

COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)

Recommandation finale au sujet du dacomitinib (Vizimpro) dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules

Médicament	Dacomitinib (Vizimpro)
Critère de remboursement demandé	Dans le traitement de première intention des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique exprimant des mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR).
Demandeur	Pfizer Canada
Fabricant	Pfizer Canada
Date de l'avis de conformité	26 février 2019
Date de présentation de la demande	19 septembre 2018
Parution de la recommandation initiale	4 avril 2019
Parution de la recommandation finale	31 mai 2019

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

Recommandation finale du CEEP

La présente recommandation finale du CEEP se fonde sur le réexamen de la recommandation initiale et la rétroaction des parties prenantes admissibles, et a préséance sur la recommandation initiale.

Cout du médicament	
Cout approximatif du médicament par patient, par mois (28 jours) :	<ul style="list-style-type: none"> • Cout par comprimé de 45 mg, 30 mg ou 15 mg : 116,67 \$ • Cout par jour : 116,67 \$ pour une dose de 45 mg, 30 mg ou 15 mg • Cout par cycle de 28 jours : 3 266,76 \$ pour une dose quotidienne de 45 mg, 30 mg ou 15 mg
<p>Recommandation du CEEP</p> <p><input type="checkbox"/> Rembourser</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Rembourser sous réserve de critères cliniques ou de conditions*</p> <p><input type="checkbox"/> Ne pas rembourser</p> <p>*Si les conditions ne sont pas respectées, le CEEP recommande alors de ne pas rembourser le médicament.</p>	<p>Le CEEP recommande le remboursement du dacomitinib pour le traitement de première intention du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC), localement avancé ou métastatique et non résécable, chez des patients adultes porteurs de mutations confirmées du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) (délétion dans l'exon 19 ou mutation de substitution L858R dans l'exon 21) et ayant un bon indice fonctionnel, sous réserve de la condition suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amélioration du rapport cout/efficacité du traitement pour atteindre un niveau acceptable. <p>Le traitement doit se poursuivre jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable ou l'évolution de la maladie.</p> <p>Le CEEP émet cette recommandation parce qu'il est convaincu que le traitement par le dacomitinib procure un bénéfice clinique net comparativement au géfitinib, compte tenu de l'allongement statistiquement significatif et d'importance clinique de la survie sans progression (SSP), du profil de toxicité maîtrisable, bien que non négligeable du médicament, et de l'absence de détérioration notable de la qualité de vie. Cependant, l'évaluation du bénéfice clinique net souffre du manque de données probantes montrant une prolongation statistiquement significative de la survie globale (SG). Le traitement par le dacomitinib répond aux valeurs des patients dans le sens où il représente une option thérapeutique efficace, qui prolonge la SSP et que l'on peut prendre par voie orale à domicile.</p> <p>Le CEEP conclut qu'au prix soumis, le dacomitinib ne peut pas être considéré comme rentable comparativement au géfitinib, et met en lumière plusieurs limites inhérentes au modèle économique présenté. En outre, au prix soumis, le dacomitinib ne peut pas être considéré comme rentable par rapport à l'afatinib ou à l'erlotinib en raison de l'incertitude associée à la comparaison indirecte entre le dacomitinib et ces agents.</p>
<p>Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes</p>	<p>Négociations tarifaires visant à améliorer le rapport cout/efficacité du dacomitinib</p> <p>Le CEEP ayant conclu au bénéfice clinique net du dacomitinib dans le traitement du CPNPC, localement avancé ou métastatique et non résécable, chez les patients porteurs de mutations confirmées de l'EGFR (délétion dans l'exon 19 ou mutation de substitution L858R dans l'exon 21), il recommande aux autorités sanitaires de négocier des ententes de prix ou des structures de cout qui amélioreraient la rentabilité et l'abordabilité du dacomitinib par rapport aux autres inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) de l'EGFR.</p> <p>Facteurs ayant une incidence sur la posologie et le gaspillage de médicament</p> <p>Le CEEP mentionne le risque de gaspillage important avec le dacomitinib en raison de la fréquence élevée des réductions de dose et du prix non linéaire (prix unique) des comprimés de teneur différente. Ensemble, ces deux facteurs ont des répercussions sur les couts dues à la possibilité de devoir modifier la dose du médicament avant la fin de l'administration de la dose antérieure.</p>

Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes (suite)**Séquence optimale d'administration du dacomitinib et des autres traitements**

Le CEEP fait état de l'absence de données probantes issues d'essais cliniques permettant de déterminer la séquence optimale d'administration du dacomitinib et des autres traitements offerts de nos jours dans la prise en charge des patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique dont la tumeur exprime une mutation de l'EGFR. Au moment de l'application d'une recommandation de remboursement du dacomitinib, il serait utile que les provinces élaborent de concert une approche commune concernant la séquence des traitements.

Besoin temporaire du traitement chez les patients en cours de traitement par un inhibiteur de la tyrosine kinase de l'EGFR de première ou de deuxième génération ou une chimiothérapie

Au moment de la mise en application de la recommandation de financement du dacomitinib, les autorités sanitaires auraient sans doute intérêt à se pencher sur la question du besoin limité dans le temps du traitement chez les patients qui reçoivent au même moment des agents ciblés ou une chimiothérapie en première intention et chez lesquels la maladie n'a pas évolué. Cet accès limité dans le temps devrait être réservé aux patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique dont la tumeur exprime une mutation de l'EGFR (délétion dans l'exon 19 ou mutation de substitution L858R dans l'exon 21), et qui satisfont par ailleurs aux critères d'admissibilité décrits dans la présente recommandation.

Note : Les questions du Groupe consultatif provincial (GCP) sont abordées en détail dans le résumé des délibérations du CEEP et dans le tableau récapitulatif figurant à l'annexe 1.

Résumé des délibérations du CEEP

En vertu du cadre de délibération du CEEP , la recommandation au sujet du remboursement d'un médicament se fonde sur quatre critères :	
Le bénéfice clinique	Les valeurs et les attentes des patients
L'évaluation économique	La faisabilité de l'adoption

Le nombre de nouveaux cas de cancer du poumon au Canada en 2016 était estimé à 28 400, et le nombre de décès attribuables à ce cancer la même année à 20 800, portant à 18 % le taux de survie à cinq ans. Les décisions de traitement du CPNPC avancé ou métastatique dépendent de la présence ou de l'absence de mutations conductrices. D'après les estimations actuelles, la fréquence des mutations de l'EGFR dans les populations occidentales varie de 10 % à 15 %, mais elle peut atteindre 30 % à 40 % chez les patients d'origine asiatique. Au Canada, environ 2 000 patients seraient touchés par ce cancer chaque année. Une délétion dans l'exon 19 et une mutation ponctuelle dans l'exon 21 (L858R), qui sont des mutations courantes, représentent près de 90 % des mutations du gène de l'EGFR. Chez les patients porteurs d'une mutation de ce gène, les schémas thérapeutiques comprennent des traitements ciblés administrés par voie orale comme l'afatinib, le géfitinib et l'erlotinib. Malgré l'efficacité des ITK de l'EGFR chez les patients atteints d'un CPNPC à un stade avancé, ceux-ci, dans la majorité des cas, acquièrent des résistances au traitement. Même si ces patients disposent encore d'options de traitement, le besoin de trouver d'autres schémas plus efficaces et tolérables pour la prise en charge des cas de CPNPC avec présence d'une mutation de l'EGFR est continu. Le CEEP fait également état de la recommandation qu'il a présentée récemment à propos de l'usage de l'osimertinib dans une population similaire de patients, tout en précisant que ce médicament ne fait actuellement l'objet d'aucun financement public dans les provinces et territoires canadiens.

Le CEEP a examiné les résultats de l'étude ARCHER 1050, un essai comparatif randomisé (ECR) qui compare le dacomitinib et le géfitinib dans le traitement du CPNPC localement avancé ou métastatique chez des patients porteurs de mutations confirmées de l'EGFR (délétion dans l'exon 19 ou mutation de substitution L858R dans l'exon 21). Le Comité a examiné les conséquences de l'utilisation d'une analyse hiérarchique des tests d'hypothèses dans le cadre de la méthodologie de l'étude ARCHER 1050, réalisée selon la séquence suivante : analyse initiale de la SSP en tant que critère d'évaluation principal, suivie du taux de réponse globale (TRG) si la SSP révélait un avantage statistiquement significatif du dacomitinib, puis de la survie globale (SG) si le TRG révélait un avantage statistiquement significatif du dacomitinib. Le dacomitinib provoque un allongement significatif sur les plans statistique et clinique de la SSP comparativement au géfitinib; toutefois, on n'observe aucune différence statistiquement significative quant au TRG entre les groupes de traitement. Compte tenu du plan d'analyse statistique établi à priori, les résultats relatifs à la SG ne peuvent pas être considérés comme statistiquement significatifs même si la valeur de p pour ce paramètre, comme le reconnaît le Comité, est inférieure à 0,05.

Le CEEP a abordé la question de la proportion de patients ayant présenté des événements indésirables de grade 3, 4 ou 5 dans le cadre de l'étude ARCHER 1050. Le taux d'événements indésirables de grade 3 est sensiblement plus élevé chez les patients traités par le dacomitinib comparativement au géfitinib. Les événements indésirables les plus fréquents sont les réactions dermatologiques et la diarrhée. Les résultats signalés par les patients, qui ont fait l'objet d'une évaluation en tant que critère secondaire de l'étude, sont également discutés. On note une amélioration de la douleur thoracique chez les patients traités par le dacomitinib par rapport au départ, mais le Comité conclut que, dans l'ensemble, la qualité de vie des patients est probablement comparable dans les deux groupes de traitement, malgré les taux accrus de toxicité du dacomitinib. De façon générale, le Comité est satisfait du bénéfice clinique net que procure le dacomitinib comparativement au géfitinib, tenant à l'allongement statistiquement significatif et cliniquement important de la SSP, aux effets toxiques maîtrisables, quoique non négligeables du traitement, et à l'absence de détérioration de la qualité de vie.

Outre les résultats de l'étude ARCHER 1050, le demandeur a également transmis des données provenant d'une méta-analyse en réseau (MAR) comparant le dacomitinib avec le géfitinib, l'afatinib, l'erlotinib, l'osimertinib, ainsi que le cisplatine en association avec le pémétréxed. La MAR indique que, par rapport aux autres ITK (afatinib, géfitinib et erlotinib), le traitement par le dacomitinib montre une tendance stable à prolonger la SG et la SSP. Cependant, il convient également d'en noter les limites, comme l'hétérogénéité des populations de patients admis aux études retenues (p. ex. l'inclusion ou l'exclusion des patients atteints de métastases au système nerveux central [SNC]), ainsi que l'incertitude des résultats qui en découlent, attribuable aux grands intervalles de crédibilité incluant la valeur nulle de 1,0, et limitant la possibilité d'en tirer des conclusions en toute confiance.

Le CEEP a délibéré sur les observations transmises par deux groupes de défense des intérêts des patients et note que les patients atteints d'un CPNPC à un stade avancé doivent composer avec une charge symptomatique élevée et qu'ils accordent de l'importance aux traitements capables de stopper ou de ralentir l'évolution de la maladie, ainsi que d'atténuer ou d'éliminer les symptômes. Les deux groupes ajoutent que les patients apprécieraient des traitements pouvant s'administrer à domicile, car ils

perturberaient moins leurs habitudes de vie et celles de leurs aidants; les traitements actuels les obligeant à s'absenter du travail (et les empêchant d'honorer d'autres engagements). Le dacomitinib s'aligne avec les valeurs des patients en tant que traitement susceptible de ralentir l'évolution de la maladie et pouvant s'administrer par voie orale à domicile. Le dacomitinib peut aussi soulager des symptômes comme la douleur thoracique, même s'il entraîne une toxicité considérable.

Le CEEP a également discuté des observations transmises par les cliniciens inscrits, notant qu'elles sont conformes à l'interprétation et à la conclusion du GOC. Les cliniciens inscrits, tout comme le GOC, estiment qu'il serait probablement pertinent de généraliser l'usage du dacomitinib aux patients ayant des métastases au SNC, même si ces derniers ont été exclus de l'étude ARCHER 1050. Même si les patients atteints d'un CPNPC exprimant une mutation de l'EGFR et atteints de métastases cérébrales au départ ont été exclus de l'étude, on présume que le dacomitinib serait tout aussi efficace dans cette population (métastases cérébrales asymptomatiques ou déjà traitées).

Le CEEP a examiné le rapport cout/efficacité du traitement par le dacomitinib comparativement au géfitinib, à l'afatinib et à l'erlotinib. Comme nous le mentionnons ci-dessus, l'analyse cout/efficacité comparative entre le dacomitinib et l'afatinib ou l'erlotinib a utilisé des données probantes indirectes, et compte tenu des limites de la MAR, les résultats obtenus doivent être interprétés avec prudence. Le CEEP partage l'avis du Groupe d'orientation économique (GOE) indiquant que le modèle économique présenté surestime la SSP associée au traitement par le dacomitinib. En effet, selon les résultats de l'étude ARCHER 1050, la maladie avait évolué chez tous les patients à 36 mois, et néanmoins, toutes les courbes paramétriques (courbes modélisées) utilisées dans le modèle économique extrapolent ce paramètre au-delà de 36 mois. À l'instar du GOE, le Comité met également en avant les limites du modèle liées à l'hypothèse inexacte selon laquelle la SG conférée par le dacomitinib dans l'étude ARCHER 1050 est supérieure à celle observée avec le géfitinib, c'est-à-dire qu'aucune des courbes de prévision de la survie ne tient compte de l'intersection des courbes de KM de la SG entre les deux médicaments, ce qui pourrait mener à une surestimation de la SG associée au dacomitinib. Le demandeur part du principe qu'une réduction de l'intensité de la dose de dacomitinib permettrait de réduire les couts du traitement, ce que le GOE conteste, car, quelle que soit la teneur d'un comprimé de dacomitinib, le prix par comprimé reste le même. Même si le CEEP partage l'avis du GOE selon lequel l'application d'un prix unique n'aurait pas d'incidence sur les couts engendrés par des réductions de doses, les couts seraient réduits pour les patients qui doivent suspendre temporairement le traitement. Le problème posé par le modèle est qu'il ne permet pas de faire la différence entre des réductions de doses et des interruptions temporaires du traitement. On ignore donc si ces deux paramètres combinés ont été pris en compte dans le calcul des économies totales de couts. Le Comité prend également acte de la nouvelle analyse du GOE utilisant un horizon temporel plus court (sept ans au lieu de 15) et conclut qu'au prix soumis, le traitement par le dacomitinib ne peut pas être considéré comme rentable.

Le CEEP a examiné la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation préconisant le remboursement du dacomitinib. Il mentionne que l'application d'une stratégie de prix unique (c.-à-d., un prix identique par comprimé, quelle qu'en soit la teneur) est susceptible d'entraîner d'énormes gaspillages de médicament, en particulier chez cette population de patients, au sein de laquelle il est nécessaire, dans une forte proportion de cas, de réduire la dose à cause des effets toxiques du dacomitinib. Par ailleurs, comme les modalités d'usage du dacomitinib relativement aux traitements qui s'avèrent pertinents dans ce contexte n'ont pas encore été clairement établies, il est difficile de tirer des conclusions de l'analyse d'impact budgétaire présentée par le demandeur. Le CEEP reconnaît les enjeux posés par la modélisation de l'impact budgétaire des traitements par ITK, et indique notamment qu'une recommandation concernant l'emploi de l'osimertinib auprès d'une population de patients similaire a récemment été émise, mais qu'étant donné que ce médicament n'est pas actuellement remboursé par les régimes publics canadiens, il est difficile d'estimer les parts de marché de ces traitements. On note également des écarts concernant le remboursement d'autres ITK administrés par voie orale (afatinib, géfitinib et erlotinib) par les payeurs publics à l'échelle du pays. Dans les provinces où les anticancéreux oraux et intraveineux sont soumis à des méthodes de remboursement différentes, les politiques provinciales à cet égard font également obstacle à l'accès à ces médicaments. Finalement, il n'existe aucune donnée permettant de déterminer dans quelle séquence on doit administrer les médicaments offerts après un traitement de première intention par le dacomitinib.

LES PREUVES EN BREF

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS a délibéré sur ce qui suit :

- une revue systématique du PPEA;
- des volets du rapport d'orientation clinique précisant le contexte clinique;
- une évaluation du modèle économique et de l'analyse d'impact budgétaire du fabricant;
- les conseils des groupes d'orientation clinique et économique du PPEA;
- les observations de groupes de défense des intérêts des patients : Ontario Lung Association et Cancer pulmonaire Canada;
- les commentaires de cliniciens inscrits : deux comptes rendus de cliniciens : un clinicien membre d'un groupe d'oncologues médicaux de Cancer pulmonaire Canada, et un clinicien membre d'Action Cancer Ontario (ACO); et

- les commentaires du Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA.

Des commentaires sur la recommandation initiale du CEEP transmis par :

- un clinicien d'ACO;
- le GCP; et
- le demandeur, Pfizer Canada.

La recommandation initiale du CEEP visait le remboursement du dacomitinib pour le traitement de première intention du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC), localement avancé ou métastatique et non résécable, chez des patients adultes porteurs de mutations confirmées du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) (délétion dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21) et ayant un bon indice fonctionnel, sous réserve d'améliorer le rapport cout/efficacité du traitement pour qu'il atteigne un niveau acceptable. Les commentaires reçus au sujet de la recommandation initiale du CEEP indiquent que le fabricant, les cliniciens inscrits et le GCP y sont favorables et proposent de l'entériner en tant que recommandation finale. Cependant, le GCP demande à ce que le Comité passe en revue la population de patients admissibles au traitement par le dacomitinib, ce qui requiert un nouvel examen de la recommandation.

Bénéfice clinique global

Portée de la revue systématique du PPEA

La revue vise à évaluer le dacomitinib en tant que traitement de première intention du CPNPC de stade IIIB/IV en présence de mutations de l'EGFR.

Études retenues : une étude ouverte, randomisée de phase III, comparant le dacomitinib et le géfitinib

La présente revue examine l'étude ARCHER 1050, qui est un essai ouvert, randomisé de phase III, comportant deux volets et des groupes parallèles, qui compare le dacomitinib au géfitinib.

La revue du PPEA fournit également des données contextuelles sur une méta-analyse en réseau (MAR) de cinq essais comparatifs randomisés, ce qui permet une comparaison directe des résultats des traitements par le dacomitinib et le géfitinib, ainsi qu'une comparaison indirecte des résultats des traitements par le dacomitinib et le cisplatine en association avec le pémétréxed, l'afatinib, l'erlotinib et l'osimertinib.

Population étudiée : patients adultes jamais traités, porteurs d'une mutation de l'EGFR et exempts de métastases cérébrales

La population de patients était composée de sujets ayant récemment reçu un diagnostic de CPNPC ou d'une récidive de CPNPC (intervalle minimal sans maladie de 12 mois entre la fin du traitement adjuvant ou néoadjuvant et la récidive du cancer). Par ailleurs, les patients n'avaient jamais reçu de traitement, étaient âgés de 18 ans ou plus, et étaient porteurs d'une mutation documentée de l'EGFR (délétion dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21). Les patients ayant des antécédents de métastases cérébrales étaient exclus de l'étude ARCHER 1050.

Principaux résultats quant à l'efficacité : allongement statistiquement significatif de la SSP

La méthodologie de l'étude ARCHER 1050 repose sur une analyse hiérarchique des tests d'hypothèses dont la séquence est la suivante : analyse initiale de la SSP entre le dacomitinib et le géfitinib en tant que critère d'évaluation principal, suivie du taux de réponse globale (TRG) si la SSP révélait un avantage statistiquement significatif du dacomitinib, puis de la survie globale (SG) si le TRG révélait un avantage statistiquement significatif du dacomitinib.

La durée médiane de la SSP est de 14,7 mois avec le dacomitinib et de 9,2 mois avec le géfitinib (rapport des risques instantanés : 0,59, intervalle de confiance à 95 % : 0,47 à 0,74; $p < 0,0001$). La SSP reposant sur l'évaluation de l'investigateur est comparable à celle évaluée par un comité d'examen indépendant. Le TRG n'est pas statistiquement significatif entre le dacomitinib et le géfitinib (75 % contre 72 %; $p = 0,42$, respectivement). La SG médiane est de 34,1 mois avec le dacomitinib et de 26,8 mois avec le géfitinib. Compte tenu du plan d'analyse statistique établi à priori, les résultats relatifs à la SG ne peuvent pas être considérés statistiquement significatifs même si la valeur de p pour ce paramètre, comme le reconnaît le CEEP, est inférieure à 0,05.

La MAR indique que dans l'ensemble, le traitement par le dacomitinib tend à prolonger la SG et la SSP de façon constante par rapport aux inhibiteurs de tyrosine kinase (afatinib, géfitinib et erlotinib). Elle comporte cependant des limites, comme l'hétérogénéité des populations de patients admis aux études incluses (p. ex. l'inclusion ou l'exclusion des patients atteints de métastases du

système nerveux central), ainsi que l'incertitude des résultats qui en découlent, attribuable aux grands intervalles de crédibilité incluant la valeur nulle de 1,0, et limitant ainsi la confiance des membres du Comité quant aux conclusions à tirer de cette analyse.

Résultats rapportés par les patients : aucune détérioration globale de la qualité de vie

Les données relatives à la qualité de vie de l'étude ARCHER 1050 montrent un soulagement important de la douleur thoracique conféré par le dacomitinib par rapport à la situation de départ ($p = 0,0235$). La maîtrise des autres symptômes est similaire entre les groupes de traitement. La diarrhée et les lésions buccales (d'après l'analyse du questionnaire European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire) sont sensiblement plus sévères avec le dacomitinib (score supérieur de plus de 10 points, $p = 0,0001$). La qualité de vie globale est meilleure avec le géfitinib ($p = 0,0002$), sans différence sur le plan clinique (< 5 points) entre les deux groupes de traitement.

Limite : exclusion des patients atteints de métastases cérébrales

L'étude ARCHER 1050 n'inclut pas de patients atteints de métastases cérébrales, contrairement à d'autres essais d'évaluation de médicaments portant sur des populations de patients similaires. Cette limite peut avoir contribué à enrichir la population des patients de l'étude, et il est possible que les résultats observés ne puissent pas être étendus à des situations réelles. Cette limite influe également sur la puissance de la MAR, car l'inclusion ou l'exclusion de patients atteints de métastases cérébrales diffère entre les essais inclus dans la MAR. L'étude ARCHER 1050 comporte d'autres limites, parmi lesquelles un déséquilibre possible des caractéristiques des patients entre les groupes de l'étude (notamment, le sexe et l'indice ECOG), et le devis ouvert de l'étude. Néanmoins, un examen indépendant a servi à déterminer les valeurs de la SSP, du TRG, ainsi que la durée de la réponse.

Innocuité : éducation concernant la prise en charge des effets toxiques et surveillance étroite due au profil de toxicité important

L'étude ARCHER 1050 rapporte un nombre supérieur d'événements indésirables de grade 3 dans le groupe traité par le dacomitinib comparativement à celui sous géfitinib (51 % contre 30 %, respectivement). Les événements indésirables les plus fréquents sont les réactions dermatologiques et la diarrhée. Le GOC note que le taux de réductions de la dose dans l'étude ARCHER 1050 (66 %) est plus élevé qu'avec d'autres ITK, et il faut mettre ce résultat en balance avec les améliorations possibles de l'efficacité. Il est également nécessaire de bien informer les prescripteurs et les patients au sujet de la prise en charge des effets toxiques du traitement et de la possibilité de devoir recourir à des mesures supplémentaires de surveillance de ces effets (p. ex., suivis plus fréquents par téléphone ou au centre de traitement).

Besoin et fardeau de la maladie : le dacomitinib offre une autre option de traitement

Comme le note le GOC, le cancer du poumon représente le type de cancer le plus fréquemment diagnostiqué au Canada, ainsi que la principale cause de décès par cancer. Les décisions de traitement du CPNPC avancé ou métastatique dépendent généralement de la présence ou de l'absence de mutations conductrices ainsi que du type de mutations. D'après les estimations actuelles, la fréquence des mutations de l'EGFR dans les populations occidentales varie de 10 % à 15 %, mais elle peut atteindre 30 % à 40 % chez les patients d'origine asiatique. Au Canada, environ 2 000 patients seraient touchés par ce cancer chaque année. Le dacomitinib offre à ces patients une autre option de traitement.

Commentaires de cliniciens inscrits : le dacomitinib s'ajouterait aux traitements existants

Les deux cliniciens indiquent que pratiquement tous les patients atteints d'un CPNPC de stade 4 avec présence d'une mutation de l'EGFR seraient admissibles au traitement par le dacomitinib, à moins d'une contreindication particulière. Cancer pulmonaire Canada décrit le dacomitinib comme un traitement dont l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité sont comparables à celles des traitements existants (géfitinib et afatinib), qui permet également de prolonger la survie sans progression. Les commentaires d'ACO font état de l'efficacité supérieure du dacomitinib sur le plan de la survie comparativement à la norme de traitement actuelle. Les commentaires des cliniciens donnent à penser que le dacomitinib serait utilisé comme traitement de première intention du CPNPC de stade 4 avec présence d'une mutation de l'EGFR. Selon eux, le dacomitinib offre un nouveau traitement, mais il ne remplacera pas les traitements existants à moins d'offrir un avantage concurrentiel net en matière de coûts. Des examens diagnostiques complémentaires sont requis, mais le dépistage des mutations de l'EGFR est désormais une pratique courante, et le recours à de nouveaux tests n'a aucune incidence sur cette nouvelle application. Les commentaires des cliniciens indiquent que l'osimertinib (si son emploi est approuvé) serait privilégié par rapport au dacomitinib pour le traitement des patients présentant une atteinte du SNC en raison de son excellente pénétration de la barrière hématoencéphalique.

Valeurs et attentes des patients

Valeurs des patients atteints de CPNPC : répercussions importantes des symptômes sur la vie quotidienne

La douleur, la faiblesse et l'extrême fatigue comptent parmi les symptômes éprouvants que les patients atteints de CPNPC doivent endurer, et ceux-ci ont des répercussions importantes sur leur vie quotidienne. Les traitements destinés à prendre en charge ce type de cancer incluent une gamme variée de stéroïdes et d'inhalateurs, la radiothérapie et la chimiothérapie, ou même la transplantation pulmonaire. Toutefois, les traitements actuels permettent seulement d'atténuer les symptômes, sont onéreux et ont des effets secondaires indésirables. Cette maladie modifie également le quotidien de ceux et celles qui prennent soin de personnes atteintes d'un cancer du poumon, et inflige une épreuve tant sur le plan financier qu'émotionnel.

Valeurs des patients au sujet du traitement : stopper ou ralentir l'évolution de la maladie, atténuer les symptômes, améliorer la qualité de vie

Les patients atteints d'un CPNPC à un stade avancé supportent souvent un lourd fardeau symptomatique. Ils souhaiteraient, ainsi que leurs aidants, pouvoir tirer profit d'un traitement pouvant stopper ou ralentir l'évolution de la maladie, ainsi que soulager ou éliminer les symptômes. Les groupes de défense des intérêts des patients reconnaissent aussi que les patients accordent de l'importance aux traitements que l'on peut administrer à domicile, parce qu'ils perturbent moins leurs habitudes de vie et celles de leurs aidants, ce qui n'est pas le cas des autres traitements qui les obligent à s'absenter du travail (et les empêchent d'honorer d'autres engagements).

Les patients expriment également des préoccupations quant à l'augmentation du prix des médicaments et soutiennent que la concurrence du marché aidera à maintenir un système de soins de santé durable.

ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

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

Le demandeur a présenté au PPEA une analyse cout/efficacité et cout/utilité comparant le dacomitinib au géfitinib, à l'afatinib et à l'erlotinib dans le traitement de première intention du CPNPC exprimant une mutation de l'EGFR.

Fondement du modèle économique : trois états de santé : SSP, survie après l'évolution de la maladie et décès

Le modèle examine trois états de santé : la SSP, la survie après l'évolution de la maladie et le décès. Ces états de santé ont été choisis en fonction du cheminement clinique des patients. La structure du modèle est identique pour tous les comparateurs, car elle se fonde sur l'évolution de la maladie. L'état de santé associé à la SSP est celui d'un patient en vie qui ne subit pas d'évolution de la maladie, et qui reçoit un traitement de première intention ou qui a arrêté le traitement. L'état de santé associé à la survie après l'évolution de la maladie est celui d'un patient en vie chez qui la maladie évolue, et qui reçoit alors un traitement de deuxième ou de troisième intention en association avec le traitement symptomatique optimal.

Couts liés au médicament : prix non linéaire (unique) du dacomitinib

Le cout du dacomitinib par comprimé est le même, quelle qu'en soit la teneur.

Cout du dacomitinib

Dose quotidienne présumée de 45 mg prise par voie orale une fois par jour, avec des réductions de dose à 30 mg et à 15 mg.

- Cout par comprimé de 45 mg : 116,67 \$
- Cout par comprimé de 30 mg : 116,67 \$
- Cout par comprimé de 15 mg : 116,67 \$
- Cout par jour : 116,67 \$ pour une dose de 45 mg, 30 mg ou 15 mg
- Intensité de la dose : 73 %
- Cout par cycle de 28 jours : 2 384,67 \$ (à une intensité de dose de 73 %)

Cout du géfitinib

Dose quotidienne de 250 mg prise par voie orale une fois par jour.

- Cout par comprimé de 250 mg : 62,31 \$
- Cout par jour : 62,31 \$
- Intensité de la dose : 96 %
- Cout par cycle de 28 jours : 1 674,76 \$ (à une intensité de dose de 96 %)

Cout de l'afatinib

Dose quotidienne de 40 mg prise par voie orale une fois par jour.

- Cout par comprimé de 20 mg : 73,30 \$
- Cout par comprimé de 30 mg : 73,30 \$
- Cout par comprimé de 40 mg : 73,30 \$
- Intensité de la dose : 100 %
- Cout par cycle de 28 jours : 2 052,40 \$

Cout de l'erlotinib

Dose quotidienne de 150 mg prise par voie orale une fois par jour.

- Cout par comprimé de 100 mg : 47,47 \$
- Cout par comprimé de 150 mg : 71,20 \$
- Intensité de la dose : 100 %
- Cout par cycle de 28 jours : 1 993,60 \$

Estimation du rapport cout/efficacité : surestimation de la SSP dans le modèle et sous-estimation de l'intensité des doses

Le CEEP a examiné le rapport cout/efficacité du dacomitinib comparativement au géfitinib, à l'afatinib et à l'erlotinib. Comme indiqué plus haut, on ne dispose que de données indirectes pour comparer le dacomitinib à l'afatinib et à l'erlotinib. Les résultats de l'analyse du rapport cout/efficacité du traitement par le dacomitinib comparativement à l'afatinib et à l'erlotinib doivent être interprétés avec prudence en raison des limites de la MAR. Le CEEP, à l'instar du GOE, prend acte de la surestimation de la SSP dans le modèle économique présenté, s'expliquant par le fait que toutes les courbes paramétriques (courbes modélisées) utilisées dans le modèle économique extrapolent ce paramètre au-delà de 36 mois en sachant qu'à ce moment-là, tous les patients de l'étude ARCHER 1050 avaient subi une évolution de la maladie. De même, le Comité partage l'avis du GOE concernant les limites du modèle tenant à l'hypothèse inexacte selon laquelle la SG associée au traitement par le dacomitinib est supérieure à celle observée avec le géfitinib lors de l'étude ARCHER 1050. Le demandeur présume qu'une réduction de l'intensité de la dose de dacomitinib permettrait de réduire les couts du traitement, ce que le GOE conteste, car, quelle que soit la teneur d'un comprimé, son prix reste le même. Même si le Comité reconnaît, de la même manière que le GOE, que l'application d'un prix unique n'aurait pas d'incidence sur les couts engendrés par des réductions de doses, ces couts seraient réduits pour les patients qui doivent suspendre temporairement le traitement. Finalement, le CEEP approuve la nouvelle analyse du GOE utilisant un horizon temporel plus court (sept ans au lieu de 15) et conclut qu'au prix soumis, le traitement par le dacomitinib ne peut pas être considéré comme rentable.

FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : gaspillage et variation non linéaire des prix

Le CEEP a abordé la question de la faisabilité de mise en œuvre d'une recommandation de remboursement du traitement par le dacomitinib. Les membres du Comité ont discuté du prix unique du dacomitinib (même prix par comprimé, quelle qu'en soit la teneur) et notent que cette stratégie est susceptible d'entraîner d'énormes gaspillages de médicament, en particulier dans cette population de patients, au sein de laquelle il est nécessaire, dans une forte proportion de cas, de réduire la dose à cause des effets toxiques du dacomitinib. On note également qu'il est difficile de tirer des conclusions de l'analyse d'impact budgétaire présentée par le demandeur, car on ne sait pas encore exactement de quelle manière le dacomitinib sera utilisé par rapport aux traitements qui s'avèrent pertinents. Une recommandation concernant l'emploi de l'osimertinib auprès d'une population de patients similaire a récemment été émise, mais ce médicament n'est pas actuellement remboursé par les régimes publics canadiens. Finalement, le CEEP indique qu'il n'existe aucune donnée permettant de déterminer dans quelle séquence on doit administrer les médicaments offerts après un traitement de première intention par le dacomitinib.

Pour prendre connaissance des autres considérations liées à la mise en œuvre, veuillez vous reporter à l'annexe 1 : Réponses du CEEP aux questions sur la mise en œuvre du GCP.

Au sujet de la recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS formule ses recommandations conformément à son cadre de délibération. Voici les membres du Comité et leur fonction :

D ^{re} Maureen Trudeau, oncologue (présidente)	D ^{re} Leela John, pharmacienne
D ^{re} Catherine Moltzan, oncologue (vice-présidente)	D ^r Anil Abraham Joy, oncologue
Daryl Bell, patient substitut	D ^{re} Christine Kennedy, médecin de famille
D ^r Kelvin Chan, oncologue	D ^r Christian Kollmannsberger
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	Cameron Lane, patient
D ^r Matthew Cheung, oncologue	D ^r Christopher Longo, économiste de la santé
D ^r Winson Cheung, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D ^r Henry Conter, oncologue	D ^{re} Marianne Taylor, oncologue
D ^r Avram Denburg, oncologue-pédiatre	D ^{re} W. Dominika Wranik, économiste de la santé

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

- Les D^{rs} Kelvin Chan et Marianne Taylor, qui n'étaient pas présents à la réunion.
- Le D^r Anil Abraham Joy, qui a été exclu du vote en raison d'un conflit d'intérêts.
- Daryl Bell, qui s'est abstenu de voter en raison de son rôle de patient suppléant.

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

- Les D^{rs} Matthew Cheung, Anil Abraham Joy et Kelvin Chan, qui n'étaient pas présents à la réunion.
- Daryl Bell, qui s'est abstenu de voter en raison de son rôle de patient suppléant.

Conflits d'intérêts

Tous les membres du Comité d'experts en examen du PPEA sont tenus de se conformer aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts dans le cadre du PPEA; la déclaration de conflits d'intérêts de chaque membre paraît à la page du site Web de l'ACMTS et les membres du CEEP doivent l'actualiser le cas échéant et divulguer les conflits d'intérêts au fur et à mesure. En ce qui concerne l'examen du dacomitinib dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules exprimant des mutations du récepteur du facteur de croissance épidermique, six membres sont en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu, et conformément aux *Lignes directrices sur les conflits d'intérêts du PPEA*, ces membres ont été exclus du vote.

Sources d'information consultées

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

Consultation d'information du domaine public

Pour le PPEA, il est essentiel que les recommandations du CEEP s'appuient sur de l'information pouvant être diffusée publiquement. Toute l'information transmise au CEEP aux fins de délibération est traitée conformément aux lignes directrices de divulgation d'information dans le cadre du PPEA.

Usage de la présente recommandation

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

charge d'un patient en particulier, un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions ni l'avis ou l'opinion en bonne et due forme d'un médecin.

Avis de non-responsabilité

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

ANNEXE 1 : RÉPONSES DU CEEP AUX QUESTIONS DU GCP SUR LA MISE EN ŒUVRE

Question du GCP	Recommandation du CEEP
<ul style="list-style-type: none"> Le GCP souhaite obtenir des renseignements sur la comparaison entre le dacomitinib et l'afatinib, ou savoir si l'extrapolation des données de l'étude ARCHER 1050 à l'afatinib est possible 	<ul style="list-style-type: none"> La méta-analyse en réseau (MAR) présentée compare le dacomitinib avec l'afatinib, l'erlotinib, l'osimertinib et le cisplatine en association avec le pémétréxed. Le dacomitinib montre une tendance constante à prolonger la SG et la SSP comparativement aux autres ITK. Cependant, l'incertitude associée aux résultats de la MAR, due aux grands intervalles de crédibilité incluant la valeur nulle de 1,0, limite la possibilité de tirer en toute confiance des conclusions de cette analyse. On ignore si l'afatinib est comparable au dacomitinib en ce qui a trait aux résultats thérapeutiques.
<ul style="list-style-type: none"> Admissibilité au dacomitinib en présence de métastases du SNC 	<ul style="list-style-type: none"> Malgré l'exclusion des patients atteints d'un CPNPC exprimant une mutation de l'EGFR au début de l'étude ARCHER 1050, on présume que le dacomitinib serait également efficace dans cette population (métastases cérébrales asymptomatiques ou déjà traitées).
<ul style="list-style-type: none"> Admissibilité au dacomitinib en présence de mutations de l'EGFR 	<ul style="list-style-type: none"> Seuls les patients présentant une mutation confirmée de l'EGFR (délétion dans l'exon 19 ou mutation de substitution L858R dans l'exon 21) étaient admissibles à l'étude ARCHER 1050; toutefois, le CEEP estime qu'il est raisonnable de généraliser les résultats de cette étude aux patients exprimant d'autres mutations sensibilisatrices connues de l'EGFR. Lors du réexamen de la recommandation initiale, le CEEP a examiné les commentaires transmis par le GCP et pris acte de la différence au regard des critères d'admissibilité recommandés pour le dacomitinib dans le cadre d'un traitement de première intention, comparativement à l'osimertinib. Les essais sur le dacomitinib et l'osimertinib ont inclus des patients porteurs d'une délétion dans l'exon 19 ou d'une mutation de substitution L858R dans l'exon 21 du gène EGFR, mais ont exclu ceux qui présentaient d'autres mutations sensibilisatrices connues de l'EGFR. La délétion dans l'exon 19 ou la mutation de substitution L858R dans l'exon 21 comptent pour la majorité des mutations de l'EGFR associées au CPNPC. Il semble que les points de vue relatifs à la population de patients admissibles au traitement par l'osimertinib ou le dacomitinib divergent au sein du GOC. Le CEEP conclut que l'admissibilité au traitement par le dacomitinib devrait être limitée aux patients porteurs d'une délétion dans l'exon 19 ou d'une mutation de substitution L858R dans l'exon 21 afin de s'aligner sur la recommandation finale relative à l'osimertinib (émise le 4 janvier 2019).
<p>Admissibilité au dacomitinib après l'amorce d'une chimiothérapie et en l'absence d'évolution de la maladie, ou dans le cadre d'un traitement de deuxième intention lorsque la maladie évolue en suivi d'une chimiothérapie de première intention amorcée avant l'obtention des résultats du statut mutationnel du gène de l'EGFR</p>	<ul style="list-style-type: none"> Lors de la mise en œuvre d'une recommandation visant le remboursement du dacomitinib, les autorités sanitaires pourraient envisager de tenir compte du besoin limité dans le temps du traitement chez les patients traités au même moment par un agent ciblé ou une chimiothérapie en première intention et chez qui la maladie n'a pas évolué. L'accès au traitement pour un temps limité devrait être réservé aux cas de CPNPC localement avancé ou métastatique exprimant une mutation de l'EGFR, et qui satisfont par ailleurs aux critères d'admissibilité décrits dans la présente recommandation. Selon le CEEP, rien n'indique que l'on peut utiliser le dacomitinib en deuxième intention chez une population plus large de patients porteurs de mutations de l'EGFR à la suite d'une chimiothérapie de première intention lorsque la maladie évolue.
<ul style="list-style-type: none"> Admissibilité au traitement par le dacomitinib après l'amorce d'un traitement par l'osimertinib, le géfitinib, l'erlotinib ou l'afatinib et en l'absence d'évolution de la maladie 	<ul style="list-style-type: none"> Si un patient présente une intolérance à un autre ITK et si sa maladie n'a pas évolué, il est raisonnable de le faire passer au dacomitinib.

Question du GCP	Recommandation du CEEP
<ul style="list-style-type: none"> • Précisions sur la durée du traitement 	<ul style="list-style-type: none"> • Le traitement devrait se poursuivre jusqu'à l'évolution de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable (la durée médiane du traitement dans l'étude ARCHER 1050 était de 15,3 mois).
<ul style="list-style-type: none"> • Séquence d'administration du dacomitinib et des autres traitements 	<ul style="list-style-type: none"> • Aucun essai clinique ne fournit de données permettant de déterminer la séquence optimale d'administration du dacomitinib et des autres traitements offerts dans la prise en charge du CPNPC localement avancé ou métastatique exprimant des mutations de l'EGFR. Le CEEP convient qu'au moment de la mise en œuvre d'une recommandation visant le remboursement du dacomitinib, il serait utile que les provinces élaborent une approche commune concernant la séquence des traitements.

GCP = Groupe consultatif provincial; CEEP = Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS.