

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Atézolizumab (Tecentriq)

Indication : En monothérapie dans le traitement adjuvant du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) dont au moins 50 % des cellules tumorales expriment le ligand de mort cellulaire programmée de type 1 (PD-L1) chez le patient ayant subi une résection tumorale et une chimiothérapie à base de sels de platine.

Promoteur : Hoffmann-La Roche

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.

ISSN : 2563-6596

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

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

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

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

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

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

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

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

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

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

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

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Tecentriq?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Tecentriq après une chirurgie et une chimiothérapie dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) de stade II à IIIA dont au moins 50 % des cellules tumorales expriment le ligand de mort cellulaire programmée de type 1 (PD-L1) en l'absence de mutations dans les gènes *EGFR* ou *ALK*, sous réserve de conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Tecentriq ne doit être remboursé que chez les adultes (18 ans et plus) ayant un CPNPC de stade II à IIIA dont au moins 50 % des cellules tumorales expriment PD-L1, en l'absence de mutations dans les gènes *EGFR* ou *ALK*.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Tecentriq ne doit être utilisé qu'en monothérapie après une chirurgie et une chimiothérapie. Pour qu'il soit remboursé, il doit être prescrit par un spécialiste, et le patient doit être en relativement bonne santé (bon indice fonctionnel selon l'évaluation d'un spécialiste). Le traitement ne doit pas être remboursé si le patient n'est pas admissible à la chirurgie ou à la chimiothérapie. Enfin, le prix Tecentric doit être réduit pour que le médicament soit rentable et abordable.

Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

- Les données probantes issues d'un essai clinique montrent que Tecentriq réduit le risque de récurrence du cancer par rapport au traitement symptomatique optimal (TSO).
- À la lumière de l'évaluation menée par l'ACMTS sur les données d'économie de la santé, Tecentriq ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Une réduction de prix est donc nécessaire.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Tecentriq devrait coûter aux régimes publics d'assurance médicaments environ 59 millions de dollars sur les trois prochaines années.

Autres renseignements

Qu'est-ce que le cancer du poumon non à petites cellules de stade précoce?

Le CPNPC est le type de cancer du poumon le plus courant. Chez les personnes atteintes d'un CPNPC, les cellules prolifèrent de manière inhabituelle à l'intérieur des poumons ou du revêtement des voies respiratoires et forment une tumeur. Un cancer de stade I, II ou IIIA est considéré comme un cancer de stade précoce, ce qui signifie que la tumeur ne s'est pas propagée à d'autres parties du corps.

Besoins non comblés en contexte de cancer du poumon non à petites cellules

L'intervention chirurgicale est utilisée chez les patients atteints d'un CPNPC à un stade précoce dans un but curatif. Cependant, après celle-ci, la maladie peut récidiver chez certains patients; il faut donc des traitements capables de prévenir les récurrences.

Combien coûte Tecentriq?

Le traitement par Tecentriq devrait coûter environ 9 035 \$ par cycle de 28 jours.

Recommandation

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS recommande le remboursement de l'atézolizumab en monothérapie dans le traitement adjuvant du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) de stade II à IIIA (selon la 7^e édition de l'*American Joint Committee on Cancer* [AJCC]) dont au moins 50 % des cellules tumorales expriment le ligand de mort cellulaire programmée de type 1 (PD-L1) en l'absence d'aberrations génomiques dans les gènes *EGFR* ou *ALK*, chez les adultes qui ont subi une résection tumorale complète sans progression de la maladie à la suite d'une chimiothérapie adjuvante à base de sels de platine, sous réserve des conditions énumérées au tableau 1.

Justification

Une étude de phase III, multicentrique, ouverte et randomisée (IMpower010) montre que l'atézolizumab procure un bénéfice cliniquement significatif en ce qui concerne la survie sans maladie (SSM) (rapport des risques instantanés [RRI] de 0,47; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,29 à 0,75; valeur *p* de 0,0012), par rapport au traitement symptomatique optimal (TSO), chez les patients atteints d'un CPNPC de stade II à IIIA ayant subi une résection tumorale complète et reçu une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine. L'atézolizumab répond à un besoin non comblé dans cette population de patients ayant un pronostic sombre et un risque élevé de récurrence de la maladie.

Les patients indiquent qu'il est important de disposer d'une autre option de traitement qui présente des effets secondaires maîtrisables, retarde la progression de la maladie, prolonge la survie et maintient leur qualité de vie, ainsi que leur autonomie et leurs capacités fonctionnelles afin de réduire au minimum le fardeau supporté par les aidants et les proches. À la lumière des données probantes, le CEEP conclut que l'atézolizumab répond à certains des besoins mentionnés par les patients, comme il offre une option de traitement supplémentaire qui retarde la récurrence de la maladie.

D'après le prix indiqué par le promoteur, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) de l'atézolizumab par rapport à la surveillance active est de 68 858 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ). À cette valeur du RCED et à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ, l'atézolizumab n'est pas considéré comme rentable chez l'adulte ayant un CPNPC de stade II à IIIA dont au moins 50 % des cellules tumorales expriment PD-L1 en l'absence de mutations dans les gènes *EGFR* ou *ALK*, qui a subi une résection tumorale complète et reçu une chimiothérapie à base de sels de platine. Une réduction du prix est nécessaire afin que le traitement soit considéré comme rentable à ce seuil.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Amorce du traitement		
1. Le traitement par l'atézolizumab n'est instauré qu'en monothérapie	Même si l'indication approuvée par Santé Canada utilise les stades définis	Les cliniciens experts sont d'avis que les patients atteints d'une tumeur primaire de

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
<p>dans le traitement adjuvant du CPNPC de stade II à IIIA dont au moins 50 % des cellules tumorales expriment PD-L1 en l'absence de mutations dans les gènes <i>EGFR</i> ou <i>ALK</i> chez l'adulte qui a subi une résection tumorale complète et ne présente pas de progression de la maladie après une chimiothérapie adjuvante à base de sels de platine.</p>	<p>dans la 7^e édition de l'<i>American Joint Committee on Cancer</i>, le système de stadification figurant dans la 8^e édition est celui que les cliniciens au Canada utilisent à l'heure actuelle. Les cliniciens experts estiment que les patients admissibles selon les stades de la 8^e édition seraient ceux ayant subi la résection complète d'une tumeur primaire de stade II à IIIA de plus de 5 cm avec ou sans atteinte ganglionnaire, ou d'une tumeur primaire associée à une atteinte ganglionnaire, quelle que soit sa taille.</p> <p>Les patients dont la tumeur présente des mutations courantes du gène <i>EGFR</i> (délétion de l'exon 19 et mutation L858R dans l'exon 21) devraient se voir proposer l'osimertinib, et non l'atézolizumab, comme traitement adjuvant. Les inhibiteurs du point de contrôle immunitaire n'ont pas d'activité notable lorsque la tumeur a atteint un stade avancé et présente une fusion du gène <i>ALK</i>. Ainsi, une immunothérapie adjuvante procure un bénéfice limité, voire nul, chez un patient dont la tumeur présente une fusion du gène <i>ALK</i> et qui a subi une résection.</p>	<p>stade IIIB classée comme T3N2 ou T4N2 en raison de sa taille (plus de 7 cm) ou d'une atteinte du diaphragme et qui ont subi une résection tumorale complète devraient également être admissibles.</p> <p>La chimiothérapie devrait être amorcée dans les 12 semaines suivant la résection chirurgicale. L'amorce de l'atézolizumab dans les 3 à 8 semaines suivant la fin de la chimiothérapie s'avère raisonnable dans la pratique, de même que l'accès à ce médicament pendant une durée limitée pour les patients qui n'y étaient pas admissibles et qui ont reçu une chimiothérapie à base de sels de platine pendant une période allant jusqu'à 12 semaines.</p>
<p>2. Les patients présentent un bon indice fonctionnel.</p>	<p>D'après les cliniciens experts, si l'état de santé d'un patient lui permet de tolérer une chimiothérapie et que son indice fonctionnel ECOG est égal à 2, il peut recevoir l'atézolizumab.</p>	<p>—</p>
<p>3. Les patients sont inadmissibles à l'atézolizumab dans les cas suivants :</p> <p>3.1. ils sont inadmissibles à la résection chirurgicale;</p> <p>3.2. ils sont inadmissibles à l'amorce d'une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine.</p>	<p>Repose sur les critères de l'étude IMpower010.</p>	<p>Selon les cliniciens experts, les patients chez qui la chimiothérapie à base de cisplatine cause des effets toxiques après un cycle et qui ne peuvent poursuivre ce traitement devraient être admissibles à l'atézolizumab.</p>
Renouvellement		
<p>4. L'atézolizumab est renouvelé chez les patients qui tolèrent le traitement et ne présentent aucun signe de récurrence de la maladie.</p>	<p>Repose sur les critères de l'étude IMpower010 et sur l'opinion des cliniciens experts.</p>	<p>—</p>

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
5. Les patients font l'objet d'une recherche de signes de récurrence de la maladie par les méthodes d'évaluation usuelles.	Repose sur l'opinion des cliniciens experts.	—
Arrêt		
6. Le traitement par l'atézolizumab est arrêté dans les éventualités suivantes : 6.1. récurrence de la maladie; 6.2. apparition d'effets toxiques inacceptables; 6.3. atteinte de 48 semaines de traitement.	Repose sur les critères de l'étude IMpower010.	Si le traitement est interrompu à cause d'effets toxiques, sa durée maximale sera de 16 cycles.
Prescription		
7. L'atézolizumab est prescrit par un clinicien ayant une expertise dans la prise en charge du CPNPC.	Cette condition vise à ce que le traitement soit prescrit seulement aux patients chez qui il est approprié et à ce que les effets indésirables soient pris en charge rapidement de façon optimale.	—
Prix		
8. Une baisse de prix.	Dans la population visée par la demande de remboursement qui porte sur les patients dont la tumeur ne présente pas de mutations dans les gènes <i>EGFR</i> ou <i>ALK</i> , le RCED de l'atézolizumab est de 68 858 \$ l'AVAQ comparativement à la surveillance active. Une réduction du prix de 24 % est nécessaire pour que l'atézolizumab atteigne un RCED de 50 000 \$ l'AVAQ comparativement à la surveillance active.	—
Faisabilité de l'adoption		
9. Accès à l'analyse de l'expression de PD-L1	L'analyse de l'expression de PD-L1 est nécessaire pour sélectionner les patients dont au moins 50 % des cellules tumorales expriment PD-L1.	—

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CPNPC = cancer du poumon non à petites cellules; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1 = ligand de mort cellulaire programmée de type 1; RCED = rapport coût/efficacité différentiel

Points de discussion

- La portée de l'évaluation critique est limitée par la décision de Santé Canada de modifier l'avis de conformité afin qu'il ne s'applique qu'à un sous-ensemble de la population d'origine et non à l'ensemble de cette population. Par conséquent, l'étude IMpower010 n'a pas la

puissance nécessaire pour évaluer l'indication de Santé Canada faisant l'objet de l'examen. Cependant, la SSM des patients dont au moins 50 % des cellules tumorales expriment PD-L1 constitue un critère d'évaluation secondaire prédéterminé. Le CEEP examine l'utilité de la SSM en tant que critère d'évaluation principal dans un contexte de traitement adjuvant et note que les données sur la survie globale (SG) sont préliminaires. En accord avec les cliniciens experts, il convient que les résultats de l'étude IMpower010 font état d'un avantage cliniquement significatif quant à la SSM.

- Le CEEP se penche sur l'élargissement de l'admissibilité aux patients atteints d'une maladie de stade IB et à ceux dont moins de 50 % des cellules tumorales expriment PD-L1 et convient que, même si la population globale de l'étude IMpower010 englobe des patients atteints d'une maladie de stade IB ainsi que des patients dont moins de 50 % des cellules tumorales expriment PD-L1, ces sous-groupes dépassent la portée de la présente analyse, compte tenu de l'indication approuvée par Santé Canada. Le CEEP ne recommande donc pas le remboursement de l'atézolizumab pour ces sous-groupes. Il note également que l'étude IMpower010 est en cours et anticipe que lorsque toutes les données portant sur ces sous-groupes seront disponibles, Santé Canada pourrait autoriser l'élargissement de l'indication aux patients atteints d'une maladie de stade IB et à ceux dont moins de 50 % des cellules tumorales expriment PD-L1.
- Dans leurs observations à l'ACMTS, les groupes de patients soulignent que les patients veulent un traitement qui maintient la qualité de vie liée à la santé (QVLS). Or, la QVLS n'est pas mesurée dans l'étude IMpower010; par conséquent, le CEEP ne peut pas tirer de conclusion en ce qui concerne les bienfaits potentiels de l'atézolizumab sur cette mesure.
- Le CEEP examine le profil de toxicité de l'atézolizumab et prend note du taux d'abandon dû à des effets indésirables (EI) (19 % des patients traités par l'atézolizumab), qui sont principalement attribuables à une pneumonite (1,4 %), à une hypothyroïdie (1,4 %) ou à une augmentation du taux d'aspartate aminotransférase (AST) (1,4 %). Le Comité estime que ces EI sont attendus et maîtrisables.

Contexte

Le cancer du poumon est l'un des cancers les plus courants et la principale cause de décès par cancer au Canada. Le CPNPC représente environ 88 % des cas de cancer du poumon. Environ la moitié des cas de CPNPC au Canada sont de stade I à III au moment du diagnostic, et le tiers des patients atteints d'un CPNPC présentent une maladie opérable. Aux stades précoces (I à IIIA selon les critères de la 7^e édition de l'AJCC), le CPNPC est souvent asymptomatique. Lorsque les symptômes apparaissent, ils sont habituellement non spécifiques et difficiles à attribuer directement à un cancer du poumon. Il s'agit le plus souvent de fatigue, de toux, de douleurs à la poitrine ou à l'épaule, d'hémoptysie, de perte de poids, de dyspnée, d'enrouement, de douleurs osseuses et de fièvre. Les examens diagnostiques font notamment appel à l'imagerie, à savoir la tomographie par émission de positons (TEP) ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM), la bronchoscopie avec ou sans échographie endobronchique, et la biopsie tissulaire. L'analyse pathologique des biomarqueurs sur des échantillons de biopsie du poumon aide à déterminer les options de traitement et à stratifier le risque. La survie nette à 5 ans des patients atteints d'un cancer du poumon est de 22 %. Le taux de mortalité élevé associé à ce cancer reflète à la fois son taux d'incidence élevé et son faible taux de survie.

Le traitement du CPNPC de stade IB à IIIA (les stades IB à IIIA dans la 7^e édition de l'AJCC sont équivalents aux stades IIA à IIIB dans la 8^e édition) vise en premier lieu à guérir la maladie et à prolonger la survie, et en second lieu, à retarder une récurrence afin de permettre au patient de vivre sans maladie pendant plus longtemps. L'atteinte de ces objectifs thérapeutiques passe principalement par la résection chirurgicale de la tumeur, suivie de l'administration d'un doublet de chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine.

Le 14 janvier 2022, Santé Canada a autorisé l'emploi de l'atézolizumab en monothérapie dans le traitement adjuvant du CPNPC de stade II à IIIA (selon la 7^e édition de l'AJCC) dont au moins 50 % des cellules tumorales expriment PD-L1, chez l'adulte ayant subi une résection tumorale complète sans progression de la maladie à la suite d'une chimiothérapie adjuvante à base de sels de platine. L'atézolizumab est un anticorps monoclonal humanisé de la sous-classe des immunoglobulines G1 contenant un fragment cristallisable (Fc) produit par ingénierie. Il est offert en perfusion intraveineuse (IV) et la posologie recommandée dans la monographie est de 840 mg toutes les 2 semaines, 1 200 mg toutes les 3 semaines ou 1 680 mg toutes les 4 semaines.

Sources d'information utilisées par le Comité

Pour formuler sa recommandation, le Comité s'est penché sur les renseignements ci-dessous :

- l'examen d'un essai randomisé de phase III en cours mené chez des patients atteints d'un CPNPC de stade IB à IIIA (selon le système de stadification de l'Union internationale contre le cancer [UICC] ou celui de l'AJCC, 7^e édition) ayant subi une résection tumorale complète et reçu une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine;
- les points de vue de patients recueillis par deux groupes de défense des intérêts des patients, Cancer pulmonaire Canada et la Fondation santé pulmonaire;
- les observations des régimes d'assurance médicaments publics et des organismes de lutte contre le cancer qui prennent part au processus d'examen de l'ACMTS;
- les commentaires de deux cliniciens spécialistes expérimentés dans le diagnostic et le traitement du CPNPC;
- les commentaires de deux groupes de cliniciens, soit du Comité consultatif sur les médicaments (CCM) contre les cancers pulmonaires et thoraciques de Santé Ontario-Action Cancer Ontario (ACO) et de Cancer pulmonaire Canada;
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

Points de vue des parties prenantes

L'information présentée dans cette section résume les commentaires fournis par le groupe de défense des intérêts des patients qui ont répondu à la demande de rétroaction de l'ACMTS, et par le clinicien expert consulté aux fins de l'examen.

Observations des patients

Les commentaires de patients ont été obtenus auprès de deux groupes de défense des intérêts des patients : Cancer pulmonaire Canada et la Fondation santé pulmonaire. Cancer pulmonaire Canada est un organisme de bienfaisance national, membre de la Global Lung Cancer Coalition, qui sert de ressource pour l'éducation sur le cancer du poumon, le soutien aux patients, la recherche et la défense des intérêts. La Fondation santé pulmonaire, anciennement connue sous le nom d'Ontario Lung Association, est un organisme de bienfaisance qui offre de l'éducation, des programmes et des services aux patients et aux fournisseurs de soins de santé, en plus d'investir dans la recherche et l'amélioration des politiques en santé pulmonaire. Cancer pulmonaire Canada a recueilli les réflexions et les expériences de neuf patients atteints de CPNPC ou de cancer du poumon à petites cellules et d'une personne aidante (situés au Canada, aux États-Unis, au Royaume-Uni et en Australie) en décembre 2021 au moyen d'entrevues téléphoniques et d'analyses de l'environnement. La Fondation santé pulmonaire a mené des entrevues téléphoniques auprès de trois patients (en Ontario, au Manitoba et au Québec) entre septembre et octobre 2021, ainsi qu'auprès d'une infirmière autorisée et d'un éducateur agréé en santé respiratoire.

Les patients ayant répondu aux deux enquêtes mentionnent la difficulté à faire face au diagnostic et le fait que le mauvais pronostic lié au cancer du poumon leur fait perdre tout espoir, tout rayon de lumière et les fait se sentir moins humains, un sentiment qui est exacerbé lorsque le cancer est détecté tardivement. Ils signalent également que les symptômes liés au cancer sont difficiles à gérer. Bien que les symptômes physiques tels que l'essoufflement, la toux et la fatigue soient légers, les effets psychosociaux comme l'anxiété, la détresse, la dépression et certains des effets secondaires graves de la chimiothérapie, de la radiothérapie et de l'intervention chirurgicale (p. ex. nausées, vomissements, neuropathie, lésions pulmonaires) sont plus difficiles à supporter. De même, le fardeau psychosocial imposé aux membres de la famille et aux aidants a une incidence sur leur bien-être émotionnel, leur vie professionnelle ainsi que leur capacité à socialiser et à voyager.

Les patients interrogés considèrent comme important de retarder la progression de la maladie et de prolonger la rémission à long terme de façon à prolonger la survie, de réduire au minimum les effets secondaires des traitements, de maintenir l'autonomie et les capacités fonctionnelles (afin d'alléger le plus possible le fardeau des aidants et des proches) et d'avoir une qualité de vie pleinement satisfaisante. Les répondants font état du manque d'options thérapeutiques pour les patients atteints d'un cancer du poumon porteur d'une mutation conductrice du gène *PD-L1* qui permettent de réduire le risque de récurrence après la chimiothérapie postopératoire. Les patients veulent pouvoir choisir un traitement qui agit aux premiers stades de la maladie (plutôt qu'au stade métastatique) et qui offre une efficacité durable afin de stabiliser la maladie et d'augmenter les chances de guérison.

Observations de cliniciens

Cliniciens experts consultés par l'ACMTS

Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS indiquent que, malgré la chimiothérapie adjuvante qui constitue le traitement de référence actuel, de nombreux patients ayant subi une résection chirurgicale et reçu une chimiothérapie adjuvante présentent une récurrence. Dans la majorité de ces cas, la maladie est souvent incurable. L'avantage de la chimiothérapie adjuvante quant à la survie est modeste, ce qui met en avant le besoin de trouver d'autres traitements efficaces pour cette population de patients. Si son emploi est adopté, l'atézolizumab fournira une option de traitement additionnelle, et non une option de rechange

aux traitements existants (c.-à-d. qu'il serait administré en plus de la chimiothérapie adjuvante et non à la place de celle-ci) et pourra être offert aux patients atteints d'un CPNPC ayant subi la résection d'une tumeur primaire de plus de 5 cm, ou d'une tumeur primaire associée à une atteinte ganglionnaire, quelle que soit la taille de la tumeur, et dont au moins 50 % des cellules tumorales expriment PD-L1. La seule façon de savoir si le traitement adjuvant est efficace est de suivre un patient atteint de CPNPC après la fin de tous les traitements à visée curative jusqu'à la récurrence de la maladie. La plupart des récurrences surviennent dans les 5 ans suivant la fin du traitement. Le traitement par l'atézolizumab devrait être interrompu en cas d'EI dangereux ou intolérables, de récurrence de la maladie ou à la demande du patient. L'atézolizumab peut être administré en consultation externe dans un service de perfusion intraveineuse (IV) administrant déjà des inhibiteurs du point de contrôle immunitaire.

Groupes de cliniciens

Trois cliniciens ont transmis des commentaires au nom du CCM contre les cancers pulmonaires et thoraciques de Santé Ontario-ACO et 17 médecins traitant des patients atteints de cancer du poumon à travers le Canada par l'entremise de Cancer pulmonaire Canada.

Le CCM contre les cancers pulmonaires et thoraciques de Santé Ontario-ACO fait part du besoin de traitements permettant d'accroître les taux de guérison et de prolonger la SG. Les deux groupes indiquent que le besoin non satisfait le plus important est ressenti chez les patients atteints d'un cancer du poumon de stade II à III (selon les critères de l'UICC ou de l'AJCC, 8^e édition). Ils ajoutent que l'atézolizumab serait administré en complément des traitements postopératoires actuels du CPNPC après la résection et l'administration d'au moins une dose de chimiothérapie adjuvante (doublet à base de sels de platine), et ne remplacerait pas ces traitements. Le CCM contre les cancers pulmonaires et thoraciques de Santé Ontario-ACO indique que tous les patients dont la tumeur exprime PD-L1 et notamment ceux dont au moins 50 % des cellules tumorales expriment PD-L1 seraient candidats à l'atézolizumab. Selon Cancer pulmonaire Canada, les patients atteints d'un cancer du poumon de stade II à IIIA (selon les critères de l'UICC ou de l'AJCC, 7^e édition) dont au moins 1 % des cellules tumorales expriment PD-L1, d'après les résultats de l'immunohistochimie, seraient candidats à l'atézolizumab après la résection tumorale et l'administration d'au moins un cycle de traitement adjuvant, sans égard au stade de la maladie ou à la présence d'une atteinte ganglionnaire.

Le CCM contre les cancers pulmonaires et thoraciques de Santé Ontario-ACO considère que la SSM représente un résultat important sur le plan clinique. Cancer pulmonaire Canada souligne que la récurrence de la maladie (SSM) en elle-même devrait être considérée comme une issue essentielle (à part la SG, qui est la référence absolue) étant donné ses répercussions importantes sur les patients, ainsi que les ressources en soins de santé considérables et les importantes ramifications sociales qui s'y rattachent. Les deux groupes mentionnent l'arrêt du traitement à la progression de la maladie et en cas de toxicité. En ce qui concerne les lieux d'administration de l'atézolizumab, des endroits adéquats seraient les hôpitaux (services de consultation externe) selon le CCM contre les cancers pulmonaires et thoraciques de Santé Ontario-ACO, ou les centres de cancérologie où l'on effectue des perfusions selon Cancer pulmonaire Canada. Le CCM contre les cancers pulmonaires et thoraciques de Santé Ontario-ACO indique que l'on s'attend raisonnablement à ce qu'il y ait une corrélation entre les critères d'évaluation rapportés dans l'essai clinique et la SG. De plus, les deux groupes de cliniciens estiment que d'autres stratégies (p. ex., un cycle court de trois doses

d'immunothérapie néoadjuvante en combinaison avec de la chimiothérapie) coûteraient moins cher qu'une immunothérapie adjuvante administrée pendant toute une année.

Observations des régimes d'assurance médicaments

On a recueilli les commentaires des régimes d'assurance médicaments qui participent aux processus d'examen de remboursement de l'ACMTS. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS ont fourni des conseils sur les enjeux potentiels de mise en œuvre soulevés par les régimes d'assurance médicaments.

Tableau 2 : Réponses aux questions des régimes d'assurance médicaments

Questions de mise en œuvre	Réponse
Comparateurs pertinents	
Le dossier d'examen se base sur l'étude IMpower010, une étude randomisée de phase III comparant l'atézolizumab administré à raison de 1 200 mg par voie IV toutes les 3 semaines pendant 16 cycles (ou 1 an) au TSO.	Le CEEP constate que l'étude IMpower010 compare l'atézolizumab au TSO.
Amorce du traitement	
Le CEEP peut-il clarifier la population de patients admissibles selon le système de stadification de l'AJCC, 8 ^e édition?	<p>Le CEEP convient avec les cliniciens experts que la population admissible comprendrait les patients ayant subi la résection complète d'une tumeur primaire de plus de 5 cm, avec ou sans atteinte ganglionnaire, ou d'une tumeur primaire associée à une atteinte ganglionnaire, quelle qu'en soit la taille. Bien que l'indication de traitement par l'atézolizumab autorisée par Santé Canada repose sur le système de stadification utilisé dans la 7^e édition de l'AJCC, la pratique clinique canadienne se base désormais sur la 8^e édition.</p> <p>Le CEEP a passé en revue les principales différences entre la 7^e et la 8^e édition de l'AJCC relevées par les cliniciens experts, selon leur pertinence par rapport à l'indication :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dans la 7^e édition, les tumeurs T2 sont définies comme mesurant de plus de > 3 cm à 7 cm. Elles sont subdivisées en T2a : > 3 cm à 5 cm; T2b : > 5 cm à 7 cm. Une tumeur T2aN0 (aucune atteinte ganglionnaire) correspond au stade IB et une tumeur T2bN0, au stade IIA. Dans le cas des tumeurs de 4 cm ou plus, sans atteinte ganglionnaire, le traitement proposé est la chimiothérapie adjuvante. Ainsi, selon les critères de la 7^e édition, seulement certains patients atteints d'un cancer de stade IB sont admissibles à la chimiothérapie adjuvante. De même, l'étude IMpower010 a admis des patients atteints d'un cancer de stade IB en se fondant sur les mêmes critères. Dans la 8^e édition, T2a correspond à une tumeur de > 3 cm à 4 cm et T2b à une tumeur de > 4 cm à 5 cm, alors qu'une tumeur de > 5 cm à 7 cm est désormais classée T3. La stadification globale de ces groupes a également changé. En effet, dans la 8^e édition, une tumeur T2aN0 correspond toujours au stade IB, mais une tumeur T2bN0 correspond au stade IIA, et une tumeur T3N0, au stade IIB. La principale différence est que les tumeurs étudiées dans l'essai IMpower010, qui d'après les critères de la 7^e édition, représentent un stade IB, soit des tumeurs de taille comprise entre

Questions de mise en œuvre	Réponse
	<p>4 cm et 5 cm sans atteinte ganglionnaire, correspondent désormais au stade IIA d'après la 8^e édition. Les patients présentant une tumeur de stade IB d'après la 7^e édition n'ont pas été inclus dans l'analyse de l'étude IMpower010 portant sur les patients atteints de CPNPC de stade II à III et sur laquelle repose la présente demande d'examen. Par conséquent, si l'indication se fonde sur les critères actuels de la 8^e édition, ces tumeurs correspondent à un stade II ou III avec atteinte ganglionnaire ou à une tumeur primaire de plus de 5 cm sans atteinte ganglionnaire. Les données sur les patients de l'étude IMpower010 atteints d'une tumeur de stade IB selon la 7^e édition sont incomplètes. Il est donc possible que l'indication d'emploi de l'atézolizumab comme traitement adjuvant soit étendue aux patients présentant une tumeur de 4 à 5 cm sans atteinte ganglionnaire.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les patients présentant une atteinte ganglionnaire N2 limitée à un seul foyer sont généralement considérés comme des candidats à l'intervention chirurgicale tant qu'il n'y a pas d'envahissement local qui empêcherait d'effectuer une résection chirurgicale complète. Dans la 7^e édition, les patients atteints d'une tumeur T2B (de > 5 cm à 7 cm), N2 ou T3N2 sont considérés comme un stade IIIA, et auraient été inscrits à l'étude IMpower010 s'ils avaient subi une résection tumorale complète et reçu une chimiothérapie adjuvante. Dans la 8^e édition, comme indiqué précédemment, ceux atteints d'une tumeur primaire de > 5 cm à 7 cm sont désormais considérés comme un stade T3, et ceux atteints d'une tumeur T3N2, soit un stade IIIA initialement, sont désormais considérés comme un stade IIIB. De plus, les tumeurs primaires de plus de 7 cm ou avec atteinte du diaphragme, soit T3 selon la 7^e édition, sont classées comme T4 dans la 8^e édition, et les tumeurs T4N2 considérées initialement comme un stade IIIA sont désormais considérées comme un stade IIIB. Cela signifie que certains patients atteints d'une tumeur résécable de stade IIIB selon la 8^e édition auraient été considérés comme un stade IIIA d'après la 7^e édition, et auraient été admissibles à l'étude IMpower010. On ne devrait pas exclure ces patients d'un traitement adjuvant par l'atézolizumab parce qu'ils sont atteints d'une tumeur de stade IIIB selon les critères de la 8^e édition, à condition qu'ils aient subi une résection tumorale complète et aient reçu la chimiothérapie adjuvante appropriée. <p>Le CEEP convient avec les cliniciens experts que la population admissible selon les critères de la 8^e édition comprendrait les patients atteints d'une tumeur de stade II à IIIA mesurant au départ plus de 5 cm, avec ou sans atteinte ganglionnaire, ou d'une tumeur de taille quelconque associée à une atteinte ganglionnaire. Les patients atteints d'une tumeur primaire de stade IIIB classée T3N2 ou T4N2 parce qu'elle mesure plus de 7 cm ou est associée à une atteinte du diaphragme devraient également être admissibles après résection tumorale complète.</p>
<p>Tous les patients de l'étude IMpower010 avaient reçu un doublet de chimiothérapie à base de cisplatine.</p>	<p>Le CEEP fait remarquer que, d'après les cliniciens experts, les lignes directrices et les données probantes d'essais cliniques achevés n'appuient pas l'utilisation d'un doublet de chimiothérapie sans sel de platine comme traitement adjuvant et que l'étude IMpower010 n'a pas évalué de schémas de ce type.</p>

Questions de mise en œuvre	Réponse
<p>Les patients de l'étude IMpower010 ont reçu un nombre médian de 4 cycles (étendue de 1 à 4 cycles) de chimiothérapie à base de cisplatine.</p> <p>Y a-t-il un nombre minimal de cycles de chimiothérapie requis pour être admissibles à l'atézolizumab?</p>	<p>Le CEEP convient avec les cliniciens experts que les patients qui ne peuvent plus recevoir de cisplatine après un cycle de traitement en raison d'effets toxiques devraient être admissibles à l'atézolizumab.</p> <p>Les cliniciens experts indiquent que, compte tenu de la toxicité élevée de la chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine, et de la gravité et de l'irréversibilité des effets toxiques chez certains patients, toute dose de chimiothérapie serait acceptable, ce qui reflète également le plan de l'essai. Certains patients présentent des effets toxiques (toxicité rénale et ototoxicité, par exemple) qui les rendent inadmissibles au traitement après un cycle. Ils devraient alors être admissibles à l'atézolizumab.</p>
<p>Le CEEP peut-il confirmer qu'il est possible de reprendre le traitement par un inhibiteur de PD-1 ou de PD-L1 si une récurrence survient plus de 6 mois après l'administration de la dernière dose d'atézolizumab en traitement adjuvant?</p>	<p>Le CEEP confirme que cela est possible et prend acte des commentaires des cliniciens experts.</p>
<p>Dans l'étude IMpower010, le recrutement des patients a eu lieu entre 4 et 12 semaines après la résection chirurgicale de la tumeur, puis la chimiothérapie a été administrée. Entre 3 et 8 semaines après la fin de la chimiothérapie, la randomisation a été effectuée, et des patients ont commencé à recevoir l'atézolizumab.</p> <p>Dans la pratique clinique, à quel moment devrait-on amorcer la chimiothérapie après la résection chirurgicale, puis l'atézolizumab après la chimiothérapie?</p>	<p>Le CEEP et les cliniciens experts indiquent que, dans la pratique, il est raisonnable d'amorcer la chimiothérapie dans les 12 semaines suivant la résection chirurgicale, puis l'atézolizumab dans les 3 à 8 semaines suivant la fin de la chimiothérapie.</p>
Prescription	
<p>Serait-il raisonnable d'offrir d'autres schémas posologiques (c.-à-d. 1 680 mg par voie IV toutes les 4 semaines)?</p>	<p>D'après le CEEP et les cliniciens experts, cela paraît raisonnable.</p>
Généralisabilité	
<p>Peut-on appliquer les résultats de l'essai aux patients ayant un indice fonctionnel ECOG supérieur à 1?</p>	<p>Le CEEP prend acte de la réponse positive des cliniciens experts, qui expliquent que si un patient est en assez bonne santé pour tolérer une chimiothérapie et a un indice fonctionnel ECOG de 2, il peut recevoir l'atézolizumab. Si l'on se fie aux résultats obtenus dans un contexte métastatique, l'immunothérapie peut s'avérer bénéfique chez les patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 2. Cependant, les cliniciens experts soulignent que l'atézolizumab ne convient pas lorsque l'indice fonctionnel ECOG est de 3 ou 4.</p>
<p>Devrait-on autoriser l'administration de l'atézolizumab chez les patients ayant reçu une chimiothérapie à base de sels de platine lorsque ce médicament n'était pas encore accessible, à condition qu'ils répondent aux autres critères d'admissibilité de l'essai (c.-à-d. pendant une durée limitée dans le temps)?</p>	<p>Le CEEP estime que l'on devrait autoriser l'administration de l'atézolizumab pendant une durée limitée au début de la mise en œuvre du remboursement du médicament et partage l'avis des cliniciens experts.</p> <p>Les cliniciens experts mentionnent que la chimiothérapie devrait être amorcée dans les 12 semaines suivant la résection chirurgicale. Dans la pratique, il est raisonnable de commencer l'atézolizumab dans les 3 à 8 semaines suivant la fin de la chimiothérapie. Un délai maximum de 12 semaines pourrait être acceptable pendant une durée limitée chez</p>

Questions de mise en œuvre	Réponse
	les patients qui ont reçu une chimiothérapie à base de sels de platine lorsque l'atézolizumab n'était pas encore accessible. Cette mesure sera probablement peu utilisée et sera limitée au début de la mise en œuvre du remboursement de l'atézolizumab.
Algorithme de financement	
Cet espace thérapeutique est complexe et comporte de multiples cycles de traitement, des sous-populations ou des produits concurrents.	Le CEEP prend acte de la position des provinces et des territoires.
Prestation de soins	
L'analyse de l'expression de PD-L1 doit être en place pour confirmer l'admissibilité des patients.	Le CEEP reconnaît que l'analyse de l'expression de PD-L1 est indispensable.

AJCC = American Joint Committee on Cancer; CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux; CPNPC = cancer du poumon non à petites cellules; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; PD-1 = protéine de mort cellulaire programmée de type 1; PD-L1 = ligand de mort cellulaire programmée de type 1; TSO = traitement symptomatique optimal

Données probantes cliniques

Études pivots et études de protocole acceptable

Description des études

L'examen porte sur une étude internationale en cours de phase III, multicentrique, ouverte et randomisée (IMpower010), qui compare l'efficacité et l'innocuité de l'atézolizumab à celles du TSO chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) de stade IB à IIIA (selon le système de stadification de l'UICC et de l'AJCC, 7^e édition) après la résection tumorale complète et l'administration d'une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine. Au total, 1 005 patients de 204 centres répartis dans 21 pays en Amérique du Nord (dont 2 centres au Canada), en Europe, en Asie et en Australie, ont été randomisés.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité est la survie sans maladie (SSM), évaluée par le chercheur. Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité comprennent la survie globale (SG), les taux de SSM à 3 ans et à 5 ans, et la SSM dans les sous-populations de patients ayant un CPNPC de stade II à IIIA (selon la définition de l'UICC et de la 7^e édition de l'AJCC) dont au moins 50 % des cellules tumorales expriment PD-L1 d'après l'analyse immunohistochimique réalisée au moyen de l'anticorps SP263. L'étude IMpower010 comprend deux phases : une phase d'inscription et une phase randomisée. Au cours de la phase d'inscription, les patients ayant subi une résection tumorale complète ont été évalués en vue de leur admissibilité à l'étude et ceux qui étaient admissibles ont été recrutés pour recevoir l'un de quatre schémas de chimiothérapie à base de cisplatine (cisplatine en association avec la vinorelbine, le docétaxel, la gemcitabine ou le pémétréxed), selon le choix du chercheur. Les patients admissibles à poursuivre l'étude après avoir reçu au maximum quatre cycles de chimiothérapie à base de cisplatine sont passés à la phase randomisée au cours de laquelle ils ont été assignés au hasard selon un rapport de 1:1 dans deux groupes, l'un recevant l'atézolizumab et l'autre, le TSO. Le rapport clinique transmis à l'ACMTS présente une analyse des données de l'étude recueillies entre la date de répartition aléatoire du premier

patient (26 février 2016) et la date limite de collecte des données cliniques (21 janvier 2021) pour les besoins de l'analyse intermédiaire de la SSM, telle que définie dans le protocole.

L'étude comprend, au départ, 229 patients atteints d'un CPNPC de stade II à IIIA dont au moins 50 % des cellules tumorales expriment PD-L1. Dans la population visée par l'indication, l'âge médian est de 62 ans (extrêmes de 36 à 84 ans), les patients sont principalement des hommes (72,9 %), blancs (70,3 %), ont un bon indice fonctionnel (57,2 % ont un indice fonctionnel selon l'*Eastern Cooperative Oncology Group* [ECOG] de 0) et ont déjà consommé du tabac (69,9 %). Au moment du diagnostic, 48,0 % des patients sont atteints d'un CPNPC de stade IIIA et 59,8 % d'un CPNPC non épidermoïde d'après l'analyse histologique. Des 137 patients présentant un CPNPC non épidermoïde, 94,2 % sont atteints d'un adénocarcinome. Par ailleurs, 8,7 % des patients présentent une mutation dans les gènes *EGFR* ou *ALK*; 74,2 % ont subi auparavant une lobectomie et 81,7 %, une dissection des ganglions lymphatiques médiastinaux.

Efficacité

Les résultats présentés concernant l'efficacité portent sur la sous-population atteinte de CPNPC de stade II à IIIA dont au moins 50 % des cellules tumorales expriment PD-L1 (conformément à l'indication faisant l'objet de l'examen), sauf indication contraire.

Survie globale

Au sein de la sous-population de patients atteints d'un CPNPC de stade II à IIIA dont au moins 50 % des cellules tumorales expriment PD-L1, l'analyse intermédiaire planifiée (médiane de suivi de 32,2 mois [extrêmes de 0 à 58,8]) révèle un taux de décès de 22,8 % dans le groupe du TSO et de 9,6 % dans le groupe de l'atézolizumab, ce qui donne un RRI stratifié de 0,40 (IC à 95 % de 0,20 à 0,81) en faveur de l'atézolizumab. Compte tenu du faible nombre de décès survenus au moment de cette analyse, la SG médiane n'a pu être estimée dans aucun des deux groupes. La proportion de patients n'ayant pas subi d'évènement à 3 ans est de 90,85 % dans le groupe de l'atézolizumab, comparativement à 76,67 % dans le groupe du TSO, soit une différence de 14,27 % (IC à 95 % de 4,19 à 24,35 %).

Survie sans maladie

Au sein de la sous-population de patients atteints d'un CPNPC de stade II à IIIA dont au moins 50 % des cellules tumorales expriment PD-L1, la proportion de patients ayant subi une récurrence ou qui sont décédés est 45,6 % dans le groupe du TSO contre 24,3 % dans le groupe de l'atézolizumab. Le RRI stratifié pour la SSM est de 0,47 (IC à 95 % de 0,29 à 0,75). La proportion de patients n'ayant pas subi d'évènement à 3 ans est de 73,79 % dans le groupe de l'atézolizumab, comparativement à 48,61 % dans le groupe du TSO, soit une différence de 25,18 % (IC à 95 % de 11,01 à 39,36 %).

Type de récurrence

Parmi les patients atteints d'un CPNPC de stade II à IIIA dont au moins 50 % des cellules tumorales expriment PD-L1 et qui ont présenté une récurrence de la maladie telle que définie dans le protocole (TSO : 50; atézolizumab : 25), on note trois types de récurrence : locorégionale (atézolizumab : 60 % des patients; TSO : 34 % des patients), à distance (atézolizumab : 24 % des patients; TSO : 42 % des patients), localisée au système nerveux central (atézolizumab : 4 % des patients; TSO : 14 % des patients). La fréquence combinée des récurrences locorégionales et à distance est semblable entre les deux groupes de traitement (TSO : 18 %; atézolizumab : 16 %).

Innocuité

Évènements indésirables

Parmi les patients atteints d'un CPNPC de stade II à IIIA dont au moins 50 % des cellules tumorales expriment PD-L1, on rapporte au moins un effet indésirable (EI) chez 94,7 % des patients ayant reçu l'atézolizumab, comparativement à 69,6 % de ceux ayant reçu le TSO. Les cinq principaux EI signalés sont la toux (TSO : 9,8 %; atézolizumab : 14,2 %); la rhinopharyngite (TSO : 12,5 %, atézolizumab : 8,8 %), l'arthralgie (TSO : 5,4 %, atézolizumab : 13,3 %), le prurit (TSO : 2,7 %, atézolizumab : 11,5 %) et l'anémie (TSO : 8,0 %, atézolizumab : 7,1 %). En ce qui concerne l'arthralgie, l'asthénie, la hausse du taux de créatine sanguine, la diarrhée, l'éruption cutanée, le prurit et la pyrexie, leur fréquence est supérieure d'au moins 5 % dans le groupe de l'atézolizumab, par rapport au groupe du TSO.

Évènements indésirables selon le grade

Parmi les patients atteints d'un CPNPC de stade II à IIIA dont au moins 50 % des cellules tumorales expriment PD-L1, on rapporte au moins un EI de grade 3 ou 4 chez 11,6 % des patients du groupe du TSO et 20,4 % de ceux du groupe de l'atézolizumab. Les EI de grade 3 ou 4 le plus souvent rapportés sont la neutropénie (1,8 %) avec le TSO, ou la hausse du taux d'alanine aminotransférase (1,8 %) et les anomalies du fonctionnement hépatique (2,7 %) avec l'atézolizumab. Aucun EI de grade 5 n'a été signalé.

Évènements indésirables graves

Parmi les patients atteints d'un CPNPC de stade II à IIIA dont au moins 50 % des cellules tumorales expriment PD-L1, on signale au moins un EI grave chez 15 % des patients ayant reçu l'atézolizumab, comparativement à 5,4 % de ceux ayant reçu le TSO. L'EI grave le plus fréquent est la pyrexie (1,8 %).

Interruptions de traitement en raison d'évènements indésirables

Parmi les patients atteints d'un CPNPC de stade II à IIIA dont au moins 50 % des cellules tumorales expriment PD-L1, 29,2 % de ceux ayant reçu l'atézolizumab ont dû subir au moins une interruption de traitement en raison d'un EI. Les EI ayant mené à l'interruption sont notamment l'hyperthyroïdie (3,5 %), la pneumonie (2,7 %), l'infection des voies respiratoires supérieures (1,8 %), la pyrexie (1,8 %), l'éruption cutanée (1,8 %) et les douleurs oropharyngées (1,8 %).

Abandon du traitement en raison d'évènements indésirables

Parmi les patients atteints d'un CPNPC de stade II à IIIA dont au moins 50 % des cellules tumorales expriment PD-L1, 18,6 % de ceux ayant reçu l'atézolizumab ont arrêté le traitement en raison d'un EI. Les EI ayant mené à l'arrêt du traitement dans cette sous-population ne sont pas connus.

Dans l'ensemble de la population évaluée pour l'innocuité, 18,2 % des patients ayant reçu l'atézolizumab ont arrêté le traitement en raison d'un EI. Les EI les plus courants ayant mené à l'arrêt du traitement sont la pneumonite (1,4 %), l'hypothyroïdie (1,4 %) et la hausse du taux d'AST (1,4 %).

Mortalité

On ne dispose d'aucune donnée sur les décès liés au traitement dans la sous-population de patients atteints d'un CPNPC de stade II à IIIA dont au moins 50 % des cellules tumorales expriment PD-L1.

Dans l'ensemble de la population évaluée au regard de l'innocuité, on note une proportion similaire de décès dans les groupes du TSO (18,2 %) et de l'atézolizumab (19,2 %). De ces décès, 95,1 % sont survenus plus de 30 jours après l'administration de la dernière dose du traitement ou la visite de suivi de l'innocuité. Les décès dus à des EI attribuables au traitement sont survenus chez 0,6 % des patients du groupe du TSO et chez 1,6 % des patients du groupe de l'atézolizumab. La majorité des décès sont dus à la progression de la maladie.

Effets néfastes notables

Au sein de la sous-population de patients atteints d'un CPNPC de stade II à IIIA dont au moins 50 % des cellules tumorales expriment PD-L1, on rapporte des endocrinopathies à médiation immunitaire dont l'hypothyroïdie (atézolizumab : 14,2 %; TSO : 0 %) et l'hyperthyroïdie (atézolizumab : 4,4 %; TSO : 1,8 %), et des éruptions cutanées à médiation immunitaire (atézolizumab : 18,6 % TSO : 1,8 %), dont une éruption cutanée de grade 3 ou 4 chez un patient traité par l'atézolizumab. Dans le groupe de l'atézolizumab, on signale un cas de colite à médiation immunitaire (grade 3 ou 4) et une pneumonite d'origine immunitaire chez 5,3 % des patients, dont un cas de grade 3 ou 4. On rapporte également une hépatite à médiation immunitaire chez 4,5 % des patients ayant reçu le TSO et 13,3 % de ceux ayant reçu l'atézolizumab, notamment une hépatite de grade 3 ou 4 chez 5,3 % des patients traités par l'atézolizumab.

Les données liées aux réactions à la perfusion survenues dans la sous-population de patients atteints d'un CPNPC de stade II à IIIA dont au moins 50 % des cellules tumorales expriment PD-L1 ne sont pas rapportées.

Évaluation critique

L'évaluation critique de l'étude IMpower010 par l'ACMTS a été limitée par la décision de Santé Canada de modifier l'avis de conformité afin qu'il ne s'applique qu'à un sous-ensemble de la population, soit les patients atteints d'un CPNPC de stade II à IIIA dont au moins 50 % des cellules tumorales expriment PD-L1, et non à la population d'origine visée par l'indication. La répartition aléatoire a été stratifiée selon le sexe (femmes par rapport aux hommes), l'histologie de la tumeur (épidermoïde par rapport à non épidermoïde), l'étendue de la maladie (stade IB, II ou IIIA, selon les critères de l'UICC et de la 7^e édition de l'AJCC) et l'expression de PD-L1 sur les cellules tumorales (CT) (CT2 ou CT3 et présence de cellules immunitaires infiltrant la tumeur [CIT] par rapport à CT0 ou CT1 et CIT2 ou CIT3 par rapport à CT0 ou CT1 et CIT0 ou CIT1 d'après l'analyse immunohistochimique réalisée au moyen de l'anticorps SP142). Le choix des facteurs de stratification est jugé raisonnable et, comme l'indique le rapport de Santé Canada, le stade de la maladie est un facteur pronostique connu dans le cas du CPNPC, et le niveau d'expression de PD-L1 sur les cellules tumorales permet de prévoir l'efficacité de l'immunothérapie lorsque le CPNPC est incurable. La sous-population de patients répondant à l'indication de Santé Canada ne représente que 22,8 % de la population totale randomisée et ne correspond pas à une sous-population définie dans le plan d'analyse du principal critère d'évaluation de l'essai IMpower010. Par conséquent, l'essai IMpower010 n'a pas la puissance nécessaire pour analyser la population ciblée par l'indication de Santé Canada faisant l'objet de l'examen. La décision de Santé Canada de modifier l'indication afin de ne retenir que les cas de CPNPC dont au moins 50 % des cellules tumorales expriment PD-L1 au moment de l'analyse intermédiaire a été motivée par l'incertitude quant à l'effet clinique bénéfique de l'atézolizumab lorsque seulement de 1 % à 49 % des cellules tumorales expriment ce ligand. Selon Santé Canada, on observe un allongement de la SSM essentiellement lorsque que PD-L1 est exprimé sur au moins 50 % des cellules tumorales. L'Agence européenne des médicaments considère également qu'il est

plus pertinent que le sous-groupe de patients visé par l'indication dans la monographie soit celui dont au moins 50 % des cellules tumorales expriment PD-L1 au moment de l'analyse intermédiaire.

Bien que la SSM chez les patients dont au moins 50 % des cellules tumorales expriment PD-L1 soit un critère d'évaluation secondaire défini au préalable, elle n'est pas incluse dans l'analyse statistique hiérarchique. Ainsi, les analyses statistiques des résultats relatifs à l'efficacité ne font pas l'objet d'un ajustement en raison de comparaisons multiples, ce qui augmente le risque de conclusions faussement positives. Plusieurs analyses par sous-groupes ont été effectuées pour examiner le maintien de l'effet du traitement relativement au critère d'évaluation principal et aux critères d'évaluation secondaires clés de l'efficacité. Toutefois, il n'est pas possible d'interpréter correctement les résultats obtenus pour les différents sous-groupes, car ils n'ont pas été soumis à l'analyse statistique hiérarchique et que les effets liés à la taille des échantillons n'ont pas été pris en compte. De plus, les données relatives à la SG sont incomplètes, et bien que les cliniciens experts estiment plausible que les résultats obtenus pour la SSM puissent s'appliquer à la SG, il ne s'agit que d'une hypothèse.

Parmi le sous-groupe de patients atteints d'un CPNPC de stade II à IIIA et dont au moins 50 % des cellules tumorales expriment PD-L1, il existe certains déséquilibres mineurs entre les groupes de traitement. Ces déséquilibres ne confèrent pas un avantage global à l'un ou l'autre des groupes et on peut les considérer comme raisonnables compte tenu de la petite taille des échantillons. On ne s'attend pas non plus à ce que les petites différences observées quant aux caractéristiques de ce sous-groupe et de la population en intention de traiter faussent les résultats des analyses de l'efficacité.

Les cliniciens experts estiment que les caractéristiques démographiques de la population à l'étude reflètent globalement celles de la population pertinente de patients atteints de CPNPC au Canada. Les résultats de l'étude multicentrique et internationale IMpower010 sont généralisables au contexte canadien. On constate quelques différences notables en ce qui a trait aux caractéristiques de la maladie (soit une proportion plus élevée de patients atteints d'un cancer du poumon épidermoïde) et au schéma thérapeutique (les doublets de chimiothérapie à base de cisplatine contenant de la gemcitabine et du docétaxel ne sont pas couramment utilisés dans le traitement adjuvant du cancer du poumon au Canada) entre la population de l'essai et la population de patients atteints de CPNPC au Canada. Quant aux résultats importants pour les patients, comme la QVLS, ils ne sont pas rapportés.

Comparaisons indirectes

Aucune comparaison de traitements indirecte n'est fournie par le promoteur auprès de l'ACMTS ni repérée dans la recherche documentaire effectuée.

Autres données probantes pertinentes

Aucune étude de prolongation à long terme ni autre étude pertinente n'est incluse dans la demande du promoteur à l'ACMTS ou n'a été repérée lors de l'analyse documentaire.

Données probantes économiques

Tableau 3 : Cout et rapport cout/efficacité

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout/utilité Modèle de Markov
Populations cibles	<ul style="list-style-type: none"> • Adultes atteints d'un CPNPC de stade II à IIIA dont au moins 50 % des cellules tumorales expriment PD-L1, ayant subi une résection tumorale complète et reçu une chimiothérapie à base de sels de platine (selon l'indication de Santé Canada). • Adultes atteints d'un CPNPC de stade II à IIIA dont au moins 50 % des cellules tumorales expriment PD-L1, en l'absence de mutations dans les gènes <i>EGFR</i> ou <i>ALK</i>, ayant subi une résection tumorale complète et reçu une chimiothérapie à base de sels de platine (selon les critères de la demande de remboursement).
Traitement	Atézolizumab : 1 200 mg toutes les 3 semaines pendant un maximum d'une année
Prix indiqué	Atézolizumab : 1 200 mg/20 ml (60 mg/ml) : 6 776,00 \$ le flacon de 1 200 mg
Cout du traitement	Le cout par cycle de 28 jours d'un traitement adjuvant par l'atézolizumab est estimé à 9 035 \$, et le cout annuel à 98 673 \$ (18 cycles).
Comparateur	Surveillance active, soit aucun traitement actif
Perspective	Payeur de soins de santé financé par les fonds publics au Canada
Critères d'évaluation	AVAQ, AV
Horizon temporel	Vie entière (39 ans)
Principale source de données	IMpower010, un essai international randomisé de phase III, comparant l'atézolizumab à la surveillance active chez des patients atteints d'un CPNPC de stade IB à IIIA ayant subi une résection tumorale complète et reçu une chimiothérapie adjuvante à base de sels de platine.
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> • Comme les données sur la SG de l'essai IMpower010 sont incomplètes, on ignore si l'atézolizumab confère un avantage à cet égard, comparativement à la surveillance active. En outre, les résultats de l'essai pivot relatifs à la SSM dans la sous-population de patients atteints d'un CPNPC dont au moins 50 % des cellules tumorales expriment PD-L1 sont entachés d'incertitude. L'effet d'un traitement adjuvant par l'atézolizumab sur la SSM à long terme, et par conséquent, sur la SG est également très incertain. • La différence de répartition des récurrences locorégionales et métastatiques entre l'atézolizumab et la surveillance active est incertaine. L'essai rapportant peu d'évènements, il n'est pas possible d'analyser la signification statistique ni d'évaluer les variations de répartition au-delà de la durée de l'essai. • Le laps de temps nécessaire pour parvenir à la guérison dans le scénario de référence du promoteur est plus court que ce à quoi on pourrait raisonnablement s'attendre dans la pratique clinique, de sorte que la proportion de patients considérés comme guéris augmente de façon uniforme après la deuxième année. Le scénario du promoteur ne modélise pas formellement la guérison des patients présentant une récurrence locorégionale, bien que 80 % de ces patients aient accès à un traitement à visée curative. • Le scénario suppose que les EI ne surviennent que pendant le premier mois de traitement par l'atézolizumab. • Les traitements ultérieurs des récurrences locorégionales diffèrent de ceux utilisés dans la pratique clinique au Canada.

Aspect	Description
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> • L'ACMTS a procédé à une réanalyse dans laquelle elle a appliqué les changements suivants : modification de l'extrapolation paramétrique de la SSM, prise en compte de gains plus plausibles pour la SSM et la SG, utilisation de données d'essai regroupées pour déterminer le type de la première récurrence, et ajustement du laps de temps nécessaire pour parvenir à la guérison de manière à ce que la proportion de patients considérés comme guéris commence à augmenter à 60 mois et soit maximale à 84 mois. • Dans la population visée par la demande de remboursement, qui semble le mieux refléter la place que l'atézolizumab pourrait occuper dans le traitement, le RCED de l'atézolizumab est de 68 858 \$ l'AVAQ, par rapport à la surveillance active. Pour que le traitement par l'atézolizumab soit considéré comme rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ, il faudrait réduire son prix de 24 %. • Selon les résultats de l'analyse des scénarios, les hypothèses ayant la plus grande influence sur le rapport coût/efficacité de l'atézolizumab dans le traitement adjuvant du CPNPC sont celles concernant la SSM à long terme, le nombre de cycles de traitement et la répartition des types de récurrence.

AV = année de vie; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CPNPC = cancer du poumon non à petites cellules; PD-L1 = ligand de mort cellulaire programmée de type 1; RCED = rapport coût/efficacité différentiel; SG = survie globale; SSM = survie sans maladie

Impact budgétaire

L'ACMTS a relevé les limites suivantes dans le scénario de référence du promoteur : sous-estimation de la proportion de patients chez qui on effectuerait une analyse de l'expression du biomarqueur PD-L1; sous-estimation de la part de marché prévue de l'atézolizumab en tant que traitement adjuvant; estimation incertaine de la durée du traitement par l'atézolizumab ne reflétant pas celle figurant dans la monographie du médicament. L'ACMTS a effectué une réanalyse en se fondant sur l'opinion des cliniciens experts et sur les hypothèses suivantes : 99 % des patients ayant subi une résection chirurgicale sont soumis à une analyse de l'expression du biomarqueur PD-L1, la part de marché prévue de l'atézolizumab est augmentée à 80 % la première année, à 90 % la deuxième année et à 100 % la troisième année. D'après cette réanalyse, l'impact budgétaire de l'introduction de l'atézolizumab dans le cadre du traitement adjuvant de la population visée par la demande de remboursement est de 17 525 096 \$ la première année, de 19 914 406 \$ la deuxième année et de 22 351 822 \$ la troisième année, soit un impact budgétaire total sur 3 ans de 59 791 324 \$. Si l'on réduit le prix de l'atézolizumab de 24 %, l'impact budgétaire prévu sur 3 ans diminue à 45 583 434 \$. L'ACMTS a analysé plusieurs scénarios, dont un incluant l'atézolizumab comme nouveau médicament administré en traitement adjuvant pendant 18 cycles, afin de refléter la durée de traitement possible d'une année, comme indiqué dans la monographie. Dans ce scénario, l'impact budgétaire estimé augmente, passant à 67 191 267 \$.

Comité d'experts en examen du PPEA de l'ACMTS

Membres du Comité

Les D^{rs} Maureen Trudeau (présidente), Jennifer Bell, Matthew Cheung, Winson Cheung, Michael Crump, Leela John, Christian Kollmannsberger, Christopher Longo, Catherine Moltzan, Anca Prica, Adam Raymakers, Patricia Tang, Marianne Taylor et W. Dominika Wranik, MM. Daryl Bell et Cameron Lane, et M^{me} Amy Peasgood.

Date de la réunion : Le 13 juillet 2022

Absences : Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts : Aucun.