

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

# Atézolizumab (Tecentriq)

**Indication** : En combinaison avec le carboplatine et l'étoposide dans le traitement de première intention du cancer du poumon à petites cellules de stade étendu chez l'adulte.

**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 chez le 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, en combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine et d'étoposide, dans le traitement du cancer du poumon à petites cellules de stade étendu (CPPC-SE), sous réserve de certaines conditions.

### Quels sont les patients admissibles?

Tecentriq ne doit être remboursé que chez l'adulte n'ayant pas reçu de traitement antérieur du CPPC-SE et dont l'état de santé est relativement bon.

### Quelles sont les conditions de remboursement?

Tecentriq ne doit être remboursé que s'il est utilisé en combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine et d'étoposide, s'il est prescrit par un clinicien possédant une expertise du traitement du CPPC-SE qui surveille l'état du patient et si son prix permet aux régimes d'assurance médicaments publics de réaliser des économies.

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

- Selon les données probantes issues d'un essai clinique, les patients traités par Tecentriq en combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine et d'étoposide survivent plus longtemps que ceux qui ne reçoivent qu'une chimiothérapie à base de sels de platine et d'étoposide.
- Tecentriq répond à certains des besoins des patients : il s'agit d'une option de traitement supplémentaire aux effets secondaires maîtrisables qui retarde la progression de la maladie et qui permet aux patients de conserver leur autonomie, sans pour autant compromettre leur qualité de vie.
- À la lumière de l'évaluation menée par l'ACMTS des données d'économie de la santé, Tecentriq devrait être économique pour le système de santé au prix courant accessible au public.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Tecentriq devrait économiser aux régimes d'assurance médicaments publics environ 32 millions de dollars sur les trois prochaines années.

## Autres renseignements

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

Le CPPC est l'un des deux types de cancer du poumon, moins fréquent que le cancer du poumon non à petites cellules, puisqu'il touche environ 15 % des patients atteints d'un tel cancer. Le CPPC est une forme virulente de cancer du poumon qui peut se propager de façon précoce et rapide avant de causer des symptômes. Lors du diagnostic de CPPC, la plupart des patients sont atteints d'une maladie de stade étendu qui s'est propagée largement dans les poumons, les nœuds lymphatiques et d'autres parties de l'organisme. Moins de la moitié des patients qui reçoivent un diagnostic de CPPC-SE ou qui commencent un traitement de cette maladie ont une espérance de vie supérieure à un an.

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

Bien que la plupart des patients atteints de CPPC-SE répondent au traitement de chimiothérapie de première intention, bon nombre d'entre eux subissent une rechute moins d'un an après la fin du traitement. Imfinzi est une autre immunothérapie également utilisée dans le traitement de première intention du CPPC-SE. Utilisé en combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine et d'étoposide, Tecentriq pourrait être une option de rechange à Imfinzi. Les options de traitement de deuxième intention sont très limitées.

## Combien coûte Tecentriq?

Le traitement par Tecentriq devrait coûter environ 9 035 \$ par patient, 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 combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine et d'étoposide dans le traitement de première intention du CPPC-SE, sous réserve des conditions énoncées au tableau 1.

## Justification

Selon les données probantes d'un essai clinique randomisé (ECR) de phase III mené à double insu contre placebo (IMpower133, N = 403) chez des patients adultes atteints de CPPC-SE et n'ayant jamais reçu de chimiothérapie, l'ajout de l'atézolizumab au carboplatine et à l'étoposide a permis d'obtenir une amélioration statistiquement significative et d'importance clinique de la survie globale (SG) par rapport au placebo en combinaison avec le carboplatine et l'étoposide. La SG médiane est de 12,3 mois (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 10,8 à 15,8) dans le groupe de l'atézolizumab, et de 10,3 mois (IC à 95 % de 9,3 à 11,3) dans le groupe du placebo (rapport des risques instantanés [RRI] stratifié de 0,75; IC à 95 % de 0,60 à 0,95;  $p = 0,015$ ). La survie sans progression (SSP) médiane est de 5,2 mois (IC à 95 % de 4,4 à 5,6) dans le groupe de l'atézolizumab, et de 4,3 mois (IC à 95 % de 4,2 à 4,5) dans le groupe du placebo (RRI stratifié de 0,77; IC à 95 % de 0,62 à 0,96;  $p = 0,017$ ). Le promoteur a soumis des comparaisons de traitements indirectes (CTI) qui portent à croire qu'il n'y a aucune différence statistiquement significative entre l'atézolizumab et le durvalumab en matière de SSP et de SG quand ces traitements sont utilisés en combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine et d'étoposide.

Les patients soulèvent le besoin d'options de traitements efficaces aux effets secondaires maîtrisables qui permettent de retarder la progression de la maladie et de prolonger la survie, tout en préservant leur autonomie et leur qualité de vie. Le CEEP conclut que l'atézolizumab, en combinaison avec le carboplatine et l'étoposide, répond aux besoins exprimés par les patients, puisqu'il offre une option de traitement supplémentaire aux effets indésirables maîtrisables, qu'il améliore la SG et la SSP et qu'il n'entraîne aucune détérioration de la qualité de vie.

Si l'on se fie au prix soumis par le promoteur pour l'atézolizumab et au prix accessible au public pour le durvalumab, le traitement de combinaison à base d'atézolizumab est moins cher que celui à base de durvalumab, pour une efficacité jugée similaire.

**Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification**

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
<b>Amorce du traitement</b>		
1. Le patient n'a jamais reçu de traitement contre un CPPC-SE.	Selon les données probantes de l'essai IMpower133, l'utilisation de l'atézolizumab en combinaison avec le carboplatine et l'étoposide en traitement de première intention pourrait prolonger la survie des adultes atteints de CPPC-SE.	—
2. L'indice fonctionnel du patient est bon à l'amorce du traitement par l'atézolizumab.	Pour être admissibles à l'essai IMpower133, les patients ont un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1.	D'après les cliniciens experts, certains patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 2 pourraient recevoir le traitement à la discrétion du médecin traitant.
<b>Arrêt</b>		
3. Le remboursement cesse en cas de progression de la maladie selon les critères RECIST ou d'effets toxiques inacceptables selon une évaluation clinique effectuée tous les cycles de traitement ou selon l'imagerie réalisée tous les deux ou trois mois.	Lors de l'essai IMpower133, le traitement par l'atézolizumab est abandonné en cas de progression de la maladie ou d'apparition d'événements indésirables intolérables ou graves. Les patients qui ne sont pas en mesure de terminer un traitement par l'atézolizumab en raison d'effets toxiques inacceptables ne pourront probablement pas recevoir un nouveau traitement par l'atézolizumab à l'avenir.	Lors de l'essai IMpower133, l'efficacité est évaluée toutes les 6 semaines pendant les 48 premières semaines, puis toutes les 9 semaines par la suite. Selon les cliniciens experts, en pratique clinique, la réponse au traitement devrait normalement être évaluée tous les 3 mois. Le CEEP convient que les examens de suivi et d'imagerie peuvent être espacés à la discrétion du médecin traitant.
4. En cas d'abandon définitif de l'un des traitements de combinaison (atézolizumab, carboplatine et étoposide) en raison de problèmes de tolérance, le patient peut poursuivre les autres traitements de combinaison à la discrétion du médecin traitant, jusqu'à la progression de la maladie.	Cette condition correspond aux critères d'abandon du traitement utilisés pendant l'essai IMpower133.	—
<b>Prescription</b>		
5. Le traitement est prescrit et encadré par un clinicien formé en oncologie et en immunothérapie.	Cette condition vise à ce que l'atézolizumab soit prescrit seulement aux patients chez qui ce traitement est approprié.	—
6. Le traitement par l'atézolizumab peut être administré dans n'importe quel service interne ou externe de chimiothérapie d'un centre ou d'un hôpital de cancérologie au Canada.	Cette condition permet d'optimiser la prise en charge des effets toxiques.	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
7. L'atézolizumab est prescrit aux patients admissibles en combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine et d'étoposide.	Lors de l'essai IMpower133, l'atézolizumab est prescrit en combinaison avec le carboplatine et l'étoposide. Le CEEP n'a examiné aucune donnée probante portant à croire que l'atézolizumab pourrait apporter un bénéfice additionnel en monothérapie ou en combinaison avec d'autres traitements.	À l'instar des cliniciens experts, le CEEP estime que l'on peut considérer que le carboplatine et le cisplatine sont interchangeables dans le traitement de première intention du CPPC-SE chez l'adulte.
<b>Prix</b>		
8. Le remboursement de l'atézolizumab devrait engendrer des économies pour les régimes d'assurance médicaments par rapport au durvalumab dans le traitement du CPPC-SE en combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine et d'étoposide.	Au prix indiqué, l'atézolizumab est économique par rapport au durvalumab quand ces deux traitements sont envisagés en combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine et d'étoposide. L'analyse s'appuie sur les prix courants accessibles au public et ne tient pas compte d'éventuels prix négociés confidentiels. Le prix de l'atézolizumab doit être négocié afin d'assurer le maintien des économies estimées.	—

CEEP = Comité d'experts en examen du PPEA de l'ACMTS; CPPC-SE = cancer du poumon à petites cellules de stade étendu; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; GCP = groupe consultatif provincial; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours

## Points de discussion

- Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS remarquent que la prolongation de la survie et l'amélioration de la qualité de vie sont les principaux objectifs du traitement de première intention. Actuellement, le traitement de première intention de référence d'un CPPC-SE nouvellement diagnostiqué se compose d'une chimiothérapie à base de sels de platine (cisplatine ou carboplatine) et d'étoposide. Selon les cliniciens experts, même si les patients peuvent initialement présenter une réponse à ce traitement de première intention, cette réponse n'est généralement pas durable et la plupart des patients subissent une rechute dans la première année qui suit la fin du traitement. Par conséquent, les patients et les cliniciens attendent avec espoir des options de traitement de première intention qui augmenteraient la durée de survie. Le CEEP reconnaît que le CPPC-SE est une maladie au fort degré de malignité dont le pronostic est sombre, et que les patients qui en sont atteints ont besoin de nouveaux traitements de première intention plus efficaces et entraînant une réponse plus durable qui soient en mesure de prolonger leur survie tout en préservant leur qualité de vie.
- Le CEEP se penche sur les résultats de l'analyse finale de la SG de l'essai IMpower133, et remarque qu'après une durée médiane de suivi de 22,9 mois, l'utilisation en première intention de l'atézolizumab en combinaison avec le carboplatine et l'étoposide procure un bénéfice de survie chez les patients atteints d'un CPPC-SE. Le gain net de 2 mois de SG médiane observé avec l'ajout de l'atézolizumab au carboplatine et à l'étoposide a beau être modeste, le comité d'examen et les cliniciens experts consultés par l'ACMTS s'accordent pour dire que l'amélioration de la SG constatée lors de l'essai est d'importance clinique dans le cadre d'un traitement de première intention, où la croissance de la tumeur et la détérioration clinique sont rapides et le pronostic de survie, mauvais.

- Les patients soulèvent le besoin de traitements efficaces aux effets secondaires maîtrisables qui puissent soulager leurs symptômes, retarder la progression de la maladie et prolonger leur survie. De plus, les patients souhaitent avoir des traitements qui améliorent leur qualité de vie tout en leur permettant de rester autonomes et fonctionnels, afin de réduire le fardeau qui pèse sur leurs aidants et leurs proches. Le CEEP remarque que l'atézolizumab, en combinaison avec le carboplatine et l'étoposide, répond aux besoins exprimés par les patients, puisqu'il offre une option de traitement supplémentaire aux effets indésirables maîtrisables, qu'il améliore la SG et la SSP et qu'il n'entraîne aucune détérioration de la qualité de vie.
- Le CEEP se penche sur les résultats de la CTI soumise par le promoteur, qui fournit des estimations de l'efficacité comparative de l'atézolizumab et du durvalumab dans le traitement de première intention du CPPC-SE. Le durvalumab est le seul autre agent d'immunothérapie autorisé (mais pas encore remboursé par les régimes d'assurance médicaments publics) au Canada qui puisse être envisagé en combinaison avec une chimiothérapie de carboplatine ou de cisplatine et d'étoposide dans le traitement de première intention du CPPC-SE. Les résultats de la CTI soumise ne font ressortir aucune différence statistiquement significative entre l'atézolizumab et le durvalumab en matière de SG et de SSP quand ces traitements sont utilisés en combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine et d'étoposide. Cependant, l'hétérogénéité entre les essais inclus et l'ampleur des intervalles de crédibilité autour des estimations ponctuelles de l'effet comparatif des traitements limitent l'interprétation des résultats de la CTI. Après une comparaison plus approfondie des caractéristiques et des résultats des principaux critères d'évaluation des essais IMpower133 et CASPIAN (sur lequel le CEEP s'était fondé pour recommander le remboursement du durvalumab dans le traitement de première intention du CPPC-SE), le CEEP conclut que les résultats d'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité de l'atézolizumab sont comparables à ceux du durvalumab. D'après les observations des groupes de patients et de cliniciens, le CEEP convient que l'atézolizumab offrirait une autre option thérapeutique aux patients qui ne tolèrent pas le durvalumab ou qui n'y ont pas accès.
- Le CEEP se penche sur l'analyse de minimisation des coûts entre l'atézolizumab et le durvalumab soumise par le promoteur. Les hypothèses du promoteur selon lesquelles ces deux traitements ont une efficacité et une innocuité comparables sont jugées appropriées, et les économies engendrées par l'utilisation de l'atézolizumab, toujours selon les estimations du promoteur, sont jugées substantielles. L'analyse fournie ne porte que sur les prix courants accessibles au public, alors qu'il faudrait aussi prendre en compte les prix confidentiels du durvalumab, afin de s'assurer que les économies estimées par le promoteur sont bien obtenues avec l'atézolizumab.

## Contexte

Le cancer du poumon est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué, et la principale cause de décès par cancer au Canada. On estime qu'au Canada, 29 600 personnes ont reçu un diagnostic de cancer du poumon en 2021, ce qui représente environ 13 % des nouveaux cas de cancer, et qu'approximativement 21 000 personnes sont décédées d'un cancer du poumon. Le cancer du poumon à petites cellules (CPPC) représente environ 15 % des cas de cette maladie, et il se distingue du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) par sa prolifération rapide, l'apparition précoce de métastases et sa sensibilité initiale aux chimiothérapies à base de sels de platine. On dit de la maladie qu'elle est de stade étendu

(SE) si elle ne répond pas aux critères du stade limité, y compris l'épanchement pleural ou péricardique malin, l'atteinte des nœuds lymphatiques hilaires ou supraclaviculaires controlatéraux et la présence de métastases hématogènes. La maladie d'environ deux tiers des patients atteints d'un CPPC est de SE au moment du diagnostic, ce qui est associé à un pronostic particulièrement sombre. Le CPPC-SE est associé à une survie médiane comprise entre 7 et 10 mois et à un taux de SG à un an de 40 % (avec traitement). Jusqu'à tout récemment, en première intention, le traitement de référence du CPPC-SE était la combinaison d'une chimiothérapie à base de sels de platine (cisplatine ou carboplatine) et d'étoposide. L'ajout récent d'inhibiteurs des points de contrôle immunitaires à la chimiothérapie à base de sels de platine et d'étoposide a procuré un bénéfice dans une telle situation. Au Canada, deux inhibiteurs des points de contrôle immunitaires, le durvalumab et l'atézolizumab, sont autorisés en combinaison avec le carboplatine ou le cisplatine et l'étoposide en traitement de première intention du CPPC-SE. Cependant, aucun de ces deux traitements n'est actuellement remboursé par les régimes d'assurance médicaments publics. Le durvalumab a reçu une recommandation favorable de remboursement de l'ACMTS en juillet 2021, mais le processus d'évaluation des technologies de la santé n'est pas encore terminé et les négociations de prix avec l'Alliance pancanadienne pharmaceutique (APP) sont en cours.

L'atézolizumab est autorisé par Santé Canada en combinaison avec le carboplatine et l'étoposide dans le traitement de première intention du CPPC-SE chez les patients adultes. L'atézolizumab (Tecentriq) est un anticorps monoclonal humanisé de la sous-classe des immunoglobulines G1 (IgG1) qui cible le ligand de mort cellulaire programmée de type 1 (PD-L1) et bloque ses interactions avec les récepteurs PD-1 et B7.1, ce qui restaure la réaction antitumorale des lymphocytes T. L'atézolizumab pour injection se présente sous forme de concentré pour solution de perfusion, en fioles à usage unique de 60 mg/ml, 1 200 mg/20 ml et 840 mg/14 ml. Pendant la phase d'induction, la dose d'atézolizumab recommandée est de 1 200 mg administrés par perfusion intraveineuse, suivie d'une perfusion intraveineuse de carboplatine, puis d'étoposide le 1<sup>er</sup> jour. L'étoposide est administré par perfusion intraveineuse les 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> jours. Ce schéma thérapeutique est administré toutes les 3 semaines pendant 4 cycles. La phase d'induction est suivie d'une phase d'entretien sans chimiothérapie, durant laquelle 1 200 mg d'atézolizumab sont administrés par perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines. Les patients reçoivent l'atézolizumab jusqu'à la perte de bénéfice clinique ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables.

## Historique de l'examen du médicament

L'atézolizumab, en combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine et d'étoposide, a déjà fait l'objet d'un examen par l'ACMTS dans le traitement du CPPC-SE, à l'issue duquel ce traitement a reçu une recommandation de « Ne pas rembourser » ([Recommandation finale du CEEP, 30 janvier 2020](#)).

L'examen antérieur de l'atézolizumab par l'ACMTS se fondait sur un ECR de phase III multinational alors en cours, mené à double insu contre placebo (IMpower133, N = 403) et évaluant l'efficacité et l'innocuité de l'atézolizumab en combinaison avec le carboplatine et l'étoposide par comparaison avec un placebo en combinaison avec le carboplatine et l'étoposide, dans le traitement de première intention du CPPC-SE. Le CEEP avait émis une recommandation négative parce qu'il n'avait pas été en mesure de conclure que l'atézolizumab offre un bénéfice net d'importance clinique en combinaison avec une

chimiothérapie à base de sels de platine et d'étoposide par comparaison avec un placebo en combinaison avec le carboplatine et l'étoposide chez cette population. Bien qu'il existe un besoin de traitements efficaces dans ce contexte, l'ajout de l'atézolizumab à la combinaison de la chimiothérapie à base de sels de platine et d'étoposide n'offre qu'un bénéfice très modeste sur le plan de la SG et de la SSP.

Cette fois, l'examen se fonde sur les nouvelles données de l'essai IMpower133 (y compris l'analyse finale de la SG à la date limite de collecte des données, soit le 24 janvier 2019) et sur une méta-analyse en réseau (MR) visant à effectuer des comparaisons indirectes de l'efficacité et de l'innocuité de l'atézolizumab et du durvalumab dans l'indication à l'étude. Le durvalumab, en combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine et l'étoposide, a récemment reçu la recommandation « Rembourser sous réserve de conditions » de l'ACMTS dans le traitement de première intention du CPPC-SE ([Recommandation finale du CEEP, 27 juillet 2021](#)).

## 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 clinique mené chez des adultes atteints du CPPC-ES;
- l'analyse d'une CTI soumise par le promoteur et de 9 CTI issues d'une recherche documentaire;
- les observations des patients recueillis par un groupe de défense des intérêts des patients, Cancer pulmonaire Canada (CPC);
- les commentaires de deux groupes de cliniciens, soit le comité consultatif sur les médicaments de Santé Ontario (Action Cancer Ontario, CCM de SO-ACO) et CPC;
- 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 CPPC-SE;
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

## Points de vue des parties prenantes

### Observations des patients

Les observations de patients et d'aidants reçues à l'occasion de l'examen ont été recueillies par CPC lors d'entretiens effectués entre décembre 2021 et février 2022 avec des patients atteints de CPPC et leurs aidants, et à l'occasion d'anciennes soumissions. Six répondants atteints de CPPC, dont quatre atteints de CPPC-SE, ont reçu l'atézolizumab (en combinaison avec une chimiothérapie ou en monothérapie). Cinq d'entre eux ont eu accès à ce traitement par l'intermédiaire d'un essai clinique, et un par un programme d'accès humanitaire. Quatre de ces patients habitent en Ontario, un en Colombie-Britannique et un au Québec. Les répondants indiquent que le diagnostic de CPPC et le traitement qui en découle ont eu des répercussions majeures sur la vie des patients et de leur famille. Ils souhaitent que

les nouveaux médicaments ou traitements améliorent les aspects importants suivants : soulagement des symptômes de la maladie, effets secondaires maîtrisables, amélioration de la qualité de vie, maintien de l'autonomie et des capacités fonctionnelles, accès élargi au traitement dans toutes les provinces et tous les territoires, stabilisation de la maladie, allongement des périodes de rémission et prolongation de la survie. Les patients atteints de CPPC ont un besoin à combler très important, puisque depuis 30 ans, aucun nouveau traitement n'a été mis au point, jusqu'à l'autorisation du durvalumab l'an dernier dans le traitement du CPPC-SE. Six répondants qui ont reçu ou continuent à recevoir l'atézolizumab indiquent que les résultats de ce traitement sont prometteurs et durables, et que ses effets secondaires sont tolérables. Ils mentionnent aussi que l'atézolizumab les a aidés à regagner de l'autonomie, des capacités fonctionnelles et leurs moyens de subsistance, ce qui a allégé le fardeau de leurs aidants et leurs proches.

## Observations de cliniciens

### Cliniciens experts consultés par l'ACMTS

Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS remarquent qu'en présence d'un CPPC-SE, la durée médiane de SG est relativement courte (10 mois). Même si les patients obtiennent généralement une réponse initiale au traitement, la plupart d'entre eux subissent une rechute dans les 6 mois et ont un pronostic sombre. Étant donné le mauvais indice fonctionnel et la réponse médiocre de la plupart des patients aux traitements ultérieurs, il est fortement souhaitable de disposer d'options de traitement qui améliorent la survie. La combinaison d'une immunothérapie et d'une chimiothérapie est largement acceptée comme nouveau traitement de référence du CPPC-SE. L'ajout du durvalumab ou de l'atézolizumab à un traitement à base de sels de platine et d'étoposide serait le traitement initial du CPPC-SE le plus approprié. Les cliniciens experts consultés mentionnent également qu'il n'existe pas de profil particulier de patients auxquels la combinaison de l'atézolizumab, du carboplatine et de l'étoposide conviendrait le mieux, et que tous les patients atteints d'un CPPC-SE devraient recevoir une immunothérapie en combinaison avec une chimiothérapie en première intention quels que soient leurs symptômes, puisque le CPPC-SE est une maladie virulente qui doit être traitée rapidement. La réponse est généralement évaluée tous les 3 cycles de traitement de chimiothérapie par imagerie (tomodensitométrie), puis tous les 3 mois par la suite.

### Groupes de cliniciens

Deux groupes de cliniciens ont soumis des observations, soit le Comité consultatif sur les médicaments contre les cancers de Santé Ontario (Action Cancer Ontario) et CPC. Ces groupes remarquent que les patients atteints d'un CPPC-SE ont grand besoin de traitements plus efficaces, puisque la maladie progresse très rapidement chez la plupart des patients malgré le fort taux de réponse aux traitements initiaux. L'atézolizumab serait utilisé dans le traitement du CPPC-SE comme premier traitement à action générale en combinaison avec 4 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine et d'étoposide, puis comme traitement d'entretien en monothérapie jusqu'à la progression de la maladie. L'atézolizumab serait une solution de rechange au durvalumab (si le durvalumab est effectivement ajouté à la liste des médicaments remboursés par les régimes d'assurance médicaments publics des provinces et territoires du Canada à la suite des négociations avec l'APP) dans le traitement de première intention du CPPC-SE. Il s'intégrerait dans le paradigme de traitement actuel uniquement comme médicament à amorcer en même temps qu'une chimiothérapie de première intention à base de sels de platine et d'étoposide, dans l'intention de poursuivre le traitement jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'une intolérance ou la décision du patient d'abandonner le traitement. En présence de métastases cérébrales symptomatiques,

celles-ci devraient être traitées avant le début du traitement à action générale. Les groupes de cliniciens estiment qu'il n'existe pas de profil particulier de patients chez lesquels l'ajout de l'atézolizumab à la chimiothérapie à base de sels de platine et d'étoposide conviendrait le mieux; par conséquent, ils pensent que le traitement devrait être envisagé chez tous les patients atteints d'un CPPC-SE dont l'indice fonctionnel selon l'ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) est de 2 ou moins.

## Observations des régimes d'assurance médicaments

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**

Question de mise en œuvre	Réponse
<b>Comparateurs pertinents</b>	
Le traitement de référence actuellement remboursé par les régimes d'assurance médicaments publics est la combinaison d'une chimiothérapie à base de sels de platine et d'étoposide. Le durvalumab n'est pas remboursé pour l'instant.	Le CEEP prend acte de cette observation des régimes d'assurance médicaments.
Dans certaines provinces ou certains territoires, la combinaison cisplatine-étoposide est préférée à la combinaison carboplatine-étoposide utilisée lors de l'essai IMpower133. Est-il raisonnable d'envisager l'emploi de l'atézolizumab en combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine et d'étoposide?	À l'instar des cliniciens experts, le CEEP estime que l'on peut considérer que le carboplatine et le cisplatine sont interchangeables dans le traitement de première intention du CPPC-SE chez l'adulte. Les résultats de l'essai IMpower133 quant à l'efficacité de l'atézolizumab en combinaison avec le carboplatine et l'étoposide peuvent être généralisés à l'atézolizumab en combinaison avec le cisplatine et l'étoposide.
<b>Amorce du traitement</b>	
Pour être admissibles à l'essai IMpower133, les patients ont un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1. Le GCP aimerait savoir si la combinaison médicamenteuse à l'étude serait offerte aux patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 2?	À l'instar des cliniciens experts, le CEEP estime qu'il faudrait envisager l'utilisation de la combinaison médicamenteuse à base d'atézolizumab chez les patients dont l'indice fonctionnel ECOG est de 2, en particulier si la maladie est la cause de ce mauvais indice fonctionnel. Selon les cliniciens experts, cette décision serait conforme aux recommandations des lignes directrices de traitement du cancer du poumon.
Existe-t-il des données probantes appuyant le traitement par l'atézolizumab de patients ayant besoin d'une radiothérapie pour maîtriser des symptômes localisés, d'une irradiation crânienne prophylactique ou d'une radiothérapie du cerveau entier?	À l'instar des cliniciens experts, le CEEP estime que la radiothérapie ne devrait pas empêcher l'accès au traitement par l'atézolizumab. Les patients pouvaient avoir reçu une radiothérapie avant leur recrutement dans l'essai IMpower133.
Si la maladie du patient progresse entre deux cycles de traitement d'entretien par l'atézolizumab, est-il possible de reprendre le traitement par l'atézolizumab en monothérapie ou faut-il refaire un traitement par la combinaison atézolizumab, sels de platine et étoposide puis un traitement d'entretien par l'atézolizumab?	Lors de l'essai IMpower133, le traitement prévu ne comprenait pas de deuxième traitement. Le CEEP remarque que les données probantes sont insuffisantes pour appuyer un deuxième traitement par l'atézolizumab.

Question de mise en œuvre	Réponse
<b>Cessation du traitement</b>	
Les patients devraient-ils recevoir l'atézolizumab jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à la perte du bénéfice clinique?	Lors de l'essai IMpower133, le traitement pouvait être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie, mais aussi chez les patients présentant un soulagement de leurs symptômes ou un bénéfice clinique. Selon les cliniciens experts, il serait raisonnable de permettre le traitement jusqu'à la progression de la maladie ou la perte du bénéfice du traitement. Le CEEP partage l'avis des cliniciens experts et estime que les patients présentant un bénéfice actuel, mais dont la maladie est en progression confirmée selon les critères RECIST devraient pouvoir continuer le traitement jusqu'à la prochaine évaluation de l'état de la maladie. En cas de poursuite de la progression, le traitement devrait être abandonné.
En pratique clinique, quelles seraient les règles de cessation du traitement par l'atézolizumab (habituellement, dans le cas des immunothérapies, on parle d'une augmentation de 10 % du fardeau total de la maladie, confirmée par un deuxième examen de TDM 6 à 8 semaines après le dernier examen si on soupçonne une progression)?	Si l'atézolizumab est abandonné à cause d'un EI, il serait raisonnable de recommencer le traitement par l'atézolizumab après la disparition de l'EI, puisque les EI sont souvent passagers.
<b>Prescription du traitement</b>	
Dans le traitement du CPPC-SE, l'atézolizumab est utilisé dans le même contexte thérapeutique que le durvalumab. Il faudrait envisager d'appliquer les mêmes critères de prescription.	Le CEEP prend acte de cette observation des régimes d'assurance médicaments.
<b>Généralisabilité à partir des populations des essais à celles des provinces et des territoires</b>	
Le CEEP appuierait-il l'utilisation de l'atézolizumab en traitement de deuxième intention, soit en monothérapie, soit en combinaison avec le topotécan, après la progression de la maladie pendant une chimiothérapie à base de sels de platine?	Selon les cliniciens experts, l'atézolizumab ne conviendrait pas en traitement de deuxième intention, puisqu'il existe des données probantes d'ECR montrant l'infériorité de l'atézolizumab par rapport au topotécan et qu'à leur connaissance, aucune donnée probante n'appuie l'utilisation de l'atézolizumab dans le cadre d'une combinaison médicamenteuse en deuxième intention.  Le CEEP estime que cette question sort du cadre de l'examen.
En l'absence de progression de la maladie, les patients recevant actuellement une chimiothérapie à base de sels de platine (cisplatine ou carboplatine et étoposide) pourraient-ils recevoir en plus l'atézolizumab?	À l'instar des cliniciens experts consultés par l'ACMTS, le CEEP estime que les patients qui reçoivent une chimiothérapie à base de sels de platine et d'étoposide et dont la chimiothérapie n'est pas terminée devraient pouvoir recevoir l'atézolizumab en plus.

CPPC-SE = cancer du poumon à petites cellules de stade étendu; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EI = événement indésirable; GCP = groupe consultatif provincial; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; TDM = tomodynamométrie

## Données probantes cliniques

### Études pivots et études de protocole acceptable

#### Description des études

L'essai IMpower133 est un ECR de phase III multicentrique mené à double insu contre placebo et visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité du traitement par l'atézolizumab en combinaison avec le carboplatine et l'étoposide par rapport à un placebo en combinaison avec le carboplatine et l'étoposide dans le traitement du CPPC-SE chez des patients n'ayant jamais reçu de chimiothérapie. Cet essai a été mené dans 106 centres répartis dans 21 pays (aucun au Canada). Les deux critères d'évaluation principaux sont la SSP selon l'évaluation du chercheur et la SG. Les critères d'évaluation secondaires sont le taux de réponse objective (TRO) selon l'évaluation du chercheur et la durée de réponse (DDR) selon l'évaluation du chercheur. Les résultats rapportés par les patients portent notamment sur la qualité de vie liée à la santé (QVLS). La date limite de collecte des données pour l'analyse principale (analyse principale de la SSP et analyse intermédiaire de la SG) était le 24 avril 2018. La date limite de collecte des données pour l'analyse comprenant les nouvelles données (analyse finale de la SG) était le 24 janvier 2019. La moyenne d'âge globale est de 63,7 ans (écart type de 8,9) et l'étude porte sur 64,8 % d'hommes et 79,9 % de personnes blanches. Les patients devaient avoir un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1, et il était de 1 chez approximativement 64 % des patients des deux groupes de traitement. Des 526 patients sélectionnés, 403 ont été répartis aléatoirement : 201 dans le groupe de l'atézolizumab et 202 dans le groupe du placebo. La durée médiane de suivi était de 13,9 mois à la date limite de collecte des données du 24 avril 2018 (analyse de la SSP, analyse intermédiaire de la SG), et de 22,9 mois à la date limite de collecte des données du 24 janvier 2019 (analyse finale de la SG).

#### Efficacité

##### *Survie sans progression*

Au moment de la date limite de collecte des données pour l'analyse de la SSP (24 avril 2018), la SSP médiane était de 5,2 mois (IC à 95 % de 4,4 à 5,6) dans le groupe de l'atézolizumab et de 4,3 mois (IC à 95 % de 4,2 à 4,5) dans le groupe du placebo. En matière de progression de la maladie ou de décès, le RRI stratifié était de 0,77 (IC à 95 % de 0,62 à 0,96;  $p = 0,0170$ ).

##### *Survie globale*

Au moment de l'analyse intermédiaire de la SG (date limite de collecte des données : 24 avril 2018), la durée médiane de suivi de la survie était de 13,9 mois. La SG médiane était de 12,3 mois (IC à 95 % de 10,8 à 15,9) dans le groupe de l'atézolizumab et de 10,3 mois (IC à 95 % de 9,3 à 11,3) dans le groupe du placebo. En matière de décès, le RRI stratifié était de 0,70 (IC à 95 % de 0,54 à 0,91;  $p = 0,007$ ).

Au moment de l'analyse finale de la SG (date limite de collecte des données : 24 janvier 2019), la durée médiane de suivi de la survie était de 22,9 mois. La SG médiane était de 12,3 mois (IC à 95 % de 10,8 à 15,8) dans le groupe de l'atézolizumab et de 10,3 mois (IC à 95 % de 9,3 à 11,3) dans le groupe du placebo. En matière de décès, le RRI stratifié était de 0,75 (IC à 95 % de 0,60 à 0,95;  $p = 0,015$ ). Le taux d'absence d'événements en deux ans était de 22,0 % dans le groupe de l'atézolizumab et de 16,8 % dans le groupe du placebo.

**Taux de réponse objective**

Le TRO confirmé selon l'évaluation du chercheur est de 60,2 % dans le groupe de l'atézolizumab et de 64,4 % dans le groupe du placebo; dans les groupes de l'atézolizumab et du placebo, respectivement, 2,5 % et 1,0 % des patients ont obtenu une réponse complète. Au moment de l'analyse comprenant les nouvelles données, le TRO confirmé selon l'évaluation du chercheur était de 60,2 % (IC à 95 % de 53,1 à 67,0) dans le groupe de l'atézolizumab, et de 64,4 % (IC à 95 % de 57,3 à 71,0) dans le groupe du placebo; dans les groupes de l'atézolizumab et du placebo, respectivement, 3,5 % et 1,0 % des patients ont obtenu une réponse complète.

**Durée de la réponse**

La DDR médiane (confirmée) est de 4,2 mois (entre 1,4 et 19,5 mois) dans le groupe de l'atézolizumab, et de 3,9 mois (entre 2,0 et 16,1 mois) dans le groupe du placebo. Au moment de la date limite de collecte des données (24 avril 2018), 14,9 % et 5,4 % des patients des groupes de l'atézolizumab et du placebo, respectivement, présentaient encore une réponse. Au moment de l'analyse comprenant les nouvelles données, la DDR médiane était de 4,2 mois (IC à 95 % de 4,1 à 4,5) dans le groupe de l'atézolizumab, et de 3,9 mois (IC à 95 % de 3,1 à 4,2) dans le groupe du placebo.

**Effets néfastes (innocuité)**

La majorité des patients des deux groupes de traitement, soit 100 % dans le groupe de l'atézolizumab et 96,4 % dans le groupe du placebo, ont présenté au moins un événement indésirable (EI), tous grades confondus. Dans le groupe de l'atézolizumab, les EI les plus fréquents classés par termes privilégiés, tous grades confondus, et présentés par au moins 10 % des patients sont l'anémie (43,4 %), les nausées (37,9 %) et la neutropénie (37,4 %). Dans le groupe de la chimiothérapie seule (groupe du placebo), les EI les plus fréquents classés par termes privilégiés, tous grades confondus, et présentés par au moins 10 % des patients sont l'anémie (35,2 %), la neutropénie (35,2 %) et l'alopécie (34,7 %).

Des EI de grade 3 ou 4 sont survenus chez 67,7 % des patients du groupe de l'atézolizumab et chez 63,3 % des patients du groupe du placebo. Les EI de grade 3 ou 4 les plus fréquents, signalés chez au moins 5 % des patients de l'un des deux groupes de traitement, sont la neutropénie (22,7 % dans le groupe de l'atézolizumab contre 25,0 % dans le groupe du placebo), la diminution du nombre de neutrophiles (15,7 % contre 16,8 %), l'anémie (15,7 % contre 13,3 %), la thrombopénie (10,1 % contre 8,7 %) et l'hyponatrémie (4,5 % contre 6,6 %).

Dans le groupe de l'atézolizumab, 37,4 % des patients ont présenté au moins un EI grave; cette proportion est de 34,7 % dans le groupe du placebo. Les EI les plus fréquents, signalés chez au moins 1 % des patients de l'un des deux groupes de traitement, sont la pneumonie (4,5 % dans le groupe de l'atézolizumab contre 3,6 % dans le groupe du placebo), la neutropénie (3,5 % contre 4,1 %), la neutropénie fébrile (2,5 % contre 4,6 %) et la thrombopénie (2,5 % contre 2,0 %).

L'un des traitements à l'étude a été arrêté à cause d'un EI chez 12,1 % des patients du groupe de l'atézolizumab et 3,1 % des patients du groupe du placebo. Dans les groupes de l'atézolizumab et du placebo, 11,6 % et 2,6 % des patients, respectivement, ont présenté un EI menant à l'abandon du traitement. Les principales raisons de l'abandon définitif de l'atézolizumab, chez 21 patients de ce groupe, sont les réactions liées à la perfusion et les troubles gastro-intestinaux.

Des EI mortels de grade 5 sont survenus chez 4 patients (soit 2,0 %; pneumonie, insuffisance respiratoire, décès et neutropénie, notamment) dans le groupe de l'atézolizumab et chez 11 patients (soit 5,6 %; pneumonie, sepsie pulmonaire, sepsie, choc septique, insuffisance respiratoire aigüe, hémoptysie, insuffisance cardiorespiratoire, épanchement péricardique et détérioration de l'état de santé général) dans le groupe du placebo. Le seul EI de grade 5 survenu chez plus d'un patient (classement par termes privilégiés) est la pneumonie (1 patient du groupe de l'atézolizumab et 3 patients du groupe du placebo). Parmi les EI de grade 5, 3 EI sont jugés liés à au moins un composant du traitement à l'étude dans chacun des groupes de traitement. Dans le groupe de l'atézolizumab, on estime qu'un décès de grade 5 est lié à l'ensemble du traitement à l'étude et un cas de pneumonie de grade 5 ainsi qu'un cas de neutropénie de grade 5 sont liés à la fois au carboplatine et à l'étoposide. Dans le groupe du placebo, on estime qu'un choc septique de grade 5 est lié à l'ensemble du traitement à l'étude, un cas de pneumonie de grade 5 est lié au placebo et un cas d'insuffisance cardiorespiratoire de grade 5 est lié au carboplatine.

Des EI d'origine immunitaire ont été signalés chez 41,4 % des patients du groupe de l'atézolizumab et 24,5 % des patients du groupe du placebo. L'éruption cutanée (dans les deux groupes de traitement) et l'hypothyroïdie (dans le groupe de l'atézolizumab) sont les EI d'origine immunitaire les plus fréquents (incidence  $\geq 10$  %) et signalés de façon la plus inégale (différence  $\geq 5$  % entre les groupes de traitement) pendant le traitement. Des réactions liées à la perfusion d'origine immunitaire ont été signalées chez 5,6 % (n = 11) des patients du groupe de l'atézolizumab et 5,1 % (n = 10) des patients du groupe du placebo. Dans la plupart des cas, ces événements étaient de grade 1 ou 2 (groupe de l'atézolizumab : n = 7 [3,5 %]; groupe du placebo : n = 9 [4,6 %]). Quatre patients (soit 2,0 %) du groupe de l'atézolizumab et un patient (soit 0,5 %) du groupe du placebo ont présenté des réactions liées à la perfusion de grade 3 ou 4.

### Évaluation critique

Les caractéristiques démographiques et cliniques initiales sont globalement équilibrées entre les deux groupes de traitement. Les chercheurs se fondent sur la version 1.1 des critères RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) pour évaluer la réponse au traitement (TRO et DDR). Même si l'essai était mené en double insu et que les chercheurs ne savaient pas quel traitement était administré, le risque de biais ne peut pas être écarté. Par exemple, près de la moitié des patients du groupe de l'atézolizumab ont présenté des EI d'origine immunitaire ou d'autres événements. Ces événements pourraient avoir révélé au chercheur le groupe de traitement auquel le patient avait été affecté. Par conséquent, il pourrait exister un certain degré de subjectivité pour tous les critères dont la mesure repose sur l'évaluation du chercheur, ce qui pourrait avoir biaisé les résultats. De plus, même si la proportion de patients qui recevaient des traitements et des soins visant à maîtriser leurs symptômes était globalement similaire dans les deux groupes de traitement, ce qui pourrait avoir entraîné des résultats rapportés par les patients comparables, notamment pour les critères relatifs à la qualité de vie observés lors de l'essai, cela ne signifie pas que les deux schémas thérapeutiques ont réellement une innocuité et des répercussions sur la qualité de vie comparables. Les analyses intermédiaire et finale ont été prévues dans le protocole de l'essai et décrites adéquatement. Lors de l'analyse intermédiaire, le seuil de O'Brien-Fleming entraînant la fin de l'essai était défini à l'aide de la fonction de consommation du risque  $\alpha$  au cours du temps de Lan et DeMets, ce qui constitue une approche prudente pour éviter de commettre une erreur de type 1 en annonçant un effet du traitement à partir de l'analyse intermédiaire. Les résultats de l'analyse finale de la SG concordent avec ceux de l'analyse intermédiaire.

De façon générale, les patients participant à l'essai IMpower133 représentent bien la pratique clinique dans ce cadre. Cependant, certains groupes de patients ne sont pas représentés, notamment ceux qui ont un indice fonctionnel ECOG de 2 et ceux qui présentent des métastases évolutives non traitées. La proportion de patients atteints de métastases cérébrales (9 %) est plus faible que celle qui est observée en pratique clinique (entre 10 % et 20 %), probablement en raison des critères d'admissibilité particuliers chez ces patients (notamment, présence uniquement de métastases sustentorielles et cérébelleuses et aucun besoin en cours de corticothérapie pour le traitement d'une atteinte du système nerveux central). En raison de la petite taille de l'effectif de certains sous-groupes, notamment celui des patients présentant des métastases cérébrales au départ, les analyses par sous-groupes n'ont pas pu montrer une similarité des effets entre les patients avec ou sans métastases cérébrales au départ. Le comparateur utilisé lors de l'essai IMpower133 (carboplatine et étoposide) est pertinent dans le contexte canadien, puisque la chimiothérapie à base de sels de platine (carboplatine ou cisplatine) et d'étoposide est le traitement de référence actuel.

## Comparaisons indirectes

### Description des études

L'examen porte sur une CTI soumise par le promoteur et le résumé et l'évaluation de 9 CTI issues d'une recherche documentaire.

La CTI soumise par le promoteur fournit des estimations de la SSP, de la SG, du TRO et de l'incidence d'EI graves entre la combinaison atézolizumab et carboplatine-étoposide et la combinaison d'autres doublets de chimiothérapies à base de sels de platine et d'immunothérapies utilisés dans le traitement de première intention du CPPC-SE. Les résultats des comparaisons entre la combinaison atézolizumab et carboplatine-étoposide et les combinaisons étoposide-carboplatine, étoposide-cisplatine, et durvalumab et étoposide-carboplatine (ou cisplatine) ont été jugés pertinents dans le cadre du présent examen de l'ACMTS.

L'analyse du scénario de référence du promoteur pour chacun des critères comprenait les RRI ajustés ou stratifiés des différents essais dans l'analyse en réseau des données probantes pertinentes. L'analyse de scénarios complémentaires a été effectuée afin de choisir les sels de platine à utiliser pour évaluer la SSP et la SG et pour examiner l'effet d'un essai comportant des données d'indice fonctionnel ECOG aberrantes sur la SG.

### Efficacité

Cette section porte sur les résultats de la méta-analyse en réseau (MR) soumise par le promoteur.

#### *Survie sans progression*

Selon les résultats de l'analyse du scénario de référence, la combinaison atézolizumab et carboplatine-étoposide est associée à une SSP supérieure à celle obtenue avec la combinaison carboplatine (ou cisplatine)-étoposide [REDACTED]. Des résultats similaires ont été observés dans les analyses des scénarios portant sur [REDACTED] ou [REDACTED].

Les résultats de l'analyse du scénario de référence comparant la combinaison atézolizumab et carboplatine-étoposide à la combinaison durvalumab et carboplatine (ou cisplatine)-étoposide n'ont permis de constater aucune différence statistiquement significative

en matière de SSP en fonction de l'intervalle de crédibilité, qui incluait la valeur nulle et l'estimation ponctuelle qui était proche de la valeur nulle [REDACTED]. Des résultats similaires ont été observés lors des analyses des scénarios comportant les RRI non ajustés ou non stratifiés [REDACTED].

### *Survie globale*

Les résultats de l'analyse du scénario de référence portent à croire que la combinaison atézolizumab et carboplatine-étoposide pourrait être associée à une amélioration de la SG par comparaison à la combinaison étoposide et carboplatine( ou cisplatine)-[REDACTED]. Des résultats similaires ont été obtenus lors de l'analyse des trois autres scénarios comprenant les RRI non ajustés ou non stratifiés [REDACTED]; examinant la robustesse des résultats après l'exclusion des données d'indice fonctionnel ECOG aberrantes lors d'un essai (essai Hermes de 2008) [REDACTED]; ou considérant l'étoposide et le cisplatine comme des nœuds indépendants [REDACTED].

Les résultats de l'analyse du scénario de référence comparant la combinaison atézolizumab et carboplatine-étoposide à la combinaison durvalumab et carboplatine ou cisplatine-étoposide n'ont permis de constater aucune différence statistiquement significative en matière de SG en fonction de l'intervalle de crédibilité, qui incluait la valeur nulle et l'estimation ponctuelle qui était proche de la valeur nulle [REDACTED]. Des résultats similaires ont été obtenus lors de l'analyse des trois autres scénarios comprenant les RRI non ajustés ou non stratifiés [REDACTED]; examinant la robustesse des résultats après l'exclusion de données de l'essai Hermes de 2008 [REDACTED]; ou considérant l'étoposide et le cisplatine comme des nœuds indépendants [REDACTED].

### *Taux de réponse objective*

La comparaison de la combinaison atézolizumab et carboplatine-étoposide à la combinaison durvalumab et carboplatine( ou cisplatine)-étoposide a permis de constater que la combinaison atézolizumab et carboplatine-étoposide est associée à une plus faible probabilité d'obtenir un TRO [REDACTED]. Lors de la comparaison de la combinaison atézolizumab et carboplatine-étoposide à la combinaison étoposide-carboplatine ou cisplatine, le rapport des cotes (RC) était [REDACTED] et il était [REDACTED] pour la comparaison de la combinaison atézolizumab et carboplatine-étoposide et de la combinaison cisplatine-étoposide.

### **Effets néfastes (innocuité)**

#### *Évènements indésirables graves*

Le réseau de données probantes en matière d'EI graves a été élaboré à partir des résultats de deux études. Lors de la comparaison de la combinaison atézolizumab et carboplatine-étoposide à la combinaison durvalumab et carboplatine ou cisplatine, le RC observé était [REDACTED] et il était [REDACTED] pour la comparaison de la combinaison atézolizumab et carboplatine-étoposide et de la combinaison cisplatine-étoposide. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée à partir des intervalles de crédibilité comprenant la valeur nulle et les estimations ponctuelles proches de la valeur nulle (donc un RC de 1).

### **Évaluation critique**

Les méthodes d'analyse systématique utilisées par le promoteur pour repérer et évaluer les études incluses dans le réseau sont jugées appropriées pour le repérage d'études pertinentes. Les critères PICO (population, intervention, comparaison, objectifs) étaient prédéfinis et

les articles évalués par deux examinateurs indépendants pendant qu'un autre analyste s'occupait de l'extraction des données. Tous les comparateurs pertinents repérés lors de l'examen de l'ACMTS et jugés pertinents dans le cadre de la pratique clinique au Canada sont présentés dans la MR du promoteur. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS dans le cadre de son examen ont jugé que les résultats des essais inclus dans l'analyse en réseau étaient pertinents et d'importance clinique. La population étudiée dans les 8 essais est jugée pertinente dans le cadre de la demande de remboursement. La plupart des études recrutaient des patients atteints de CPPC-SE non traité. L'une d'elles (l'étude Skarlos, 1994) portait sur une population différente, mais comportait un sous-groupe de patients atteints de CPPC-SE. Les renseignements de l'analyse de ce sous-groupe ont été utilisés dans le cadre de l'analyse en réseau. Les évaluations de la qualité ont été effectuées selon les 7 critères de la liste de vérification fournie dans le guide d'utilisateur de NICE pour l'évaluation d'une seule technologie.

L'utilisation d'un modèle de régression linéaire généralisé à distribution binomiale avec lien logarithmique est jugée appropriée pour les types de résultats évalués dans le cadre du réseau d'analyse. Le promoteur a exploré les modèles à effet fixe et à effet aléatoire dans ses scénarios de référence et a présenté les résultats du modèle à effet fixe. Il a justifié ce choix du modèle à effet fixe par le fait que les critères d'ajustement du modèle comprenaient une évaluation des similitudes entre les études en matière de modificateurs de l'effet du traitement.

L'hypothèse de transitivité était évaluée par l'intermédiaire de l'analyse des modificateurs potentiels de l'effet du traitement. Les études étaient très hétérogènes, notamment en matière d'indice fonctionnel ECOG. Lors de l'étude Hermes de 2008, moins de 53 % des patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1 ont été recrutés dans les deux groupes de traitement, tandis que ces patients représentaient 100 % de l'effectif des études CASPIAN, ECOG-ACRIN EA5161, IMpower133 et KEYNOTE-604. Lors de l'étude Okamoto de 2007, les patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 2 étaient admis s'ils avaient 70 ans ou plus, et ceux ayant un indice fonctionnel ECOG de 3 étaient admis s'ils avaient moins de 70 ans. Le nombre et le type de métastases n'étaient pas décrits de la même manière dans toutes les études. Une certaine hétérogénéité en matière de traitements anticancéreux ultérieurs utilisés en deuxième intention et après chez les patients recrutés dans les études représenterait une source de biais potentiel qui aurait des répercussions sur l'évaluation de la SG, mais potentiellement aussi sur la généralisabilité des résultats de la MR au contexte canadien. Une certaine hétérogénéité a également été observée entre les études en matière de posologie de l'étoposide et du carboplatine ou du cisplatine, ce qui peut avoir des conséquences sur les résultats des CTI.

Selon le compte-rendu de CTI soumis par le promoteur, il n'a pas été possible d'effectuer une analyse de métarégression pour évaluer l'hétérogénéité entre les études en raison du nombre insuffisant d'études (présence de plusieurs études ne présentant qu'une seule connexion entre les traitements utilisés). Des analyses de scénarios portant sur certaines caractéristiques d'intérêt ont été incluses dans le rapport de MR soumis par le promoteur afin de traiter le problème d'hétérogénéité entre les études incluses dans le réseau (retrait de l'étude Hermes de 2008, qui se classait dans une catégorie à part avec sa très petite population de patients ayant un indice fonctionnel ECOG inférieur à 2 selon l'analyse du scénario de référence pour l'évaluation de la SG, notamment). Selon les cliniciens experts consultés, l'indice fonctionnel ECOG et l'emplacement des métastases (foie et cerveau) sont les principaux modificateurs de l'effet du traitement du CPPC-SE chez les patients. Le promoteur reconnaît qu'il aurait été possible d'élaborer un scénario complémentaire

ou d'effectuer des analyses par sous-groupes de la SSP et de la SG; cependant, comme les résultats des sous-groupes pertinents des études incluses dans le réseau de données probantes en matière d'immunothérapies (études CASPIAN, ECOG-ACRIN EA5161 et KEYNOTE-6040 actuellement en cours) ne sont pas accessibles actuellement, le promoteur n'a pas inclus toutes les analyses par sous-groupes possibles dans son compte-rendu. Par conséquent, les résultats de la MR doivent être interprétés avec prudence en raison des limites découlant des différences entre certaines des covariables, et du manque de données probantes visant à réduire l'hétérogénéité et l'incohérence des données (par exemple grâce à la réalisation d'une analyse de méta-régression).

### Autres données pertinentes

Nous n'avons pas trouvé de données probantes pertinentes aux fins de cet examen.

### Conclusions

Selon les données cliniques de l'essai IMpower133, l'atézolizumab en combinaison avec le carboplatine et l'étoposide procure un bénéfice statistiquement significatif par rapport au placebo en combinaison avec le carboplatine et l'étoposide dans le traitement de première intention du CPPC-SE. L'analyse (finale) comprenant les nouvelles données de SG après une durée médiane de suivi de 22,9 mois donne des résultats cohérents avec ceux de l'analyse intermédiaire de la SG, ce qui porte à croire que le bénéfice clinique procuré par l'atézolizumab en combinaison avec le carboplatine et l'étoposide se maintient. Bien que le gain net observé lors de l'ajout de l'atézolizumab au carboplatine et à l'étoposide (environ un mois pour la SSP médiane et deux mois pour la SG médiane) soit modeste, les cliniciens experts consultés par l'ACMTS estiment qu'il est d'importance clinique dans ce cadre, puisque la croissance de la tumeur et la détérioration clinique sont rapides et que le pronostic des patients est sombre. Le profil de toxicité de l'atézolizumab correspond au caractère immunitaire de son mode d'action et ne pose pas de nouveaux problèmes d'innocuité. En matière d'amélioration de la SSP et de la SG, selon les résultats de la CTI soumise par le promoteur, l'atézolizumab semble procurer des bénéfices comparables à ceux apportés par le durvalumab, seul autre agent d'immunothérapie autorisé (mais pas encore remboursé par les régimes d'assurance médicaments publics du Canada) dans le traitement de première intention du CPPC-SE au Canada. Cependant, aucune conclusion définitive ne peut être formulée à cause du petit nombre d'études de comparaison qui entraîne une faible précision des estimations de l'effet du traitement.

## Données probantes économiques

Tableau 3 : Cout et rapport cout/efficacité

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse de minimisation des couts
Population cible	Adultes atteints de CPPC-SE n'ayant jamais reçu de chimiothérapie dans le traitement de leur maladie de stade avancé
Traitements	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atézolizumab en combinaison avec le carboplatine et l'étoposide (indication autorisée par Santé Canada)</li> <li>• Atézolizumab en combinaison avec toute chimiothérapie à base de sels de platine et d'étoposide (scénario correspondant à la demande de remboursement)</li> </ul>
Prix indiqué	6 776,00 \$ la fiole de 1 200 mg
Cout du traitement	Le cout de l'atézolizumab est de 9 035 \$ par cycle de 28 jours.
Comparateur	Durvalumab en combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine et d'étoposide
Perspective	Payeur de soins de santé financé par les fonds publics au Canada
Horizon temporel	Un an
Principale source de données	Une CTI commanditée par le promoteur afin d'établir l'efficacité et l'innocuité comparatives de l'atézolizumab en combinaison avec le carboplatine et l'étoposide, d'une part, et le durvalumab en combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine et d'étoposide, d'autre part.
Couts pris en compte	Cout d'acquisition du médicament, cout d'administration du médicament, cout de suivi
Résultats présentés	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Indication autorisée par Santé Canada : l'atézolizumab, en combinaison avec le carboplatine et l'étoposide, est associé à des économies de 25 967 \$ par patient chaque année par comparaison avec le durvalumab en combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine et d'étoposide.</li> <li>• Des économies similaires sont observées lors de l'analyse du scénario correspondant à la demande de remboursement soumise par le promoteur.</li> </ul>
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En l'absence de données probantes comparant directement l'atézolizumab et le durvalumab, tous deux en combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine et d'étoposide, le promoteur a commandité une MR qui montre qu'aucune différence d'importance clinique n'est constatée quant au bénéfice de survie observé entre l'atézolizumab et le durvalumab. Cependant, à l'examen clinique de l'ACMTS, on remarque l'ampleur des intervalles de crédibilité, qui introduit de l'incertitude quant aux conclusions qui pourraient être formulées.</li> </ul>
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'ACMTS n'a pas effectué de réanalyse du scénario de référence et a accepté les résultats du scénario de référence soumis par le promoteur.</li> <li>• Si l'on suppose que ces traitements ont une efficacité et une innocuité comparables, l'atézolizumab, en combinaison avec le carboplatine et l'étoposide, est associé à des économies de 25 967 \$ par patient en comparaison avec le durvalumab en combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine et d'étoposide. Des économies similaires sont observées lors de l'analyse du scénario correspondant à la demande de remboursement du promoteur (25 938 \$).</li> <li>• Ces résultats dépendent de l'accessibilité du durvalumab et de son prix courant accessible au public.</li> </ul>

## Impact budgétaire

L'ACMTS relève deux limites importantes dans l'analyse du promoteur : l'hypothèse du promoteur selon laquelle les essais cliniques occupent une part de marché est inappropriée; et la proportion de patients supposément traités est incertaine. Lors de sa réanalyse, l'ACMTS a redistribué la part de marché attribuée aux essais cliniques entre les immunothérapies en fonction des observations des cliniciens experts. Selon la réanalyse de l'ACMTS, le remboursement par les régimes d'assurance médicaments publics de l'atézolizumab en combinaison avec une chimiothérapie à base de carboplatine et d'étoposide suivi de l'atézolizumab en monothérapie dans le traitement de première intention du CPPC-SE chez les adultes aurait un impact budgétaire sur trois ans représentant des économies de 32 622 953 \$ (soit 9 331 270 \$ la première année, 11 150 989 \$ la deuxième année et 12 140 694 \$ la troisième année). Des résultats similaires ont été obtenus lors des analyses de la demande de remboursement du promoteur.

## Comité d'experts en examen du PPEA

### Membres du Comité

Les D<sup>rs</sup> 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<sup>me</sup> Amy Peasgood.

**Date de la réunion :** Le 12 juillet 2022

**Absences :** Un membre est absent.

**Conflits d'intérêts :** Aucun.