thérapeutiques chez cette population de patients. Il reconnaît que des options de traitement plus efficaces, en particulier des thérapies ciblant des mutations précises, sont une constante nécessité pour les patients. Toutefois, compte tenu de l'incertitude des éléments probants présentés dans l'essai BRF113928 et de l'offre d'options de traitement ayant démontré des bénéfices cliniques importants sur le plan de la SG (c.-à-d., les immunothérapies), le CEEP n'est pas en mesure de conclure que le traitement combiné dabrafénib/tramétinib répond à un besoin non comblé. Il réitère que les ECR ayant établi l'efficacité et l'innocuité des immunothérapies pour le CPNPC avancé n'excluent pas les patients porteurs d'une mutation du gène BRAF V600E, ce qui signifie que ces traitements peuvent dès lors être utilisés chez cette population.



## Commentaires des cliniciens inscrits : opinion variable sur l'efficacité comparative par rapport aux immunothérapies

Les cliniciens ayant soumis leurs commentaires font état d'un besoin insatisfait que le traitement combiné dabrafénib-tramétinib est susceptible de combler. Selon les données sur l'histoire naturelle du CPNPC avec mutation du gène BRAF, la SG de ces patients est meilleure que celle du patient présentant un cancer du poumon typique, et ces patients sont généralement admissibles à plusieurs traitements successifs. Les cliniciens constatent que le traitement combiné dabrafénib-tramétinib offre un bénéfice en termes de taux de réponse et semble supérieur aux résultats historiques observés avec le docétaxel. Des bénéfices sont observés dans d'autres sous-groupes de cancer du poumon avec anomalies moléculaires, par exemple des mutations de l'EGFR, mais aussi des translocations des gènes ALK et ROS1. Toutefois, les taux de réponse observés avec nivolumab sont plus élevés que ceux de l'essai BRF113928, et on ne peut déterminer si dabrafénib plus tramétinib est supérieur aux immunothérapies. Les opinions divergent en ce qui concerne le moment où il faudrait utiliser dabrafénib plus tramétinib au cours du traitement des patients. Un groupe de cliniciens inscrits indique qu'on devrait recourir au traitement combiné dabrafénib-tramétinib après l'échec d'un doublet de chimiothérapie à base de platine. Par contre, d'après un autre groupe, dabrafénib plus tramétinib serait offert comme traitement de troisième ou de dernière intention après l'immunothérapie et le doublet de chimiothérapie à base de platine. Ils considèrent le traitement combiné dabrafénib-tramétinib comme un traitement « appréciable » plutôt que « nécessaire ». De plus, les cliniciens ajoutent que la plupart des patients porteurs d'une mutation du gène BRAF sont des fumeurs ou d'anciens fumeurs, et que l'immunothérapie a plus de chance d'être bénéfique dans cette population selon les essais cliniques pivots. Le CEEP a discuté des observations de ces cliniciens et estime qu'en l'absence de données comparatives solides sur l'efficacité, il n'est pas en mesure de conclure que dabrafénib plus tramétinib offre un bénéfice par rapport aux options de traitement actuellement disponibles, comme nivolumab et pembrolizumab.

Les commentaires des cliniciens inscrits précisent que l'essai BRF113928 est un complément à la recherche approfondie entreprise sur le mélanome avec mutation du gène BRAF. Ils soulignent que l'innocuité et l'efficacité de cette thérapie combinée ont bien été établies par plusieurs ECR. Cependant, les données actuelles suggèrent que dabrafénib plus tramétinib a une efficacité similaire chez les patients porteurs d'une mutation du gène BRAF et atteints d'un cancer du poumon et ceux atteints d'un mélanome avec mutation du gène BRAF V600. Les cliniciens ajoutent également que le profil des EI est semblable chez les patients atteints de cancer du poumon et ceux atteints de mélanome, et la combinaison thérapeutique est tolérable dans les deux groupes. Au vu du faible nombre de patients présentant un CPNPC avec mutation du gène BRAF, les cliniciens inscrits n'anticipent pas que des ECR seront effectués dans ce contexte. Le CEEP a examiné les observations de ces cliniciens et a discuté du mécanisme d'action comme justification raisonnable pour déterminer le potentiel de bénéfice. Cependant, pour des résultats importants tels que la SG ou la SSP, il n'est pas approprié de s'en servir pour réaliser des extrapolations aux diverses indications. Le Comité réitère que des essais démontrent une variabilité de résultats entre les différentes indications là où l'intervention et le mécanisme d'action ciblé sont similaires. Il considère que des preuves cliniques directes ou indirectes plus robustes sont nécessaires pour confirmer l'efficacité et l'innocuité comparatives de dabrafénib plus tramétinib dans un contexte où le remboursement des options de traitement est autorisé sur la base d'ECR établissant un bénéfice sur le plan de la SG et de la SSP. Le CEEP convient que l'incidence du CPNPC avec mutation du gène BRAF V600 est faible, mais l'incidence et la prévalence du cancer du poumon sont élevées, et il aurait été faisable de mener un ECR multicentrique avec des comparateurs appropriés. Dans l'ensemble, compte tenu de l'incertitude des données probantes, le Comité ne peut tirer de conclusion sur l'efficacité comparative de dabrafénib plus tramétinib.

Lors de la reconsidération de la recommandation initiale, le CEEP a pris note des commentaires des groupes de cliniciens inscrits se rapportant à l'efficacité de dabrafénib plus tramétinib. Il réitère que l'efficacité thérapeutique dans d'autres indications ne constitue pas à elle seule une preuve suffisante d'efficacité chez les patients atteints d'un CPNPC avec mutation du gène BRAF V600E, particulièrement dans un contexte où des ECR ont démontré que les options thérapeutiques actuelles (c.-à-d. les immunothérapies) se traduisent en bénéfice sur le plan de la SG. Le demandeur précise dans ses commentaires qu'une étude suggère que la réponse objective peut être un substitut de la SG. Cependant, les preuves à ce sujet sont contradictoires, comme en témoignent d'autres études indiquant le contraire. Le Comité juge qu'un ECR aurait été faisable au vu de l'incidence du cancer du poumon dans le monde entier si les commanditaires avaient mené un ECR multicentrique international. Le CEEP est toutefois d'avis qu'il est possible qu'un ECR pour cette combinaison ne soit pas réalisé, mais fait remarquer que dans des cas comme celui-ci où les données probantes disponibles ne sont pas solides, il serait très utile que le demandeur fournisse d'autres preuves établissant l'efficacité comparative. Le CEEP estime important d'avoir, au minimum (1) des données historiques (c.-à-d., rétrospectives) sur les résultats des traitements actuellement disponibles pour les patients présentant un CPNPC métastatique avec mutation du gène BRAF 600E précédemment traité par chimiothérapie. Ces résultats doivent être appariés de manière appropriée avec les données des résultats du traitement avec dabrafénib plus tramétinib afin d'évaluer l'efficacité comparative et l'innocuité des traitements d'immunothérapie et de

dabrafénib plus tramétinib; (2) davantage de données substantielles pour démontrer la validité du taux de réponse comme indicateur substitutif du taux de SG pour le cancer du poumon, peu importe le traitement, ainsi que pour les patients qui ont reçu dabrafénib plus tramétinib; (3) des données permettant de savoir si la mutation du gène BRAF V600E est un modificateur d'effet ou un facteur de pronostic dans ce contexte de la maladie. Le Comité remarque également quelques différences dans les perspectives fournies par les cliniciens inscrits dans les documents relatifs à leurs observations initiales et aux commentaires sur l'importance de dabrafénib plus tramétinib comme option thérapeutique potentielle. Il précise qu'il est important que la perspective des cliniciens inscrits dans leurs commentaires soit sans ambiguïté, ceci afin de l'aider à mieux faire la distinction entre les opinions majoritaires et minoritaires concernant le médicament à l'étude.

## VALEURS ET ATTENTES DES PATIENTS

### Valeurs des patients atteints de CPNPC avec mutation du gène BRAF V600 : maîtrise de la maladie et des effets secondaires du traitement

Les commentaires du groupe de défense des intérêts des patients révèlent que le cancer du poumon est une maladie dévastatrice qui a un impact négatif considérable sur la vie quotidienne des patients et des aidants. Les symptômes les plus fréquemment ressentis par les patients comprennent la douleur (parfois très intense), l'essoufflement, la toux, la faiblesse, la fatigue et le confinement au lit. Ces symptômes ne sont pas statiques ou constants, mais varient fréquemment, ce qui peut aussi être difficile à gérer. La fatigue, la perte d'appétit, la toux, la douleur, l'essoufflement et l'hémoptysie sont des indicateurs prévisionnels significatifs connus de la QdV. Des patients atteints de cancer du poumon ajoutent que la maladie a des répercussions sur plusieurs aspects de leur vie quotidienne, notamment leur capacité de travailler, voyager, socialiser et participer à des activités physiques et de loisir. Sont également touchés leurs relations avec leur famille et leurs amis, leur indépendance, leur bien-être émotionnel et leur situation financière. Les patients font remarquer que l'anxiété ou l'inquiétude fréquente ou constante sont chose courante. D'après les commentaires, le taux de dépression chez les patients atteints de cancer avancé du poumon varie de 16 % à 50 % et est systématiquement plus élevé que chez les patients atteints d'autres cancers. Étant donné l'absence de données de l'essai BRF113928, le CEEP n'est pas à même de déterminer l'impact de dabrafénib plus tramétinib sur la QdV, valeur importante aux yeux des patients.

Le CEEP se rend compte du fardeau énorme que doivent supporter les patients et leurs aidants. Prendre soin des patients influe sur le travail, les finances, les relations avec la famille et les amis, les activités physiques et de loisir, l'indépendance et la capacité de voyager et de socialiser. Les aidants mentionnent que le fardeau élevé des symptômes du cancer du poumon est difficile à gérer, aussi bien pour eux-mêmes que pour les patients. Par ailleurs, ils sont victimes de stigmatisation unique au cancer du poumon, ce qui leur impose une charge émotionnelle supplémentaire. Le temps nécessaire pour effectuer les tests chez les patients en vue de confirmer le diagnostic est une source d'appréhension et d'anxiété énorme pour les aidants. En conséquence, les aidants et les patients souhaitent que les tests soient réalisés le plus tôt possible. Les aidants décrivent la possibilité d'un traitement spécialement conçu pour le gène BRAF comme un soulagement qui représente un espoir considérable.

### Valeurs et attentes des patients concernant le traitement : amélioration de l'efficacité, réduction des effets secondaires et offre d'une option thérapeutique par voie orale

Les patients mentionnent que les traitements actuels apportent un certain soulagement des symptômes suivants : fatigue, essoufflement, toux, perte d'appétit et faible énergie. Toutefois, ils indiquent également que les effets secondaires tels que les palpitations, la sécheresse buccale, les ulcères buccaux, les troubles de la vision, les troubles urinaires et l'impact sur l'humeur doivent être mieux gérés. Dans leurs commentaires, les patients ne mentionnent pas leur expérience avec les immunothérapies. Cependant, ils décrivent le fardeau de la chimiothérapie, lequel est ressenti durant toutes les étapes du traitement. Les patients souhaitent obtenir des traitements qui permettent d'augmenter leur autonomie et de diminuer le besoin d'assistance en réduisant la nécessité de rendez-vous médicaux et la charge financière. Ils ajoutent également que les délais inutiles dans la confirmation de leur diagnostic pourraient être évités si leur médecin généraliste était mieux équipé pour détecter les symptômes du cancer du poumon plus tôt.

Les patients désireraient obtenir de nouveaux traitements qui interrompent ou ralentissent la progression de la maladie, réduisent la douleur, la fatigue, la toux et l'essoufflement et augmentent l'appétit et l'énergie. Ils s'attendent à ce que dabrafénib plus tramétinib réduise ou élimine les effets secondaires suivants : douleur, fatigue, nausée, essoufflement, perte d'appétit, faible énergie, incapacité à combattre l'infection, sensation de brûlure cutanée, et impact sur l'humeur. Les patients souhaitent également avoir la possibilité d'obtenir des traitements à domicile et s'attendent à une réduction des coûts associés au traitement. En l'absence de données comparatives sur l'efficacité, le CEEP n'est pas en mesure de déterminer si dabrafénib plus tramétinib offre des bénéfices aux patients outre ceux

observés avec les options de traitement actuellement disponibles qui ont démontré des bénéfices en termes de SG et de SSP dans les essais randomisés. Le Comité reconnaît que l'administration par voie orale facilite la prise du traitement pour les patients. Toutefois, les coûts associés au traitement seraient augmentés pour certains patients, car chacun de ces deux médicaments s'accompagnerait d'honoraires de pharmacien, d'une quote-part et de diverses franchises appliquées dans les provinces où les médicaments oraux sont financés par des programmes d'assurance médicaments.

Parmi les patients qui ont fait part de leurs commentaires, neuf ont été traités par le traitement combiné dabrafénib-tramétinib. Sept déclarent que leur réponse à ce traitement a été positive. Le CEEP constate que les effets secondaires varient considérablement d'un patient à l'autre et que quelques-uns ne ressentent aucun effet secondaire tandis que d'autres subissent des effets secondaires élevés à graves à la suite de ce traitement. Un patient, fatigué, essoufflé et toussant de 200 à 500 fois par jour, s'est senti bien, a cessé de tousser, a vu les symptômes disparaître et n'a subi aucun effet secondaire après avoir pris le traitement à l'étude. Les effets secondaires les plus fréquemment signalés sont les symptômes similaires à ceux de la grippe et la fièvre (n = 6), les nausées (n = 5), la fatigue (n = 5), les frissons (n = 4) et les éruptions cutanées (n = 3). Des troubles de la vision ainsi qu'une hypersensibilité au soleil sont également signalés dans un cas chacun. Dans les deux cas, les effets secondaires étaient si graves qu'une hospitalisation s'est avérée nécessaire.

Dans l'ensemble, le CEEP estime que l'administration par voie orale, la démonstration d'une activité tumorale et le profil de toxicité accru, mais gérable de dabrafénib plus tramétinib sont des aspects qui s'alignent sur les valeurs des patients. Cependant, la grande incertitude qui subsiste dans les estimations de l'effet clinique de dabrafénib plus tramétinib par rapport aux autres traitements possibles ne s'aligne pas sur les valeurs de patients. Le Comité insiste sur le besoin continu d'options de traitement plus efficaces pour les patients. Toutefois, compte tenu de la disponibilité des immunothérapies (nivolumab et pembrolizumab), il juge que les patients ont accès à d'autres options thérapeutiques. Dans l'ensemble, il est d'avis que dabrafénib plus tramétinib s'aligne partiellement sur les valeurs des patients.

Lors du réexamen de la recommandation initiale, le CEEP note, d'après les commentaires d'un groupe de défense des intérêts des patients, qu'un traitement avec dabrafénib plus tramétinib s'aligne totalement sur les valeurs des patients. Bien que ce groupe atteste de l'efficacité du traitement, le Comité n'est pas convaincu que les éléments probants disponibles démontrent un bénéfice clinique net global, et par conséquent, il ne peut convenir du total alignement du traitement sur la volonté des patients de disposer d'un traitement plus efficace. En outre, le groupe de patients fait observer que le Comité privilégie les immunothérapies aux médicaments ciblés. Le Comité a discuté de ces remarques et réaffirme qu'il s'efforce de veiller à ce que sa prise de décision repose sur des preuves rigoureuses. Dans ce cas précis, le Comité n'est pas convaincu de la suffisance des preuves pour appuyer une décision de remboursement de dabrafénib plus tramétinib avant celui des options de traitement efficaces (p. ex., les immunothérapies) qui ont démontré un prolongement cliniquement significatif de la SG à l'issue d'essais comparatifs randomisés. Le CEEP a également examiné les commentaires selon lesquels la présentation du groupe de défense des intérêts des patients fournit les données probantes relatives à l'impact de dabrafénib plus tramétinib sur la QdV des patients. Il est d'avis que la rétroaction des patients l'aide énormément à comprendre leur expérience, notamment en ce qui concerne le traitement à l'étude, par rapport aux données probantes d'essais cliniques. Il insiste toutefois sur le fait qu'il ne peut utiliser l'information issue des commentaires des patients comme substitut aux données probantes des essais cliniques. Bien que les observations des patients soient soigneusement examinées, le CEEP estime que chaque élément de son cadre de délibération doit être abordé en fonction des éléments de preuve appropriés dont il dispose.

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

Le Groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA a évalué les analyses cout/efficacité et cout/utilité comparant le traitement combiné dabrafénib-tramétinib chez les patients présentant un CPNPC avec mutation du gène BRAF V600 déjà traité par une chimiothérapie à chacun des schémas thérapeutiques suivants : docétaxel, pemetrexed, nivolumab et pembrolizumab. L'analyse économique présentée inclut également l'erlotinib et les soins de soutien optimaux comme comparateurs, mais le GOE du PPEA ne les considère pas comme des comparateurs appropriés.

### Fondement du modèle économique : essai clinique non comparatif, cout élevé du médicament

Les couts pris en compte dans l'analyse comprennent ceux liés au médicament, à l'administration, au traitement subséquent, au suivi, à la gestion des EI et aux soins palliatifs.

Les effets cliniques pris en considération dans l'analyse sont fondés sur une MR et une CIAP. On relève des limitations dans la comparabilité des patients de l'essai BRF113928 et des essais correspondants utilisés pour générer des données probantes pour les comparateurs appropriés — principalement la comparaison entre les patients sélectionnés porteurs d'une mutation du gène BRAF V600 et les patients non sélectionnés de tous les autres essais. Sans des données solides directes ou indirectes sur l'efficacité comparative, on ne peut déterminer l'ampleur et la direction de l'impact des facteurs-clés des modèles économiques tels que la survie, les valeurs d'utilité ou la durée du traitement. En l'absence d'autres sources de données, le GOE du PPEA a eu recours aux données générées par la MR et la CIAP.

### Couts liés au médicament : cout élevé du traitement combiné

Le dabrafénib coûte 65,23 \$ par gélule de 75 mg. À la dose recommandée de 150 mg deux fois par jour, le dabrafénib revient à 260,93 \$ par jour, soit 7 306,10 \$ par cure de 28 jours. Le tramétinib coûte 298,70 \$ par comprimé de 2 mg. À la dose recommandée de 2 mg une fois par jour, le tramétinib revient à 298,70 \$ par jour, soit 8 363,60 \$ par cure de 28 jours.

### Rapport cout/efficacité estimatif : incertitude considérable quant aux estimations de l'efficacité clinique

Le CEEP a délibéré sur le rapport cout/efficacité de dabrafénib plus tramétinib. En raison des limitations considérables constatées dans les données cliniques disponibles sur dabrafénib plus tramétinib issues d'une étude non randomisée, l'absence d'estimations solides de l'efficacité comparative directe ou indirecte pour la SSP et la SG et le cout élevé de ce traitement combiné, il arrive à la conclusion que dabrafénib plus tramétinib n'est pas rentable. En l'absence de sources de données directes ou indirectes solides, le GOE du PPEA s'est servi des estimations de l'efficacité présentées, lesquelles reposent sur une CIAP/une MR. Étant donné les limites relevées dans cette analyse, le Comité juge que les estimations du GOE sont des plus incertaines. Le GOE a pris en compte cette incertitude en fournissant une estimation plus faible et en n'imposant aucune limite au seuil supérieur de l'estimation dans son analyse. Le CEEP souligne par ailleurs que le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) est principalement motivé par le cout de dabrafénib plus tramétinib, et qu'une diminution substantielle du prix indiqué pour cette combinaison thérapeutique est nécessaire pour que le traitement soit rentable. Le Comité appuie la conclusion générale du GOE selon laquelle au vu de l'absence d'estimations solides comparatives directes ou indirectes de la SSP et la SG, le degré d'incertitude entourant les estimations de l'effet clinique supplémentaire de dabrafénib plus tramétinib est élevé, et cette incertitude considérable ne transparait pas entièrement dans les estimations du GOE. D'autres facteurs qui influencent le plus l'efficacité différentielle incluent la durée du traitement et l'inclusion des tests pour le gène BRAF. Dans l'ensemble, en s'appuyant sur les limites relevées dans les données probantes cliniques et le cout élevé du médicament, le CEEP estime que dabrafénib plus tramétinib n'est pas rentable.

## FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

### Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : cout élevé et absence de comparateur

Le CEEP a discuté de la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement de dabrafénib plus tramétinib pour le traitement des patients atteints de CPNPC avancé avec mutation du gène BRAF V600 précédemment traité par chimiothérapie. Le Comité fait observer qu'en tant qu'option entièrement orale, dabrafénib plus tramétinib peut être administré aux patients plus facilement que les thérapies intraveineuses dans les milieux ruraux et urbains. Par contre, les couts associés au traitement augmenteraient pour certains patients, car chacun de ces deux médicaments s'accompagnerait d'honoraires de pharmacien, d'une quote-part et de diverses franchises

appliquées dans les provinces où les médicaments par voie orale sont financés par l'entremise des régimes d'assurance médicaments. Des obstacles à la mise en œuvre sont également relevés et associés à la difficulté d'observance du traitement causée par le nombre de comprimés à prendre et la confusion posologique. Malgré les facilitateurs de mise en œuvre, le CEEP juge que dabrafénib plus tramétinib ne doit pas être remboursé en raison de l'incertitude constatée dans les données d'essais cliniques.

En recommandant de ne pas rembourser ce traitement, le Comité reconnaît la nécessité d'options de traitement supplémentaires chez cette population de patients. Le CEEP fait également remarquer que des options de traitement avec bénéfice démontré sur le plan de la SG et de la SSP sont depuis peu disponibles dans ce contexte. Le Comité a soupesé la solidité des données probantes de l'essai BRF113928 et souligne que ses recommandations se doivent d'être équitables, transparentes, opportunes et responsables envers les patients, les bailleurs de fonds du secteur des soins de la santé et le public, ceci afin de s'assurer que les options thérapeutiques efficaces soient prises en considération aux fins de financement public. Cependant, le CEEP reconnaît également que ces recommandations doivent être rigoureuses, cohérentes et fondées sur des données probantes. Par conséquent, au vu des données probantes considérablement incertaines présentées dans l'essai BRF113928, de la disponibilité des options de traitement dans ce contexte et de la demande croissante en ressources publiques limitées pour financer des traitements efficaces, le CEEP n'est pas pour l'instant à même de recommander le remboursement de dabrafénib plus tramétinib.

## Renseignements sur le médicament et la maladie

<b>Médicament</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le dabrafénib est un inhibiteur du gène BRAF V600; le tramétinib est un inhibiteur de la protéine kinase activée par des mitogènes (MEK).</li> <li>Le dabrafénib se présente sous forme de capsules de 50 mg et de 75 mg; le tramétinib se présente sous forme de comprimés de 0,5 mg et 2 mg.</li> <li>Les doses recommandées sont : dabrafénib 150 mg par voie orale et tramétinib 2 mg par voie orale, tous les deux une fois par jour, jusqu'à progression de la maladie.</li> </ul>
<b>Cancer</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cancer du poumon non à petites cellules métastatique avec mutation du gène BRAF V600</li> </ul>
<b>Faits et chiffres sur la maladie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Environ 2 % des adénocarcinomes pulmonaires (250 à 380 patients par an).</li> <li>Avec les traitements actuels, les estimations de la survie au terme d'un an varient de 42 % à 51 % au traitement de deuxième intention.</li> </ul>
<b>Traitement de référence actuel</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nivolumab</li> <li>Pembrolizumab</li> <li>Docétaxel</li> <li>Pemetrexed</li> </ul>
<b>Limite du traitement actuel</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Absence de thérapies ciblées pour la population porteuse d'une mutation du gène BRAF V600</li> <li>Administration intraveineuse des thérapies actuelles</li> </ul>

## 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 concernant la recommandation initiale**

D <sup>re</sup> Maureen Trudeau, oncologue (présidente)	D <sup>r</sup> Anil Abraham Joy, oncologue
D <sup>r</sup> Paul Hoskins, oncologue (vice-président)	Karen MacCurdy Thompson, pharmacienne
D <sup>r</sup> Scott Berry, oncologue	Valerie McDonald, patiente suppléante
D <sup>r</sup> Kelvin Chan, oncologue	Carole McMahan, patiente membre
D <sup>r</sup> Matthew Cheung, oncologue	D <sup>re</sup> Catherine Moltzan, oncologue
D <sup>r</sup> Craig Earle, oncologue	Jo Nanson, patiente membre
D <sup>r</sup> Allan Grill, médecin de famille	D <sup>re</sup> Marianne Taylor, oncologue
Don Husereau, économiste de la santé	Danica Wasney, pharmacienne

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

D<sup>r</sup> Anil Abraham Joy, D<sup>r</sup> Kelvin Chan, Danica Wasney et Jo Nanson, qui n'étaient pas présents à la réunion.

#### **Membres du CEEP au cours des délibérations concernant la recommandation finale**

D <sup>re</sup> Maureen Trudeau, oncologue (présidente)	D <sup>r</sup> Winson Cheung, oncologue
D <sup>re</sup> Catherine Moltzan, oncologue (coprésidente)	D <sup>r</sup> Anil Abraham Joy, oncologue
D <sup>r</sup> Avram Denburg, oncologue pédiatre	Leela John, pharmacienne
D <sup>r</sup> Kelvin Chan, oncologue	Valerie McDonald, patiente
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	Carole McMahan, patiente
D <sup>r</sup> Matthew Cheung, oncologue	Cam Lane, patient suppléant
D <sup>r</sup> Craig Earle, oncologue	D <sup>re</sup> Marianne Taylor, oncologue
D <sup>re</sup> Christine Kennedy, médecin de famille	Mike Doyle, économiste de la santé

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

- Kelvin Chan et Lauren Flay Charbonneau, qui n'étaient pas présents à la réunion.
- Cam Lane, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de patient suppléant.
- Mike Doyle, qui n'a pas voté en raison d'un conflit d'intérêts.

## Conflits d'intérêts

Les membres du CEEP 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 CEEP 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 de dabrafénib plus tramétinib dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules avec mutation du gène BRAF V600, six membres sont en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu et, conformément aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts, aucun d'eux n'a été exclu du vote. Pour ce qui est de la recommandation finale, six membres sont en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu et, conformément aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts, l'un d'eux a été exclu du vote.

## Sources d'information consultées

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

## Consultation d'information du domaine public

# ACMTS

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. Il n'y avait aucune information confidentielle dans le présent document de recommandation.

## 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).