

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Osimertinib (Tagrisso)

Indication : Dans le traitement d'appoint après résection tumorale chez le patient atteint de cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) de stade IB à IIIA dont la tumeur est porteuse de délétions dans l'exon 19 ou de la substitution L858R dans l'exon 21 du gène du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR).

Promoteur : AstraZeneca Canada

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'un tribunal 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'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 Tagrisso?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Tagrisso dans le traitement d'appoint après résection tumorale chez le patient adulte atteint de cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) de stade IB à IIIA (selon la 7^e édition du système de stadification de l'American Joint Committee on Cancer [AJCC]) dont la tumeur est porteuse de délétions dans l'exon 19 ou de la substitution L858R dans l'exon 21 du gène du récepteur du facteur de croissance épidermique (gène *EGFR*), sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Tagrisso ne doit être remboursé que chez les patients adultes (≥ 18 ans) ayant subi la résection chirurgicale complète d'un CPNPC de stade IB à IIIA (selon le système de stadification de l'AJCC, 7^e édition) ou de stade IIA à IIIB (selon le système de l'AJCC, 8^e édition) chez qui on a confirmé la présence d'une mutation conductrice du gène *EGFR* (délétion dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21), ayant subi ou non une chimiothérapie postopératoire, présentant un bon indice fonctionnel, et ne souffrant pas de maladie pertinente. Le traitement par Tagrisso s'amorce dans les 10 semaines suivant l'opération si le patient n'a pas reçu de chimiothérapie postopératoire, ou dans les 26 semaines si le patient en a reçu une.

Quelles sont les conditions de remboursement?

La durée totale maximale du remboursement est de trois ans, Tagrisso doit être prescrit par un clinicien formé dans le traitement du cancer et expérimenté dans le traitement du CPNPC, et son coût doit être réduit. Les patients doivent être suivis régulièrement, et le traitement doit être interrompu en cas d'effets toxiques inacceptables ou de récurrence de la maladie.

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

Des données probantes issues d'un essai clinique montrent que les patients recevant le traitement par Tagrisso connaissent une plus longue survie sans maladie que ceux recevant le placebo. De plus, Tagrisso s'accompagne d'un profil d'effets toxiques maîtrisables, et il répond aux besoins des patients en ce qu'il retarde le retour de la maladie et augmente la période durant laquelle les patients vivent sans cancer du poumon.

À la lumière de l'évaluation menée par l'ACMTS sur les données d'économie de la santé, Tagrisso ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public; son prix doit être réduit de 82 %. On s'attend à ce que le remboursement de Tagrisso augmente les coûts pour les régimes d'assurance médicaments publics de 130 498 368 \$ sur trois ans.

Autres renseignements

Qu'est-ce que le CPNPC?

Le cancer du poumon est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué, et la principale cause de décès par cancer au Canada. En 2020, il y aurait eu 29 800 nouveaux cas de cancer du poumon et 21 200 décès associés à cette maladie. Le CPNPC représente environ 88 % des cas de cancer du poumon au Canada. Le cancer du poumon est associé à un mauvais pronostic de survie, quels que soient le stade au diagnostic et le type histologique; le taux de survie globale net à 5 ans est de 19 %.

Besoins non comblés en contexte de CPNPC

Il existe un besoin à combler pour réduire la récurrence de la maladie et améliorer la survie des patients atteints de CPNPC.

Combien coute Tagrisso?

On s'attend à ce que le traitement par Tagrisso coute annuellement environ 107 557 \$ par patient.

Recommandation

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS recommande que l'osimertinib soit remboursé comme traitement d'appoint après résection tumorale chez le patient atteint de cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) de stade IB à IIIA (selon la 7^e édition du système de stadification de l'American Joint Committee on Cancer [AJCC]) dont la tumeur est porteuse de délétions dans l'exon 19 ou de la substitution L858R dans l'exon 21 du gène du récepteur du facteur de croissance épidermique (gène *EGFR*), sous réserve des conditions énoncées au tableau 1.

Justification

D'après un essai clinique randomisé de phase III, mené en double insu contre placebo (ADAURA, N = 682) chez des adultes atteints de CPNPC de stade IB à IIIA dont la tumeur, porteuse de mutations dans le gène *EGFR* (délétions dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21), a subi une résection complète, le traitement d'appoint par l'osimertinib entraîne une prolongation statistiquement significative et d'importance clinique de la survie sans maladie (SSM) comparativement au placebo. Chez les patients ayant un cancer de stade II à IIIA, la population de l'analyse principale, la SSM médiane n'est pas atteinte dans le groupe recevant l'osimertinib et est de 19,6 mois (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 16,6 à 24,5) dans le groupe recevant le placebo (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,17; IC à 95 % de 0,12 à 0,23; P < 0,0001). Dans l'ensemble de la population de patients atteints de CPNPC de stade IB à IIIA, la SSM médiane n'est pas atteinte dans le groupe osimertinib et est de 27,5 mois (IC à 95 % de 22,0 à 35,0) dans le groupe placebo (RRI = 0,20; IC à 95 % de 0,15 à 0,27; P < 0,0001). L'avantage sur le plan de la SSM est observé que les patients aient subi une chimiothérapie d'appoint postopératoire ou non. Les patients soulèvent un besoin de traitements qui retardent la récurrence de la maladie et améliorent la SSM, et le CEEP estime que l'osimertinib répond à ce besoin. Les patients expriment aussi un besoin de traitements d'appoint offrant la guérison et le maintien de la qualité de vie et s'accompagnant de peu d'effets secondaires. Les résultats de l'essai ADAURA reposent sur une analyse intermédiaire au moment de laquelle les données sur la survie globale (SG) et la qualité de vie liée à la santé (QVLS) sont considérées comme fragmentaires; ainsi, les données probantes disponibles ne permettent pas de tirer de conclusions sur l'effet de l'osimertinib sur ces critères d'évaluation. Cependant, le CEEP reconnaît qu'un avantage sur le plan de la SSM de l'ampleur de celui observé dans l'essai ADAURA sera probablement associé à des répercussions positives, comme une amélioration de la qualité de vie des patients, découlant du retardement de l'arrivée d'une maladie avancée ou métastatique associée à une importante morbidité. Bien que l'incidence globale d'événements indésirables (EI) soit supérieure chez les patients recevant l'osimertinib, les effets toxiques observés concordent avec le profil d'innocuité connu du médicament, et le CEEP estime qu'ils sont maîtrisables pour les cliniciens possédant une expérience de l'utilisation du médicament en contexte de maladie métastatique.

Si l'on se fie au prix soumis par le promoteur pour l'osimertinib et aux prix accessibles au public pour les autres médicaments, le rapport coût/efficacité différentiel (RCED) de l'osimertinib est de 328 026 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée comparativement à la surveillance active. À ce RCED, chez les patients adultes (≥ 18 ans)

atteints de CPNPC porteur d'une mutation du gène *EGFR* dont la tumeur a été complètement réséquée, l'osimertinib n'est pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée. Une réduction de prix de 82 % est nécessaire pour que le médicament à l'étude soit considéré comme rentable au seuil établi. Étant donné les données fragmentaires sur la SG, il existe une forte incertitude entourant les gains d'AVAQ; il se peut donc qu'une réduction encore plus importante soit nécessaire si l'avantage sur ce plan a été surestimé dans le scénario de référence de l'ACMTS.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification
Amorce du traitement	
1. Les patients adultes (≥ 18 ans) sont atteints de CPNPC de stade IB à IIIA (selon le système de l'AJCC, 7 ^e édition) ou de stade IIA à IIIB (selon le système de l'AJCC, 8 ^e édition) porteur d'une mutation conductrice du gène <i>EGFR</i> (délétion dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21), ont subi une résection complète et ont reçu ou non une chimiothérapie d'appoint après l'intervention.	Les patients participant à l'essai ADAURA ont un cancer porteur d'une mutation conductrice répandue confirmée, soit une délétion dans l'exon 19 ou une mutation de substitution dans l'exon 21 (L858R), soit seule ou en combinaison avec d'autres mutations du gène <i>EGFR</i> . L'essai exclut les patients ayant déjà reçu d'autres traitements (chimiothérapie préopératoire, radiothérapie pré ou postopératoire, ITK de l' <i>EGFR</i>).
2. Le traitement par l'osimertinib est amorcé dans les 10 semaines suivant la résection chirurgicale si le patient n'a pas reçu de chimiothérapie d'appoint, ou dans les 26 semaines, si le patient a reçu une chimiothérapie d'appoint (doublet à base de sel de platine, maximum de quatre cycles).	Les patients participant à l'essai ADAURA doivent entamer le traitement dans les 10 semaines suivant la résection s'ils n'ont pas reçu de chimiothérapie visant à assurer la guérison postopératoire, et dans les 26 semaines s'ils ont reçu une chimiothérapie, l'idée étant de les laisser se rétablir des effets toxiques.
3. Les patients ont un indice fonctionnel de 0 ou 1 selon l'échelle de l'OMS (équivalent à un indice ECOG 0 ou 1) et n'ont pas d'affection comorbide pertinente importante.	Les patients admis à l'essai ADAURA ont un indice fonctionnel de 0 ou 1 selon l'échelle de l'OMS. L'essai n'admet pas les patients ayant un indice supérieur à 1 ou ceux ayant une affection cardiaque ou pulmonaire importante (p. ex. prolongation de l'intervalle QTc, pneumopathie interstitielle).
Renouveau	
4. L'osimertinib est remboursé durant un total de trois ans chez les patients dont le traitement procure encore un bénéfice clinique et qui ne connaissent pas d'effets toxiques intolérables.	Dans l'essai ADAURA, le traitement se poursuit jusqu'à la rechute ou à l'apparition d'effets toxiques inacceptables, jusqu'à concurrence de trois ans de traitement, sans tenir compte des réductions de doses et des interruptions de traitement.
5. Les patients font l'objet d'une surveillance régulière visant à repérer les effets toxiques et la récurrence de la maladie.	Dans l'essai ADAURA, les patients font l'objet d'un suivi d'innocuité au début de l'étude, puis aux semaines 2, 4 et 12, et toutes les 12 semaines jusqu'à la fin ou l'interruption du traitement. Ils subissent des examens radiologiques visant à détecter la récurrence de la maladie après 12 et 24 semaines, puis toutes les 24 semaines pendant cinq ans, puis tous les ans.

Condition de remboursement	Justification
Cessation	
6. Le traitement par l'osimertinib cesse en cas de récurrence de la maladie ou d'apparition d'effets toxiques inacceptables.	Dans l'essai ADAURA, le traitement cesse si la maladie revient ou si un critère d'abandon est satisfait (décision du patient, effets toxiques inacceptables, EI, grossesse). On établit la récurrence de la maladie selon la présence de signes de récurrence locale ou distante à la TDM ou à l'IRM, ou de maladie à la biopsie.
Prescription	
7. Seuls des cliniciens formés en oncologie et expérimentés dans le traitement du CPNPC prescrivent l'osimertinib et assurent le suivi du traitement.	Cette condition est requise pour veiller à ce que l'osimertinib soit prescrit seulement aux patients chez qui il est approprié, et pour optimiser la prise en charge des effets toxiques.
Prix	
8. Une réduction du prix.	<p>Le RCED de l'osimertinib est de 328 026 \$ l'AVAQ gagnée comparativement à la surveillance active.</p> <p>Une réduction de prix de 82 % est nécessaire pour que le RCED passe sous la barre des 50 000 \$ l'AVAQ gagnée.</p> <p>Comme les données sur la SG sont fragmentaires, les gains d'AVAQ sont assortis d'une forte incertitude. Si l'osimertinib ne fait que retarder la vitesse à laquelle la progression de la maladie survient par rapport à la surveillance active, et que l'on présume d'un avantage de SG optimiste associé à l'avantage de SSM, une réduction de prix de 72 % à 81 % pourrait être suffisante pour obtenir un rapport cout/efficacité sous les 50 000 \$ l'AVAQ gagnée. De même, il se peut que l'analyse de scénario de référence de l'ACMTS surestime l'avantage sur le plan de la SG, et donc qu'une réduction plus importante que 82 % soit nécessaire pour veiller à ce que le médicament soit rentable.</p>

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CPNPC = cancer du poumon non à petites cellules; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR = récepteur du facteur de croissance épidermique; EI = événement indésirable; ITK = inhibiteurs de tyrosine kinase; QTc = QT corrigé; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; SG = survie globale; SSM = survie sans maladie

Guide de mise en œuvre

1. L'essai ADAURA comprend des patients ayant reçu ou non une chimiothérapie d'appoint, et l'avantage sur le plan de la SSM est d'ampleur semblable dans ces deux sous-groupes. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS soulignent que l'osimertinib ne se veut pas un remplacement de la chimiothérapie d'appoint. Celle-ci est offerte aux patients ayant un bon indice fonctionnel et ayant une tumeur d'au moins 4 cm ou une atteinte nodale. L'osimertinib serait utilisé après la chimiothérapie d'appoint standard, si celle-ci est indiquée, pour réduire davantage le risque de récurrence de la maladie, et pourrait être offert aux patients dont l'état de santé n'est pas assez bon pour recevoir la chimiothérapie. Les cliniciens experts mentionnent qu'il peut être difficile d'administrer une chimiothérapie d'appoint à base de sels de platine, étant donné qu'il faut que le patient ait un indice fonctionnel approprié et une bonne fonction rénale, et que le traitement s'accompagne d'effets toxiques importants (p. ex. insuffisance rénale chronique, éventuelle dyscrasie sanguine, neuropathie, perte auditive), de sorte qu'il est inapproprié ou contreindiqué chez certains patients.

2. L'essai ADAURA admet les patients ayant un indice fonctionnel de 0 ou 1 selon l'échelle de l'OMS. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS font savoir que beaucoup de patients au Canada atteints de CPNPC de stade IB à IIIA ont un indice fonctionnel de 2 après la résection tumorale. Le CEEP convient que l'exclusion des patients ayant un indice fonctionnel supérieur de l'essai ADAURA ne limite pas la généralisabilité des résultats, et qu'il serait donc raisonnable d'offrir l'osimertinib aux patients ayant un indice de 2.
3. Les patients recevant un traitement d'appoint par l'osimertinib devraient faire l'objet d'une surveillance régulière visant à repérer les effets toxiques et la récurrence de la maladie. Les cliniciens experts suggèrent une surveillance de la récurrence plus fréquente au début du traitement (années 1 et 2), et moins fréquente vers la fin du traitement et après (années 3 à 5). Ils avancent que, après cinq ans, ils poursuivraient probablement avec un suivi annuel par TDM.
4. L'osimertinib est indiqué et remboursé dans le traitement de première intention du CPNPC métastatique ou localement avancé (non résécable) chez les patients dont la tumeur est porteuse de mutations du gène *EGFR* (délétions dans l'exon 19 ou substitutions dans l'exon 21 [L858R]). En l'absence de données probantes, le retraitement par l'osimertinib en contexte métastatique serait raisonnable chez les patients ayant connu une rechute alors qu'ils n'étaient pas en traitement, soit après avoir cessé le traitement en raison d'effets toxiques ou après trois ans de traitement en contexte d'appoint. En outre, le CEEP est d'accord avec les cliniciens experts pour dire qu'il serait raisonnable de réessayer l'osimertinib après une pause thérapeutique de six mois, pourvu que le patient n'ait pas connu de récurrence. Le retraitement par l'osimertinib en contexte de maladie métastatique ne serait pas indiqué chez les patients dont la maladie a progressé au cours du traitement d'appoint par l'osimertinib ou dans les six mois suivant la dernière dose.
5. L'impact budgétaire triennal estimé du remboursement de l'osimertinib est de 130 498 368 \$.

Les réponses du CEEP aux questions de mise en œuvre posées par les régimes d'assurance médicaments publics sont également résumées au tableau de l'annexe 1.

Points de discussion

- L'objectif d'un traitement d'appoint est de réduire le risque de récurrence de la maladie et d'améliorer les probabilités de guérison et de survie ainsi que la qualité de vie. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS mentionnent que, bien que la chimiothérapie d'appoint offre un certain avantage clinique, les taux de récurrence demeurent élevés chez les patients atteints de CPNPC de stade IB à IIIA porteur d'une mutation du gène *EGFR*, et qu'au moins un tiers des patients refusent ce type de traitement en raison du faible bénéfice clinique associé et des effets toxiques associés. De plus, les experts soulignent que lorsque le CPNPC revient, il est généralement à un stade qui n'est plus guérissable, et que les traitements sont alors à visée palliative. Ils estiment qu'environ 50 à 60 % des patients connaissent une rechute et ont alors une maladie incurable. Le CEEP est d'accord avec les observations présentées par les groupes de cliniciens et de patients à l'ACMTS pour dire qu'il existe un besoin à combler de traitements d'appoint plus efficaces, en particulier des traitements ciblés, qui ne sont actuellement pas offerts en contexte d'appoint.

- En raison de la nature fragmentaire des données de l'essai ADAURA, il n'est pas possible de tirer des conclusions sur l'effet de l'osimertinib sur la SG, sur la survie sans progression (SSP) et sur le temps écoulé avant le traitement suivant. Ainsi, d'après les données d'essai clinique disponibles, il n'est pas certain que l'avantage significatif sur le plan de la SSM observé se transposera en une amélioration d'importance clinique de la SG dans la population visée.
- La SSM est un résultat d'intérêt pour les patients et les cliniciens, étant donné qu'une amélioration sur ce plan retarde l'arrivée d'une maladie avancée ou métastatique, laquelle est associée à une importante morbidité (p. ex. nouvelles métastases cérébrales) et à un effet négatif sur la qualité de vie. Les groupes de défense des intérêts des patients comme les groupes de cliniciens font valoir que le maintien de la qualité de vie est un important facteur dans le choix d'un traitement d'appoint. D'après les données d'essai clinique disponibles, il n'y a pas de différence entre les groupes de traitement pour ce qui est du temps écoulé avant la détérioration quant aux mesures de QVLS évaluées; la qualité de vie serait donc maintenue chez les patients traités par l'osimertinib. Ces données sont toutefois considérées comme fragmentaires, et les comparaisons entre les traitements ne font pas l'objet d'un ajustement pour comparaisons multiples.
- En ce qui concerne le profil d'effets toxiques de l'osimertinib, comparativement au placebo, une plus grande proportion de patients traités par l'osimertinib connaissent des EI, abandonnent le traitement en raison d'EI et connaissent des EI graves. La pneumopathie interstitielle, la pneumonite, les problèmes cardiaques et les affections cutanées et sous-cutanées sont plus répandus dans le groupe osimertinib que dans le groupe placebo. Ces effets toxiques concordent avec le profil d'innocuité connu de l'osimertinib et peuvent être pris en charge par des cliniciens possédant une expérience de l'utilisation du médicament en contexte de maladie métastatique.
- On effectue systématiquement des tests de détection des mutations du gène *EGFR* chez les patients atteints de CPNPC de stade avancé; ainsi, l'utilisation de l'osimertinib en contexte d'appoint exigerait de changer le moment d'effectuer ces tests en contexte de CPNPC au Canada. Si ces tests étaient réalisés plus tôt dans le cheminement du cancer du poumon, on en augmenterait probablement l'utilisation par rapport au contexte métastatique, comme certains patients ne connaîtront pas de récurrence. C'est pourquoi le CEEP, à l'instar des cliniciens experts, estime qu'il pourrait avoir un coût ajouté à celui du traitement si les tests génétiques sont réalisés plus tôt dans le processus. Les cliniciens experts soulignent qu'un sous-groupe de patients au stade précoce (p. ex. IB) serait guéri après une résection et une chimiothérapie d'appoint, et n'aurait donc jamais besoin de subir ces tests en contexte métastatique, moment où la plupart des analyses ont lieu.
- Comme l'osimertinib s'administre par voie orale, les patients peuvent mieux s'occuper de leurs soins, ce qui réduit le fardeau pour les aidants. Cependant, le CEEP remarque que le coût élevé du traitement pourrait le rendre inaccessible pour certains patients, et que l'accès aux traitements oraux est inégal au Canada.
- Il existe une incertitude considérable entourant le temps qui devrait s'écouler après un traitement d'appoint par l'osimertinib pour qu'un patient puisse recevoir ce médicament de nouveau comme traitement de première intention en contexte de maladie métastatique. Le retraitement et l'éventuel impact sur l'efficacité de ce retraitement influenceront sur l'impact budgétaire et le rapport coût/efficacité de l'osimertinib en traitement d'appoint.

Contexte

L'osimertinib (Tagrisso) est autorisé par Santé Canada dans le traitement d'appoint après résection tumorale chez le patient atteint de CPNPC de stade IB à IIIA (selon le système de l'AJCC, 7^e édition) dont la tumeur est porteuse de délétions dans l'exon 19 ou de substitutions dans l'exon 21 (L858R) du gène *EGFR*. Il s'agit d'un ITK oral ciblé contre l'EGFR. L'osimertinib est offert en comprimés de 40 mg et de 80 mg, et la posologie autorisée par Santé Canada est de 80 mg, une fois par jour.

Sources d'information utilisées par le Comité

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

- une revue portant sur un essai contrôlé randomisé (ECR) de phase III mené chez des adultes atteints de CPNPC de stade IB à IIIA (selon le système de l'AJCC, 7^e édition) chez qui la présence d'une mutation conductrice du gène *EGFR* (délétion dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21, soit seule ou en combinaison avec d'autres mutations du même gène) a été confirmée par un laboratoire central, ayant subi une résection tumorale complète, et ayant reçu ou non une chimiothérapie d'appoint postopératoire;
- les points de vue des patients recueillis par quatre groupes de défense des intérêts des patients, soit le Réseau canadien des survivants du cancer (RCSC), Cancer pulmonaire Canada (CPC), la Fondation santé pulmonaire (FSP) et CanCertitude;
- les commentaires des régimes d'assurance médicaments publics et des organismes de lutte contre le cancer participant au processus d'examen de l'ACMTS;
- les commentaires de quatre cliniciens spécialistes ayant une expertise dans le diagnostic et le traitement du cancer du poumon;
- les commentaires de deux groupes de cliniciens, soit le comité consultatif sur les médicaments contre les cancers du poumon de Santé Ontario (Action Cancer Ontario) (CCM-CP de SO-ACO), et CPC;
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

Points de vue des parties prenantes

Observations de patients

L'ACMTS a reçu dans le cadre de cet examen quatre exposés de groupes de défense des intérêts des patients provenant du RCSC, de CPC, de la FSP (auparavant Ontario Lung Association) et de CanCertitude. Le RCSC est un réseau national de patients, de membres de la famille, d'amis, de partenaires communautaires et de commanditaires qui font la promotion des normes de soins les plus élevées concernant le diagnostic précoce, le traitement rapide, les soins de suivi, le soutien, la vie après la maladie et la qualité des soins de fin de vie. CPC est un organisme de bienfaisance national qui fournit des ressources pour l'information sur le cancer du poumon, le soutien des patients, la recherche et la défense des intérêts. La FSP est

un organisme caritatif qui se consacre aux maladies respiratoires et à la santé pulmonaire. Elle offre des programmes et services aux patients et aux fournisseurs de soins de santé, investit dans la recherche pulmonaire et milite pour l'amélioration des politiques sur la santé pulmonaire. CanCertitude regroupe plus de 30 groupes de défense des intérêts des patients, organismes caritatifs dans le domaine du cancer et organismes d'aidants canadiens qui, de concert avec des oncologues et autres professionnels des soins oncologiques, œuvrent à améliorer l'abordabilité et l'accessibilité des traitements contre le cancer. Pour leurs exposés, le RCSC (n = 18) et CPC (n = 6) ont effectué des entretiens avec des patients canadiens ayant reçu un diagnostic de CPNPC de stade IB à IIIA. La FSP a réalisé une enquête en ligne, à laquelle ont répondu 11 patients atteints de cancer du poumon et 2 aidants familiaux, et des groupes de discussion en ligne auxquels ont participé 7 patients et 3 aidants. CanCertitude a basé son exposé sur des rapports publiés faisant état des statistiques sur le cancer du poumon et le remboursement des médicaments au Canada ainsi que sur une enquête réalisée antérieurement auprès de 1 600 résidents de Nouvelle-Écosse issus de la population générale.

Les symptômes et défis les plus importants des patients atteints de cancer du poumon sont la fatigue, l'essoufflement, la toux, la difficulté à combattre les infections et le serrement de poitrine. Parmi les autres problèmes de santé mentionnés, soulignons la douleur, la respiration sifflante, la perte d'appétit, la perte de poids, l'anxiété et la tristesse. Les patients indiquent que le fait d'être atteints de cancer du poumon perturbe leur vie quotidienne et mine leur capacité à travailler, à effectuer des tâches ménagères, à faire de l'activité physique, à s'adonner à leurs loisirs et à socialiser. Ils soulignent également l'impact négatif du cancer sur la possibilité d'effectuer des excursions, l'optimisme à l'égard de l'avenir, la santé mentale, les relations et le temps consacré à la prise en charge des symptômes et aux rendez-vous.

Les patients interrogés par le RCSC, CPC et la FSP estiment qu'il serait important d'améliorer les aspects suivants : guérison, retardement de la récurrence de la maladie, effets secondaires limités et maintien de la qualité de vie. Quant aux patients interrogés par CanCertitude, ils insistent sur la nécessité d'un traitement qui soit accessible et abordable. Le RCSC croit que les patients accordent de la valeur à la SSM et à son association avec une qualité de vie supérieure. Les patients reflétés dans l'exposé de CPC estiment que de nouveaux anticancéreux ne doivent pas interférer avec la vie quotidienne et doivent permettre aux gens de conserver une indépendance semblable à celle qu'ils avaient avant la maladie. Les répondants à l'enquête de la FSP insistent en outre sur l'amélioration de la réduction et de la prise en charge des symptômes ainsi que sur l'importance non seulement de prolonger la vie, mais aussi d'améliorer la qualité de vie.

Observations de cliniciens

Cliniciens experts consultés par l'ACMTS

Le groupe de cliniciens fait savoir qu'à l'heure actuelle, le traitement offert aux patients atteints de CPNPC de stade IB à IIIA (selon le système de l'AJCC, 7^e édition) porteur d'une mutation du gène *EGFR* ayant subi une résection chirurgicale est la chimiothérapie d'appoint suivi par la surveillance active, ou encore la surveillance active seule. Le traitement d'appoint a pour but de traiter la maladie métastatique microscopique, de réduire le risque de récurrence, d'améliorer les chances de guérison et d'améliorer la SG. Les cliniciens experts mentionnent que, bien que la chimiothérapie d'appoint soit bénéfique, les taux de récurrence chez ces patients sont élevés. De plus, lorsque le CPNPC revient, généralement, il ne se guérit plus, et le traitement est à visée palliative. Le groupe de cliniciens indique qu'il faut de meilleurs

traitements pour réduire la récurrence de la maladie et améliorer la SG. S'il n'est pas possible d'améliorer la longévité, le traitement d'appoint peut avoir d'autres importants objectifs, comme de retarder l'apparition d'une maladie avancée, dans le contexte où la maladie avancée est associée à une forte morbidité (p. ex. nouvelles métastases au cerveau). Les cliniciens soulignent que le traitement d'appoint ne vise pas à soulager les symptômes.

Les cliniciens croient que l'osimertinib serait indiqué pour trois ans chez tous les patients atteints de CPNPC de stade IB à IIIA porteur d'une mutation du gène *EGFR* ayant subi une résection chirurgicale. Ce médicament ne remplacerait pas la chimiothérapie d'appoint; il serait utilisé après la chimiothérapie d'appoint standard (si celle-ci est indiquée). Le groupe de cliniciens estime que les patients présentant un risque élevé qui refusent la chimiothérapie standard ou dont l'état de santé n'est pas assez bon sont ceux à qui le traitement par l'osimertinib conviendrait le mieux. Il pense aussi que les patients ayant une maladie avancée pourraient voir un avantage plus important que ceux ayant une maladie précoce. Le groupe de cliniciens mentionne que les patients dont la tumeur n'est pas porteuse d'une mutation du gène *EGFR* ou qui connaissent des effets toxiques intolérables (p. ex. pneumopathie interstitielle ou dysfonction cardiaque) attribuables au médicament ne seraient pas de bons candidats au traitement par l'osimertinib. En outre, il se peut que le traitement soit moins approprié chez les patients ayant une maladie de stade IB, étant donné que ceux-ci bénéficient moins d'un traitement d'appoint, sont plus souvent guéris après la chirurgie et pourraient ne pas vouloir amorcer un traitement de trois ans. Il n'existe pas de données sur l'efficacité du médicament à l'étude chez les patients porteurs de mutations de résistance.

Le groupe de cliniciens estime que la fréquence d'évaluation de la réponse au traitement devrait être laissée à la discrétion du clinicien. En ce qui concerne le suivi et la prise en charge des effets toxiques, il devrait y avoir des visites après deux et quatre semaines, des analyses sanguines tous les trois mois, des examens par TDM tous les trois à six mois pour les deux premières années, puis des examens par TDM tous les ans les années 3 à 5. Les cliniciens avancent que, après cinq ans, ils poursuivraient probablement avec un suivi annuel par TDM. Le traitement devrait être interrompu en cas de récurrence de la maladie ou d'effets toxiques inacceptables.

Groupes de cliniciens

Deux groupes de cliniciens ont présenté des commentaires, soit le CCM-CP de SO-ACO, et CPC. L'exposé du CCM-CP de SO-ACO reflète les observations de cinq cliniciens, et celui de CPC, de seize cliniciens. Les observations des groupes de cliniciens concordent généralement avec l'avis des cliniciens consultés par l'ACMTS. Les groupes indiquent qu'il est nécessaire d'améliorer la SSM et la SG chez les patients atteints de CPNPC de stade IB à IIIA porteur d'une mutation du gène *EGFR* ayant subi une résection tumorale. Ils s'entendent pour dire que l'osimertinib ne remplacerait pas la chimiothérapie d'appoint. Les groupes de cliniciens jugent que les patients ayant reçu l'osimertinib en traitement d'appoint pendant trois ans qui connaissent une rechute au moins six mois après la fin du traitement pourraient être admissibles à un nouveau traitement par l'osimertinib en contexte de maladie avancée ou métastatique. À l'instar des cliniciens consultés par l'ACMTS, les groupes de cliniciens estiment qu'on pourrait envisager le retraitement par l'osimertinib en contexte de maladie avancée ou métastatique après un traitement par ce médicament en contexte d'appoint, mais qu'il n'y a pas de données disponibles à l'appui de cette pratique.

Observations des régimes d'assurance médicaments

Les régimes d'assurance médicaments soulèvent le risque d'interactions médicamenteuses associé à l'osimertinib, qui pourrait entraîner une augmentation de l'utilisation de ressources en pharmacie. Ils font également remarquer que l'arrivée de l'osimertinib en contexte de traitement d'appoint pourrait déplacer des médicaments comparateurs et des médicaments remboursés en intention ultérieure. Ils mentionnent en outre que, dans la plupart des provinces et territoires, on n'effectue pas systématiquement des tests de détection des mutations du gène *EGFR* en contexte de CPNPC précoce; il faudrait donc augmenter l'utilisation de ces tests pour établir les patients admissibles. Enfin, les régimes d'assurance médicaments craignent que l'impact budgétaire soit considérable, comme le traitement aurait une durée de trois ans.

Données probantes cliniques

Études pivots et études de protocole acceptable

Description des études

La revue systématique porte sur un ECR de phase III. L'essai ADAURA (N = 682) est un ECR multicentrique, international, mené en double insu contre placebo et évaluant l'efficacité et l'innocuité de l'osimertinib chez des patients atteints de CPNPC de stade IB à IIIA chez qui la présence d'une mutation conductrice du gène *EGFR* (délétion dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21, soit seule ou en combinaison avec d'autres mutations du même gène) a été confirmée par un laboratoire central, ayant subi une résection tumorale complète, et ayant reçu ou non une chimiothérapie d'appoint postopératoire. Les patients sont répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1 dans deux groupes, l'un recevant 80 mg d'osimertinib par jour par voie orale (N = 339) et l'autre recevant un placebo correspondant (N = 343). Le critère d'évaluation principal de l'essai ADAURA est la SSM selon l'évaluation menée par le chercheur. Les critères d'évaluation secondaires sont la SG et la QVLS mesurée à l'aide du questionnaire sur la santé en 36 points Short Form-36, version 2 (SF-36 v2). Les principales mesures d'intérêt pour le critère d'évaluation de la QVLS sont le temps écoulé avant la détérioration aux deux scores sommaires, mesurant les composantes physique (PCS, pour Physical Component Summary) et mentale (MCS, pour Mental Component Summary), chez les patients ayant un cancer de stade II à IIIA. Les critères exploratoires sont la SSM au système nerveux central (SNC), le taux de récurrence de la maladie, la SSP, le temps écoulé avant le traitement suivant, et le temps écoulé avant la détérioration du PCS et du MCS dans l'ensemble de la population (cancer de stade IB à IIIA).

Les résultats de l'essai ADAURA présentés dans cet examen sont issus d'une analyse intermédiaire non planifiée, et la date de fin de collecte de données est le 17 janvier 2020. La durée médiane du suivi de la SG chez les patients atteints de cancer de stade II à IIIA est de 26,1 mois dans le groupe osimertinib et de 24,6 mois dans le groupe placebo; la durée médiane du suivi de la SG dans l'ensemble de la population est respectivement de 26,1 mois et de 25,9 mois. La durée médiane du suivi de la SSM chez les patients atteints de cancer de stade II à IIIA est de 21,1 mois dans le groupe osimertinib et de 14,9 mois dans le groupe placebo; la durée médiane du suivi de la SSM dans l'ensemble de la population est de 22,1 mois et de 16,6 mois. Le protocole d'étude et le plan d'analyse statistique ont été modifiés afin d'inclure une procédure d'analyse multiple pour tenir compte du fait qu'il s'agit

d'une analyse intermédiaire et maîtriser le risque d'erreur de type I pour la SSM et la SG chez les patients atteints d'un cancer de stade II à IIIA et dans l'ensemble de la population.

Les groupes de traitement sont bien équilibrés pour ce qui est des caractéristiques initiales. Dans l'ensemble de la population (cancer de stade IB à IIIA), l'âge moyen est de 62,1 ans. La majorité des patients ont un cancer de stade II à IIIA (68,3 %), un indice fonctionnel selon l'échelle de l'OMS de 0 (63,6 %) et une tumeur de type histologique adénocarcinome (96,5 %); la plupart ont subi une lobectomie (95,3 %), et sont d'origine asiatique (63,6 %) et de sexe féminin (70,1 %). La plupart des patients ont reçu une chimiothérapie d'appoint postopératoire (60,0 %). Dans l'ensemble, 54,7 % des patients ont des délétions dans l'exon 19, et 45,2 % ont la substitution L858R dans l'exon 21.

Efficacité

Au moment de l'analyse intermédiaire, les données de SG sont fragmentaires d'après l'évaluation du promoteur. Conformément au processus de comparaisons multiples de l'essai, la SG est analysée de façon officielle chez les patients atteints de cancer de stade II à IIIA à l'analyse intermédiaire. À la date limite de collecte de données, 25 décès sont survenus dans cette population (données matures à 5,3 %), soit 8 (3,4 %) dans le groupe osimertinib et 17 (7,2 %) dans le groupe placebo. Le RRI est de 0,40 (IC à 95 % de 0,18 à 0,89; $P = 0,0244$), et n'atteint pas le seuil de signification statistique (valeur de $p < 0,0002$ nécessaire). Étant donné que les résultats de SG n'atteignent pas le seuil de signification statistique établi chez la population de l'analyse principale, on ne peut effectuer d'analyse statistique en bonne et due forme de la SG dans l'ensemble de la population. En tout, 29 patients (4,3 %) de l'ensemble de la population sont décédés au moment de l'analyse intermédiaire, soit 9 (2,7 %) du groupe osimertinib et 20 (5,8 %) du groupe placebo. Le RRI est de 0,48 (IC à 95 % de 0,23 à 1,02).

L'essai atteint son critère d'évaluation principal, soit la SSM, à l'analyse intermédiaire. Chez la population de patients atteints de cancer de stade II à IIIA, 26 personnes (11,2 %) du groupe osimertinib et 130 (54,9 %) du groupe placebo connaissent un évènement de SSM. Le RRI est de 0,17 (IC à 95 % de 0,12 à 0,23), ce qui est statistiquement significatif ($P < 0,0001$). Dans l'ensemble de la population, 37 patients (10,9 %) du groupe osimertinib et 159 patients (46,6 %) du groupe placebo ont connu un évènement de SSM, pour un RRI de 0,20 (IC à 95 % de 0,15 à 0,27), aussi statistiquement significatif ($P < 0,0001$). Les résultats de l'analyse par sous-groupes préétablie concordent avec l'analyse principale de la SSM et laissent entrevoir que l'osimertinib est bénéfique chez tous les sous-groupes ($RRI < 0,4$). Une analyse exploratoire de la SSM menée à posteriori se concentrant sur la récurrence au SNC seulement donne à penser que l'osimertinib est supérieur au placebo (RRI : 0,14; IC à 95 % de 0,07 à 0,27).

Au moment de l'analyse intermédiaire, le taux de récurrence de la maladie est de 10,9 % dans le groupe osimertinib et de 45,8 % dans le groupe placebo. Dans le groupe osimertinib, la récurrence est locale régionale seulement chez 6,8 % des patients, distante seulement chez 2,9 % des patients, et locale régionale et distante chez 1,2 % des patients. Dans le groupe placebo, ces pourcentages sont respectivement de 17,8 %, de 22,7 %, et de 5,2 %. Les données sur la SSP et le temps écoulé avant le traitement suivant sont fragmentaires d'après l'évaluation du promoteur, et les comparaisons concernant ces critères d'évaluation ne font pas l'objet d'un ajustement pour tenir compte de comparaisons multiples. À la date limite de collecte de données, ■■ patients (■■ %) du groupe osimertinib et ■ patients (■ %) du groupe placebo ont connu un évènement de SSP. ■■■■ patients (■■ %) du groupe osimertinib et ■■■ patients (■ %) du groupe placebo ont reçu un premier traitement anticancéreux ultérieur ou

sont décédés; ■ patients (■ %) du groupe osimertinib et ■ patients (■ %) du groupe placebo ont reçu un traitement ultérieur.

Dans les analyses prédéfinies du temps écoulé avant la détérioration du PCS et du MCS chez la population de patients atteints de cancer de stade II à IIIA, les comparaisons ne font pas l'objet d'un ajustement pour tenir compte de comparaisons multiples. En ce qui concerne le score PCS, 58 patients (24,9 %) du groupe osimertinib ont connu une détérioration confirmée d'au moins 3,1 points ou sont décédés, comparativement à 39 patients (16,5 %) du groupe placebo (RRI : 1,43; IC à 95 % de 0,96 à 2,13). Pour ce qui est du MCS, 52 patients (22,3 %) du groupe osimertinib et 52 (21,9 %) du groupe placebo ont connu une détérioration confirmée d'au moins 3,8 points ou sont décédés (RRI : 0,90; IC à 95 % de 0,61 à 1,33). Le temps écoulé avant la détérioration de ces scores dans l'ensemble de la population fait l'objet d'analyses exploratoires à postériori, et les résultats concordent avec ceux observés chez la population de patients atteints de cancer de stade II à IIIA.

Innocuité

La durée médiane totale d'exposition au médicament à l'étude est de 22,5 mois dans le groupe osimertinib et de 18,7 mois dans le groupe placebo. À la date de fin de collecte de données, 40 patients (12 %) du premier groupe et 33 patients (10 %) du second avaient reçu trois ans de traitement.

En tout, 329 patients (97,6 %) du groupe osimertinib et 306 patients (89,2 %) du groupe placebo connaissent au moins un effet indésirable apparu en cours de traitement (tous grades confondus) au moment de l'analyse intermédiaire. Les EI les plus souvent signalés dans le groupe osimertinib et dans le groupe placebo sont la diarrhée (46,3 % et 19,8 %), la toux (25,2 % et 1,5 %), la sécheresse cutanée (23,4 % et 6,4 %), le prurit (19,3 % et 8,7 %) et la toux (18,4 % et 16,6 %).

Au moment de l'analyse intermédiaire de l'essai ADAURA, 54 patients (16,0 %) du groupe osimertinib et 42 patients (12,2 %) du groupe placebo ont connu un événement indésirable grave (EIG). Les EIG les plus souvent signalés sont la pneumonie (1,5 % et 1,2 %), les cataractes (0,9 % et 0 %), la diarrhée (0,6 % et 0 %), l'insuffisance rénale aiguë (0,6 % et 0 %), l'urétérolithiase (0,6 % et 0 %) et la fracture du fémur (0,6 % et 0,3 %).

Les abandons causés expressément par un EI ne sont pas rapportés. À la date limite de collecte de données, 33 patients (4,8 %) ont abandonné l'essai ADAURA : 19 (5,6 %) du groupe osimertinib et 14 (4,1 %) du groupe placebo. De plus, 36 patients (10,7 %) du groupe osimertinib et 10 (2,9 %) du groupe placebo ont cessé le traitement à l'étude en raison d'EI. Les EI menant à l'abandon du traitement les plus courants dans le groupe osimertinib sont la pneumopathie interstitielle (n = 8; 2,4 %), la diarrhée (n = 3; 0,9 %) et la perte d'appétit (n = 3; 0,9 %). Dans le groupe placebo, on parle plutôt d'une fraction d'éjection réduite (n = 3; 0,9 %).

En tout, 29 patients (4,3 %) étaient décédés au moment de l'analyse intermédiaire : 9 patients (2,7 %) du groupe osimertinib, et 20 (5,8 %) du groupe placebo.

En ce qui concerne les effets néfastes notables, au moment de l'analyse intermédiaire, 8 patients (2,4 %) ont été atteints de pneumopathie interstitielle, et 2 patients (0,6 %), de pneumonie dans le groupe osimertinib. Aucun patient du groupe placebo n'a souffert de ces affections. La fréquence des EI cardiaques est plus grande dans le groupe osimertinib que dans le groupe placebo (11,0 % comparativement à 5,2 %). Dans le groupe osimertinib, 6,5 % des patients ont connu une prolongation de l'intervalle QT, comparativement à 1,2 %

des patients du groupe placebo. Quatre patients (1,2 %) du groupe osimertinib souffrent d'insuffisance cardiaque congestive/insuffisance cardiaque/dysfonction ventriculaire gauche, comparativement à zéro dans le groupe placebo. De plus, 4 patients (1,2 %) du groupe osimertinib connaissent une fibrillation auriculaire comparativement à 1 (0,3 %) du groupe placebo; 6 patients (1,8 %) du groupe osimertinib présentent une arythmie autre comparativement à aucun du groupe placebo. En tout, 3 patients (0,4 %) sont atteints de kératite : 2 (0,6 %) du groupe osimertinib et 1 (0,3 %) du groupe placebo. Par ailleurs, 70,6 % des patients du groupe osimertinib connaissent un trouble cutané ou sous-cutané, comparativement à 35,6 % de ceux du groupe placebo. Les troubles cutanés les plus répandus dans les deux groupes sont la toumoie (25,2 % et 1,5 %), la sècheresse cutanée (23,4 % et 6,4 %), le prurit (19,3 % et 8,7 %) et la dermatite acnéiforme (11,0 % et 4,7 %).

Évaluation critique

L'essai ADAURA est un ECR mené en double insu afin de réduire au minimum le biais. Les caractéristiques de départ sont équilibrées entre les groupes d'intervention, et peu de patients soumis à la répartition aléatoire sont perdus au suivi à la date de fin de collecte de données. L'analyse intermédiaire n'était pas prévue, et l'essai est toujours en cours. Une procédure de comparaisons multiples est suivie pour maintenir le seuil bilatéral d'erreur de type I global à 5 % pour les critères d'évaluation que sont la SSM et la SG, après modification pour tenir compte de l'analyse intermédiaire non prévue. Le critère d'évaluation principal est satisfait au moment de l'analyse intermédiaire, étant donné que le test logarithmique par rangs pour la SSM chez les patients ayant une maladie de stade II à IIIA atteint le seuil de signification statistique prédéfini. Ce test atteint aussi le seuil de signification statistique dans l'ensemble de la population. Étant donné que les résultats de l'étude sont des résultats précoces, les données sont plus fragmentaires que prévu à l'analyse intermédiaire. À la date limite de collecte de données, le promoteur évalue que les données sur la SG sont fragmentaires. De plus, l'analyse de la SG chez les patients ayant un cancer de stade II à IIIA ne trouve pas de différence statistiquement significative entre les groupes d'intervention. Ainsi, on ne peut conclure que l'osimertinib procure un avantage sur le plan de la SG par rapport au placebo au moment du présent examen de l'ACMTS. En outre, le promoteur considère que les données sur le temps écoulé avant le traitement ultérieur et la SSP ont une importance clinique limitée au moment de l'analyse intermédiaire en raison du caractère fragmentaire des données sur les patients ayant connu une récurrence de la maladie, et les comparaisons pour ces critères d'évaluation ne font pas l'objet d'un ajustement pour tenir compte des comparaisons multiples. Les résultats n'appuient pas les conclusions voulant que l'osimertinib ait un effet sur la SSP ou sur le temps écoulé avant le traitement suivant, et tout bénéfice clinique observé dans ces critères d'évaluation est incertain en raison de la nature fragmentaire des données et de l'absence de contrôle du risque d'erreur de type I. On ne peut donc tirer de conclusions quant à l'effet de l'osimertinib sur les critères d'évaluation de la QVLS, comme ceux-ci ne font pas l'objet d'un ajustement pour tenir compte des comparaisons multiples. Par ailleurs, la plupart des patients n'ont pas eu l'occasion de recevoir le traitement durant la durée prévue de trois ans.

La posologie de l'osimertinib utilisée dans l'essai ADAURA concorde avec l'indication autorisée par Santé Canada. L'essai ADAURA comprend des patients ayant reçu le traitement d'appoint usuel, soit la chimiothérapie, qui est courante dans la pratique canadienne. Cette pratique est aussi compatible avec l'utilisation prévue de l'osimertinib au Canada d'après les cliniciens experts consultés et les groupes de cliniciens ayant présenté des observations, qui indiquent que l'osimertinib ne vise pas à remplacer la chimiothérapie d'appoint. Les cliniciens experts croient que les critères d'admissibilité étaient appropriés et reflétaient généralement

les caractéristiques de la population de patients qui serait visée au Canada. Cependant, l'essai limite l'admission aux personnes ayant un indice fonctionnel de 0 ou de 1 selon l'échelle de l'OMS, et les cliniciens experts mentionnent que d'après leur expérience clinique, beaucoup de patients ayant un CPNPC de stade IA à IIIB ont un indice fonctionnel de 2 après résection. Les cliniciens experts ne croient pas que l'exclusion des patients ayant un indice fonctionnel supérieur limite la généralisabilité des résultats de l'essai. La population de l'essai comporte une plus grande proportion de patients d'origine asiatique que la population canadienne atteinte de CPNPC, d'après les cliniciens experts consultés par l'ACMTS. De plus, l'essai ADAURA fait état d'un taux de tumeurs porteuses d'une mutation du gène *EGFR* supérieur à celui qu'on observe actuellement au Canada, où les tests de détection des mutations du gène *EGFR* ne sont offerts systématiquement qu'en contexte de maladie localement avancée chez les patients ne pouvant pas recevoir de traitement à visée curative, ou en contexte de CPNPC métastatique.

Données probantes économiques

Tableau 2 : Cout et rapport cout/efficacité

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout-utilité Modèle de Markov
Population cible	Patients adultes (≥ 18 ans) atteints de CPNPC porteur de mutations du gène <i>EGFR</i> au stade précoce ayant subi une résection complète
Traitement	L'osimertinib
Prix indiqué	L'osimertinib coûte 294,68 \$ le comprimé, qu'il s'agisse d'une dose de 40 mg ou de 80 mg.
Cout annuel	Au prix indiqué par le promoteur, soit 294,68 \$ le comprimé, le cout annuel du traitement d'appoint par l'osimertinib serait de 107 557 \$ pour une durée d'un an.
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 (38 ans)
Principales sources de données	L'essai ADAURA, un essai contrôlé randomisé de phase III, multicentrique, mené en double insu contre placebo, évaluant l'efficacité de l'osimertinib comme traitement d'appoint après résection complète à visée curative suivie ou non d'une chimiothérapie d'appoint
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> Comme les données sur la survie globale (SG) de l'essai ADAURA sont fragmentaires, on ignore si l'osimertinib confère un avantage sur ce plan par rapport au placebo. L'effet du traitement d'appoint par l'osimertinib sur la SSM à long terme et ensuite sur la SG est très incertain. Le délai pour établir qu'il y a guérison dans le modèle semble plus court que le délai admis par les experts cliniques de l'ACMTS. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS estiment que la distribution des patients parmi les traitements ultérieurs utilisés après la progression vers une maladie locale régionale ne concorde pas avec la pratique clinique. Le doublet cisplatine-pemetrexed serait le schéma de chimioradiothérapie le plus souvent utilisé dans ce contexte.

Aspect	Description
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> • Les couts annuels de prise en charge thérapeutique des récurrences locales n'ont pas de validité apparente, comme ils sont supérieurs à ceux d'une maladie métastatique distante, ce que les cliniciens experts jugent inapproprié. • On présume que les EI ne surviennent que durant le premier mois de traitement, une hypothèse incertaine qui avantage l'osimertinib. • Les coefficients d'utilité liés aux états de santé n'ont pas de validité apparente, comme le dossier présenté par le promoteur estime que l'utilité pour les patients sans maladie ou connaissant une récurrence régionale locale serait plus élevée que celle de la population générale. • Le temps écoulé avant le retraitement par l'osimertinib après progression vers une maladie métastatique distante est incertain. • Une intensité de dose relative tirée d'essais sur l'osimertinib en contexte de maladie métastatique distante est appliquée en contexte de traitement d'appoint. • Les critères d'évaluation relatifs à la survie en contexte de traitement de deuxième intention d'une maladie métastatique distante pourraient être influencés par le changement de groupe dans l'essai FLAURA. Ceci ne reflète vraisemblablement pas les critères d'évaluation de la survie dans la pratique courante.
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> • L'ACMTS entreprend une réanalyse afin de pallier les limites concernant les aspects suivants : extrapolation de données de survie concernant le passage d'un état sans maladie à un état de récurrence locale et à un état de maladie métastatique distante (première intention); prolongation du temps nécessaire pour établir la guérison à cinq ans; harmonisation de la distribution et du type de traitements ultérieurs utilisés en contexte de progression sous forme de récurrence locale avec la pratique clinique canadienne; modification des couts de prise en charge thérapeutique de la récurrence locale afin qu'ils correspondent à ceux utilisés en contexte de maladie métastatique distante; élimination des couts de radiothérapie et de dialyse pour les patients dans les états de santé sans maladie et récurrence locale; utilisation de coefficients d'utilité fondés sur des données d'essais cliniques et ajustés en fonction de l'âge; ajustement de l'intensité de dose relative à 100 % et modification des probabilités de transition de l'état maladie métastatique distante (deuxième intention) à l'état décès. • Comparativement avec la surveillance active, le RCED de l'osimertinib est de 328 026 \$ l'AVAQ gagnée. • Pour que l'osimertinib soit considéré comme rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée par rapport à la surveillance active, son prix devrait être réduit d'au moins 82 %.

AV = année de vie; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; SSM = survie sans maladie

Impact budgétaire

Dans ses réanalyses, l'ACMTS présume que tous les patients du nouveau scénario médicamenteux subiront un test de détection des mutations du gène *EGFR* au moment de la résection et que 95 % des patients du scénario de référence dont la maladie progresse vers une maladie distante métastatique subiront ces tests et obtiendront un résultat valide, modifie l'intensité de dose relative à 100 %, augmente l'utilisation de l'osimertinib les années 1 et 2, et harmonise la distribution des patients recevant un traitement ultérieur pour une récurrence locale avec l'analyse pharmacoéconomique. D'après les réanalyses, l'impact budgétaire attendu du remboursement de l'osimertinib comme traitement d'appoint serait de 21 723 455 \$ la première année, de 43 365 781 \$ la deuxième année et de 65 409 131 \$ la troisième année, pour un impact budgétaire sur trois ans de 130 498 368 \$.

CEEP de l'ACMTS

Membres du Comité

Les D^{rs} Maureen Trudeau (présidente), Catherine Moltzan, Jennifer Bell, Kelvin Chan, Matthew Cheung, Winson Cheung, Michael Crump, Leela John, Christine Kennedy, Christian Kollmannsberger, Christopher Longo, Marianne Taylor et W. Dominika Wranik, MM. Daryl Bell et Cameron Lane, et M^{me} Valerie McDonald.

Date de la réunion : Le 11 août 2021

Absences : Trois membres sont absents.

Conflits d'intérêts : Aucun.

Annexe 1 : Réponses du CEEP de l'ACMTS aux questions de mise en œuvre des régimes d'assurance médicaments

Tableau 3 : Questions de mise en œuvre des régimes d'assurance publics

Questions de mise en œuvre	Réponse du Comité
Amorce du traitement	
<p>Dans l'essai ADAURA, l'osimertinib procure un avantage sur le plan de la SSM chez des patients ayant reçu ou non une chimiothérapie d'appoint postopératoire.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Quand la chimiothérapie d'appoint serait-elle bénéfique pour les patients qui pourraient être admissibles à l'osimertinib? • Le CEEP peut-il clarifier la population de patients admissibles selon le système de stadification de l'AJCC, 8^e édition? 	<p>L'essai ADAURA comprend des patients ayant reçu ou non une chimiothérapie d'appoint, et l'avantage sur le plan de la SSM est d'ampleur semblable dans ces deux sous-groupes. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS soulignent que l'osimertinib ne se veut pas un remplacement de la chimiothérapie d'appoint. Celle-ci est offerte aux patients ayant un bon indice fonctionnel et ayant une tumeur d'au moins 4 cm ou une atteinte nodale. L'osimertinib serait utilisé après la chimiothérapie d'appoint standard, si celle-ci est indiquée, pour réduire davantage le risque de récurrence de la maladie, et pourrait être offert aux patients dont l'état de santé n'est pas assez bon pour recevoir la chimiothérapie. Les cliniciens experts mentionnent qu'il peut être difficile d'administrer une chimiothérapie d'appoint à base de sels de platine, étant donné qu'il faut que le patient ait un indice fonctionnel approprié et une bonne fonction rénale, et que le traitement s'accompagne d'effets toxiques importants (p. ex. insuffisance rénale chronique, éventuelle dyscrasie sanguine, neuropathie, perte auditive), de sorte qu'il est inapproprié ou contraindiqué chez certains patients.</p> <p>La demande de remboursement porte sur les patients atteints de CPNPC de stade IB à IIIA selon le système de l'AJCC, 7^e édition. Les stades équivalents selon la 8^e édition sont les stades IIA à IIIB.</p>
Généralisabilité	
<p>Le modèle économique présenté prévoit l'éventuel retraitement par l'osimertinib en contexte métastatique si la maladie revient 48 mois après le début du traitement d'appoint par l'osimertinib (soit 12 mois après la fin du traitement).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les patients recevant l'osimertinib comme traitement d'appoint qui rechutent après le traitement seraient-ils admissibles au retraitement par ce médicament en contexte métastatique? • Combien de temps doit s'être écoulé depuis la fin du traitement d'appoint pour qu'un patient soit admissible au retraitement? 	<p>L'osimertinib est indiqué et remboursé dans le traitement de première intention du CPNPC métastatique ou localement avancé (non résécable) chez les patients dont la tumeur est porteuse de mutations du gène <i>EGFR</i> (délétions dans l'exon 19 ou substitutions dans l'exon 21 [L858R]). En l'absence de données probantes, le retraitement par l'osimertinib en contexte métastatique serait raisonnable chez les patients ayant connu une rechute alors qu'ils n'étaient pas en traitement, soit après avoir cessé le traitement en raison d'effets toxiques ou après trois ans de traitement en contexte d'appoint. En outre, le CEEP est d'accord avec les cliniciens experts pour dire qu'il serait raisonnable de réessayer l'osimertinib après une pause thérapeutique de six mois, pourvu que le patient n'ait pas connu de récurrence. Le retraitement par l'osimertinib en contexte de maladie métastatique ne serait pas indiqué chez les patients dont la maladie a progressé au cours du traitement d'appoint par l'osimertinib ou dans les six mois suivant la dernière dose.</p>

AJCC = American Joint Committee on Cancer; CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA); CPNPC = cancer du poumon non à petites cellules; SSM = survie sans maladie