

COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)

Recommandation finale au sujet de l'osimertinib (Tagrisso) dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules avancé ou métastatique

Médicament	Osimertinib (Tagrisso)
Critère de remboursement demandé	Le traitement de première intention du cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique en présence de mutations du récepteur du facteur de croissance épidermique
Demandeur	AstraZeneca Canada
Fabricant	AstraZeneca Canada
Date de l'avis de conformité	Le 10 juillet 2018
Date de présentation de la demande	Le 16 mai 2018
Parution de la recommandation initiale	Le 1 ^{er} novembre 2018
Parution de la recommandation finale	Le 4 janvier 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

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

Cout du médicament	
Cout approximatif du médicament par patient, par mois (28 jours) :	<p>L'osimertinib coute 294,68 \$ le comprimé de 40 mg ou de 80 mg.</p> <ul style="list-style-type: none"> À la dose recommandée de 80 mg une fois par jour, le cout de l'osimertinib est de 294,68 \$ par jour ou de 8 250,94 \$ par cycle de 28 jours.

Recommandation du CEEP	<p>Le CEEP recommande le remboursement de l'osimertinib (Tagrisso) dans le traitement de première intention du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé (ne se prêtant pas à un traitement curatif) ou métastatique, porteur d'une mutation du gène du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) (délétion dans l'exon 19 ou mutation de substitution dans l'exon 21 [L858R]) pourvu que les deux conditions ci-dessous soient remplies :</p> <ul style="list-style-type: none"> améliorer le rapport cout/efficacité à un degré acceptable; voir à la faisabilité de l'adoption (impact budgétaire). <p>Si les conditions susmentionnées ne peuvent être remplies, le CEEP recommande de ne pas rembourser l'osimertinib. Les patients admissibles sont ceux qui n'ont pas été traités pour la maladie localement avancée ou métastatique et dont l'état fonctionnel est bon. Le traitement se poursuit jusqu'à la progression de la maladie jugée importante sur le plan clinique ou jusqu'à l'apparition d'effets toxiques intolérables.</p> <p>Le CEEP formule cette recommandation, car il est convaincu du bénéfice clinique net de l'osimertinib illustré par l'allongement considérable de la survie sans progression (SSP), statistiquement significatif et d'importance clinique. En outre, le profil de toxicité de l'osimertinib est maîtrisable et, selon les données disponibles, le traitement n'entraîne pas de détérioration de la qualité de vie (QDV). L'osimertinib répond aux attentes des patients, soit le maintien de la QDV, l'efficacité en tant qu'option thérapeutique de première intention et la possibilité d'allonger la SSP des patients ayant des métastases au système nerveux central (SNC).</p> <p>Le Comité conclut qu'au prix soumis, l'osimertinib n'est pas rentable comparativement aux inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) standards, et que son prix devrait baisser dans une proportion substantielle. Il souligne que l'impact budgétaire potentiel de l'osimertinib a été sous-estimé, qu'il sera beaucoup plus élevé en réalité vu que la part de marché du médicament a été sous-estimée et que l'impact budgétaire n'a été étudié qu'en Ontario. Le CEEP est grandement préoccupé par la capacité des provinces et des territoires à mettre en œuvre le traitement au vu du cout élevé de l'osimertinib.</p>
Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes	<p>Négocier une entente sur le prix afin d'améliorer le rapport cout/efficacité de l'osimertinib</p> <p>Le CEEP ayant conclu au bénéfice clinique net de l'osimertinib dans le traitement du CPNPC localement avancé ou métastatique, porteur d'une mutation du gène codant pour l'EGFR (délétion exon 19 ou L858 R), il suggère aux autorités sanitaires de négocier des ententes de prix ou des structures de cout qui permettraient d'améliorer le rapport cout/efficacité et l'abordabilité de l'osimertinib comparativement aux ITK de l'EGFR.</p>

Séquence optimale d'administration de l'osimertinib et des autres traitements

Rien de probant provenant d'essais cliniques n'éclaire la détermination de la séquence optimale de l'osimertinib et d'autres thérapies offertes dans le traitement du CPNPC localement avancé ou métastatique, porteur d'une mutation du gène codant pour l'EGFR (délétion exon 19 ou L858R). Toutefois, le CEEP convient que le traitement par l'osimertinib sera probablement suivi par une chimiothérapie à deux antinéoplasiques en traitement de deuxième intention. À la mise en œuvre du remboursement de l'osimertinib, il serait utile que les provinces et les territoires établissent en collaboration une approche commune pour ce qui est de la séquence des traitements.

Besoin limité pendant un certain temps chez les patients en traitement par un ITK de l'EGFR de première ou deuxième génération ou en chimiothérapie

À la mise en œuvre du remboursement de l'osimertinib, les autorités sanitaires pourraient souhaiter aborder la question du besoin de ce traitement limité pendant un certain temps chez les patients en traitement de première intention par des antinéoplasiques ciblés ou une chimiothérapie, dont la maladie n'a pas progressé. L'accès à l'osimertinib limité pendant un certain temps devrait être réservé aux patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique, porteur d'une mutation du gène codant pour l'EGFR (délétion à l'exon 19 ou L858R), qui seraient par ailleurs admissibles au traitement conformément aux critères d'admissibilité énoncés dans la présente recommandation.

Remarque : Les questions du Groupe consultatif provincial (GCP) sont abordées en détail dans le résumé des délibérations du CEEP et dans un tableau récapitulatif 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

Selon les estimations, l'on comptait 28 400 nouveaux cas de cancer du poumon et 20 800 décès des suites de ce cancer en 2016 au Canada; le taux de survie à ce cancer en cinq ans est de 18 %. La décision quant au traitement du CPNPC avancé ou métastatique est habituellement fonction de la présence ou de l'absence d'une mutation activatrice, et de sa nature le cas échéant. D'après les estimations actuelles, l'incidence de mutations de l'EGFR va de 10 % à 15 % chez les patients occidentaux et elle grimpe à 30 % à 40 % chez les patients d'origine asiatique. Au Canada, il s'agirait d'environ 2 000 patients chaque année. Deux mutations courantes, une délétion à l'exon 19 et une mutation ponctuelle à l'exon 21 (L858R), représentent près de 90 % des mutations du gène EGFR. En présence d'une mutation de ce gène, les régimes thérapeutiques consistent en traitements ciblés oraux, comme le géfitinib et l'erlotinib, dirigés vers le domaine tyrosine kinase. L'ITK de l'EGFR de deuxième génération afatinib produit une amélioration absolue relativement légère, mais significative, de la SSP comparativement aux ITK de première génération comme le géfitinib. En dépit de cette haute efficacité des ITK de l'EGFR dans le traitement du CPNPC avancé, une résistance à ces antinéoplasiques apparaît chez la majorité des patients. Même si des options thérapeutiques sont offertes dans ce cas, le CEEP convient du besoin continu de traitements plus efficaces et tolérables pour les patients porteurs de mutations activatrices de l'EGFR ou de la mutation T790 à l'origine de la résistance, surtout pour les patients ayant des métastases cérébrales.

Le CEEP délibère à propos des résultats d'un essai clinique comparatif randomisé (ECR), l'étude FLAURA, qui évalue l'efficacité et l'innocuité de l'osimertinib dans le traitement du CPNPC localement avancé ou métastatique avec mutations de l'EGFR (délétion à l'exon 19 ou L858R) comparativement à l'ITK de l'EGFR (erlotinib ou géfitinib) choisi par les médecins. L'osimertinib produit une amélioration statistiquement significative et d'importance clinique de la SSP selon l'évaluation de l'investigateur (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,46 [0,37 à 0,57] $P < 0,001$). Le bénéfice de SSP d'ampleur absolue de 8,7 mois dans le groupe de l'osimertinib (SSP médiane de 18,9 mois comparativement à 10,2 mois pour les autres ITK) est très important chez les patients dont la maladie est avancée ou métastatique. Les résultats au sujet de la SSP concordent avec ceux d'un examen central indépendant à l'insu et le bénéfice de SSP est uniforme dans tous les sous-groupes. Les résultats au sujet de la survie globale (critère d'évaluation secondaire) ne sont pas encore définitifs; toutefois, les données disponibles sont prometteuses. Quant aux résultats ayant trait aux aspects rapportés par les patients, ils illustrent que l'osimertinib n'entraîne pas de détérioration de la QDV globale, même que l'on rapporte une amélioration minimale d'importance clinique pour ce qui est de la toux. Le Comité convient que le profil de toxicité de l'osimertinib est maîtrisable comparativement à celui du géfitinib ou de l'erlotinib. La proportion de patients subissant des événements indésirables de grade 3 ou 4 ou des événements indésirables graves est plus faible dans le groupe de l'osimertinib que dans le groupe du géfitinib ou de l'erlotinib. La prudence est tout de même de mise à l'administration de l'osimertinib, car l'allongement de l'intervalle QT est plus fréquent dans le groupe de l'osimertinib que dans l'autre groupe. Outre les résultats de l'essai clinique FLAURA, le CEEP discute des commentaires de cliniciens inscrits voulant que l'osimertinib représente une avancée importante dans le traitement du CPNPC avec mutation de l'EGFR. Tout bien considéré, le Comité juge que l'osimertinib procure un bénéfice clinique net aux patients.

La poursuite du traitement au-delà de la progression de la maladie, déterminée en fonction des critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), autorisée dans le cadre de l'essai clinique FLAURA, pourrait offrir une maîtrise de la maladie et atténuer les répercussions de la maladie sur les patients. Par conséquent, le Comité convient que le traitement par l'osimertinib devrait se poursuivre jusqu'à la progression de la maladie jugée importante sur le plan clinique par l'oncologue traitant. Quant à la possibilité de généraliser les résultats aux patients dont l'indice fonctionnel est de deux, le CEEP précise que la réduction des répercussions de la maladie peut amener une amélioration de l'état fonctionnel du patient. Il convient donc que l'osimertinib devrait être prescrit aux patients dont l'indice fonctionnel est bon, mais que la décision de traiter devrait relever de l'oncologue traitant. Les résultats dans le sous-groupe de patients ayant des métastases stables au SNC, quoique de nature exploratoire, sont semblables aux résultats globaux de l'essai clinique, de sorte que le CEEP conclut que l'osimertinib est bénéfique aux patients ayant des métastases stables au SNC. Au réexamen de sa recommandation initiale, le Comité prend en considération les commentaires de cliniciens inscrits à propos de l'osimertinib dans le traitement de première intention de patients porteurs d'une mutation T790M de novo et de patients traités déjà par la chimiothérapie sur le motif de l'urgence de traiter. Les patients porteurs d'une mutation T790M de novo sont admissibles au traitement conformément à une décision antérieure au sujet de l'osimertinib (traitement de deuxième intention) alors que le

CEEP a conclu que ces patients devraient être admissibles au remboursement au vu de l'absence d'options thérapeutiques efficaces dans cette population, de la non-faisabilité d'un ECR et de la plausibilité biologique de l'efficacité de l'osimertinib dans ces cas. Le Comité ajoute que les patients en attente des résultats du profilage moléculaire qui reçoivent un ou deux cycles de chimiothérapie lorsqu'il y a urgence de traiter devraient être admissibles tout de même au traitement par l'osimertinib.

Le CEEP délibère au sujet des commentaires d'un groupe de défense des patients selon lesquels la symptomatologie du CPNPC avancé est très lourde et les patients accordent de l'importance à la maîtrise des symptômes et à la QDV. Les patients qui ont été traités par l'osimertinib précisent que la réponse thérapeutique et le soulagement symptomatique sont rapides, des résultats importants de l'avis du Comité. Compte tenu des répercussions de la toux sur la QDV des patients, le CEEP note que l'amélioration de la toux dans l'essai clinique FLAURA est importante aux yeux des patients. Ceux-ci mentionnent que la fatigue est le symptôme le plus incapacitant et le plus important à maîtriser. Dans l'essai clinique FLAURA, la fatigue n'est pas atténuée, et elle est le symptôme le plus fréquemment mentionné par les patients traités par l'osimertinib dans leurs commentaires. Après avoir pris en considération les valeurs et les attentes des patients, le Comité convient que les résultats de l'essai clinique FLAURA, qui démontrent une amélioration de la SSP, en particulier chez les patients ayant des métastases au SNC, que le profil de toxicité maîtrisable comparativement au géfitinib et à l'erlotinib et que l'absence d'effet défavorable sur la QDV sont des aspects importants pour les patients, qui concordent avec leurs valeurs et leurs attentes.

Le Comité délibère sur le rapport cout/efficacité de l'osimertinib comparativement au géfitinib en examinant les constats de l'évaluation économique soumise et les estimations des propres analyses du groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA. Les rapports cout/efficacité différentiels (RCED) découlant des deux comparaisons (osimertinib comparativement au géfitinib et osimertinib comparativement à l'afatinib) sont élevés dans l'analyse soumise et dans les analyses du GOE. La méthode d'extrapolation des courbes de SSP influe beaucoup sur les RCED. Le CEEP est d'accord avec le GOE sur les modifications apportées par celui-ci à la méthode d'extrapolation. Lorsque cela était approprié, le GOE a opté pour la courbe paramétrée d'ajustement optimal. Dans d'autres cas, en l'absence de courbe d'ajustement optimal, le GOE a étudié l'incidence d'une autre courbe paramétrée sur le RCED. Au réexamen de sa recommandation initiale, le CEEP se penche sur les commentaires du demandeur au sujet de l'utilisation d'une courbe Weibull dans une évaluation antérieure de l'osimertinib dans le traitement de deuxième intention, alors que le GOE utilise ici une courbe différente. Le GOE précise que les sources de données utilisées pour étayer l'évaluation antérieure dans le contexte du traitement de deuxième intention sont différentes de celles utilisées pour la présente évaluation. Ainsi, la courbe à l'ajustement optimal a été choisie eu égard à la source de données soumise pour la présente évaluation. Le CEEP accepte cette justification et conclut qu'aucun changement n'est nécessaire. La durée de traitement (en première comme en deuxième intention) et l'horizon temporel sont d'autres facteurs influant sur le RCED. À l'instar du groupe d'orientation clinique (GOC) du PPEA, le Comité convient qu'il est plus raisonnable d'utiliser la courbe du temps écoulé jusqu'à la cessation du traitement pour modéliser la durée du traitement, car les patients poursuivront probablement le traitement au-delà de la progression de la maladie. À noter que le choix de cette courbe a pour effet de réduire le RCED en faveur de l'osimertinib. Au réexamen de sa recommandation initiale, le Comité aborde les commentaires du demandeur voulant que le choix de l'horizon temporel de 10 ans soit conforme aux évaluations effectuées dans des indications semblables. Le GOE et le GOC, en accord avec ce commentaire, ont supprimé les modifications de l'horizon temporel. Toutefois, le CEEP estime que dans un horizon temporel de 10 ans, on établit des prévisions à long terme d'après le suivi relativement court de l'essai clinique FLAURA (15 mois pour l'osimertinib et 9,7 mois pour le groupe témoin). À l'instar du GOE, le Comité estime que l'extrapolation à long terme de données de survie couvrant un bref suivi comporte le risque de surestimer le bénéfice réel de l'osimertinib. Tous ces facteurs combinés, le RCED grimpe d'environ 50 000 \$ à 100 000 \$ pour les deux comparaisons présentées, portant le CEEP à conclure que l'osimertinib n'est pas rentable ni selon les estimations soumises ni selon les estimations issues des analyses du GOE. Au réexamen de la recommandation initiale, le Comité discute des commentaires du demandeur à propos des données supplémentaires sur la QDV de patients dont la maladie a progressé pendant une chimiothérapie ou un traitement par un ITK de l'EGFR. Comme ces données n'ont pas été communiquées au PPEA durant l'évaluation, il serait inapproprié de se prononcer sur l'incidence possible de cette information sur le RCED de l'avis du CEEP et du GOE.

Le CEEP délibère au sujet de la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement de l'osimertinib. Pour les patients traités par un ITK de l'EGFR de première génération et dont la maladie n'a pas progressé ou les patients recevant une chimiothérapie chez qui l'on détecte une mutation activatrice ou une mutation de résistance, le besoin du traitement par l'osimertinib sera limité dans le temps. Le Comité estime que l'on devrait autoriser ces patients à passer à l'osimertinib. À l'instar du GOC, il préconise de poursuivre le traitement au-delà de la progression telle qu'elle est déterminée en fonction des critères RECIST à la discrétion de l'oncologue traitant. Il ajoute qu'aucune donnée probante ne permet de déterminer la séquence des antinéoplasiques après le traitement de première intention par l'osimertinib. Néanmoins, le GOC indique que les données probantes disponibles n'appuient pas l'utilisation des ITK de l'EGFR commercialisés actuellement après le traitement par l'osimertinib.

Le CEEP est préoccupé par l'impact budgétaire potentiel de l'osimertinib. L'analyse de l'impact budgétaire s'inscrit dans la perspective de l'Ontario et se fonde sur des données de facturation. L'utilisation de ces données ne rend pas compte fidèlement de l'impact budgétaire partout au pays, car les modalités de couverture des médicaments anticancéreux pris à domicile varient d'une province ou d'un territoire à un autre. De plus, l'estimation de la part de marché dans l'analyse de référence ne s'applique qu'en Ontario et les hypothèses relatives à l'adoption de l'osimertinib s'il est offert sont inexplicablement basses étant donné l'efficacité de l'osimertinib dans cette population comparativement aux autres ITK de l'EGFR. D'après ces éléments, le Comité juge que l'impact budgétaire est sous-estimé de beaucoup. En tenant compte de la part de marché dans la population canadienne et d'une estimation plus plausible de l'adoption, ainsi que du coût élevé du médicament, l'impact budgétaire de l'osimertinib sera probablement considérable, et le traitement peu abordable. Au vu de l'impact budgétaire de l'osimertinib potentiellement substantiel, les provinces devraient prendre des dispositions pour le limiter.

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 d'un groupe de défense des intérêts des patients, Lung Cancer Canada (LCC);
- les commentaires de cliniciens inscrits;
- les commentaires du Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA.

Des commentaires sur la recommandation initiale du CEEP transmis par :

- un groupe de défense des intérêts des patients, Lung Cancer Canada;
- deux groupes de cliniciens (le comité consultatif sur les médicaments pulmonaires d'Action Cancer Ontario et le comité consultatif médical de Lung Cancer Canada);
- le GCP;
- le demandeur [AstraZeneca Canada].

Dans sa recommandation initiale, le CEEP préconise le remboursement de l'osimertinib (Tagrisso) dans le traitement de première intention du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé ou métastatique, porteur de mutations du gène codant pour le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) (délétion à l'exon 19 ou mutation à l'exon 21 [L858R]). D'après la rétroaction au sujet de cette recommandation, le fabricant et le GCP l'appuient, alors que le groupe de défense des intérêts des patients et les groupes de cliniciens inscrits y sont favorables en partie.

Bénéfice clinique global

Portée de la revue systématique du PPEA

La revue systématique a pour but d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'osimertinib dans le traitement de première intention du CPNPC localement avancé ou métastatique, porteur de mutations de l'EGFR.

Étude retenue : essai clinique de phase III randomisé

La revue systématique du PPEA porte sur un essai clinique à répartition aléatoire, à double insu et comparatif, l'étude FLAURA, qui compare l'osimertinib à un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) de l'EGFR standard (géfinitinib ou erlotinib) dans le traitement du CPNPC avancé porteur d'une mutation de l'EGFR (délétion à l'exon 19 ou L858R) chez les patients non traités à ce stade de la maladie.

La revue systématique du PPEA offre également de l'information contextuelle sur une évaluation critique d'une comparaison de traitements indirecte (CTI) soumise par le fabricant, qui oppose l'osimertinib à l'afatinib dans le traitement du CPNPC avec mutation de l'EGFR. Selon le demandeur, les résultats de la CTI indiquent que l'osimertinib améliore et la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) comparativement à l'afatinib dans l'entière population de patients (patients atteints d'un CPNPC porteur d'une mutation de l'EGFR recevant un traitement de première intention) et dans chacun des sous-groupes (métastases au système nerveux central [SNC], nature de la mutation de l'EGFR et ethnicité). L'une des hypothèses fondamentales de la CTI veut que l'erlotinib et le géfinitinib soient équivalents sur le plan de l'efficacité. Dans l'ensemble, les résultats de la CTI sont teintés d'une incertitude modérée.

Population étudiée : traitement au-delà de la progression de la maladie, métastases au SNC

Les principaux critères d'admissibilité à l'essai clinique sont l'âge minimal de 18 ans (sauf au Japon où l'âge minimal est de 20 ans), un CPNPC localement avancé ou métastatique, qui ne se prête pas à la chirurgie ou à la radiothérapie curative, la présence de l'une ou l'autre de deux mutations courantes de l'EGFR associées à la sensibilité aux ITK de l'EGFR (délétion à l'exon 19 ou L858R), seule ou combinée à d'autres mutations de l'EGFR et un indice d'état fonctionnel de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de 0 à 1. L'essai a exclu les patients ayant des métastases cérébrales instables ou symptomatiques.

En tout et pour tout, 556 patients de 132 établissements dans 29 pays, y compris le Canada, ont été répartis de manière aléatoire dans les groupes d'intervention : 279 dans le groupe de l'osimertinib et 277 dans le groupe de l'ITK de l'EGFR standard (géfítinib ou erlotinib). Pour la majorité des patients, la maladie est au stade métastatique; environ 20 % des patients ont des métastases au SNC. La plupart des patients sont d'origine asiatique (62 %), n'ont jamais fumé (63 % à 65 %) et ont un indice fonctionnel de l'OMS de 1 (58 % à 60 %) au moment de l'admission à l'étude. L'âge médian des patients est de 64 ans, et 19 % des patients du groupe de l'osimertinib et 23 % des patients du groupe de l'ITK de l'EGFR standard ont des métastases au SNC. Pour tous les patients admis, le traitement pouvait se poursuivre au-delà de la progression de la maladie, définie conformément aux critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), poursuite du traitement autorisée dans l'essai puisque les deux groupes de traitement ont soit la délétion à l'exon 19 soit la mutation L858R. En général, les deux groupes sont équilibrés pour ce qui est des caractéristiques initiales des patients. Quant à la possibilité de généraliser les résultats de l'essai clinique, le CEEP sait qu'un indice fonctionnel de 2 peut être réversible si les répercussions de la maladie s'atténuent. Il convient donc que l'osimertinib devrait être prescrit à des patients ayant un bon indice fonctionnel et que la décision de traiter devrait être du ressort de l'oncologue traitant.

Dans le groupe de l'osimertinib, le médicament est administré à la dose de 80 mg une fois par jour, alors que dans l'autre groupe, le géfítinib est administré à la dose de 250 mg une fois par jour et l'erlotinib à la dose de 150 mg une fois par jour. Le choix de l'ITK de l'EGFR est déterminé à l'établissement ou dans le pays en question. La durée médiane du traitement est de 16,2 mois dans le groupe de l'osimertinib et de 11,5 mois dans le groupe de l'ITK de l'EGFR standard. À noter que l'afatinib n'est pas un ITK de l'EGFR standard inclus dans le groupe comparateur de l'essai clinique FLAURA. Les auteurs de la publication précisent qu'au moment de la tenue de l'essai clinique, l'afatinib n'était pas d'usage répandu ni n'était offert sur la scène internationale à titre d'ITK de l'EGFR standard.

La poursuite du traitement au-delà de la progression de la maladie est autorisée pourvu que l'investigateur juge qu'il procure toujours un bénéfice clinique. Ainsi, 91 patients (67 %) du groupe de l'osimertinib et 145 patients (70 %) du groupe de l'ITK de l'EGFR standard poursuivent le traitement une fois que la maladie a progressé selon l'évaluation de l'investigateur en fonction des critères RECIST, et la durée médiane de la poursuite du traitement est de 8 semaines dans le groupe de l'osimertinib et de 7 semaines dans l'autre. Le CEEP est d'accord sur le fait que le traitement par l'osimertinib se poursuive jusqu'à une progression pertinente sur le plan clinique de l'avis de l'oncologue traitant.

Les patients du groupe de l'ITK de l'EGFR standard pouvaient passer à l'osimertinib en mode ouvert après confirmation de la progression objective de la maladie (par un comité d'examen central indépendant à l'insu) et après la confirmation étayée de l'apparition de la mutation de résistance T790 (T790M); ainsi, 48 patients du groupe de l'ITK de l'EGFR standard sont passés à l'osimertinib.

Principaux résultats quant à l'efficacité : amélioration de la SSP significative et d'importance clinique

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité sur lequel se penche le CEEP est la SSP évaluée par l'investigateur, premier critère d'évaluation. Une seule analyse de la SSP est prévue. Au moment de cette analyse, la SSP médiane est de 18,9 mois dans le groupe de l'osimertinib et de 10,2 mois dans le groupe de l'ITK de l'EGFR standard (rapport des risques instantanés de progression de la maladie ou de décès : 0,46; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,37 à 0,57; $P < 0,001$). Les résultats de l'analyse de sensibilité reposant sur l'examen central indépendant à l'insu et ceux de toutes les analyses par sous-groupes prévues correspondent à ceux de l'analyse primaire de la SSP. Le CEEP convient que l'osimertinib amène une amélioration statistiquement significative et d'importance clinique de la SSP évaluée par l'investigateur. Il convient également qu'un bénéfice de SSP d'une ampleur absolue de 8,7 mois dans le groupe de l'osimertinib est très important dans la population de patients ayant des métastases. L'analyse de la SSP dans le sous-groupe de patients ayant des métastases au SNC démontre un bénéfice semblable dans le groupe de l'osimertinib. Comme les résultats dans le sous-groupe de patients ayant des métastases stables au SNC, quoique de nature exploratoire, sont semblables à ceux dans la population entière de l'essai, le Comité conclut que l'osimertinib est bénéfique pour les patients ayant des métastases stables au SNC.

La SG est du nombre des principaux critères d'évaluation secondaires. Une analyse intermédiaire et une analyse finale à 60 % des données complètes sont prévues. À l'analyse intermédiaire, les données ne sont pas définitives (25 % de maturité; rapport des risques instantanés de 0,63 [IC à 95 % de 0,45 à 0,88] $P = 0,007$). Bien que les résultats au sujet de la SG ne soient pas définitifs et que le chassé-croisé puisse les modifier, le Comité souligne que les données disponibles sont prometteuses.

Résultats rapportés par les patients : amélioration minimale d'importance de la toux seulement

L'information sur les résultats rapportés par les patients provient du Quality of Life Questionnaire de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (QLQ-C30) proposé aux patients au début de l'étude puis toutes les six semaines et du Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer (QLQ-LC13) proposé aux patients au début de l'étude, puis toutes les semaines pendant six semaines et, par la suite, toutes les trois semaines. Des principaux symptômes (dyspnée, douleur thoracique, fatigue et perte d'appétit) seule la toux dans le groupe de l'osimertinib s'atténue dans une mesure importante en pratique clinique.

Il n'y a pas d'amélioration pertinente sur le plan clinique de l'état de santé global, de la capacité physique fonctionnelle, du fonctionnement professionnel, du fonctionnement émotionnel, de la cognition et du fonctionnement social selon le QLQ-C30. La période médiane allant de la répartition aléatoire à la première détérioration pertinente sur le plan clinique notée de l'un des principaux symptômes du cancer du poumon est du même ordre dans les deux groupes de traitement. Somme toute, le CEEP convient que l'osimertinib n'entraîne pas de détérioration de la qualité de vie (QDV) des patients et qu'il amène une atténuation de la toux correspondant à l'amélioration minimale d'importance clinique.

Innocuité : surveillance de l'allongement de l'intervalle QT

Pour ce qui est du profil d'innocuité de l'osimertinib, l'incidence des événements indésirables (EI) de grade 3 ou 4 et de grade plus élevé, des EI graves et des abandons de traitement pour cause d'EI est plus grande dans le groupe de l'ITK de l'EGFR standard que dans le groupe de l'osimertinib. Les EI mortels sont peu nombreux dans les deux groupes, mais plus nombreux dans le groupe de l'ITK de l'EGFR standard que dans l'autre. Des modifications de l'intervalle QT, dont un épisode grave d'allongement, sont observées chez 10 % des patients du groupe de l'osimertinib. Dans le groupe de l'osimertinib, les interruptions de dose et les réductions de dose pour cause d'EI sont attribuables pour la plupart à l'allongement de l'espace QT. Le Comité conclut que le profil de toxicité de l'osimertinib est maîtrisable par comparaison avec celui du géfitinib ou de l'erlotinib. Il préconise tout de même la prudence à l'administration de l'osimertinib, car l'allongement de l'espace QT est plus fréquent avec l'osimertinib qu'avec l'ITK de l'EGFR standard.

Besoin et fardeau de la maladie : options de traitement plus efficaces

Selon les estimations, l'on a dénombré 28 400 nouveaux cas de cancer du poumon et 20 800 décès des suites de ce cancer en 2016 au Canada; le taux de survie à ce cancer en cinq ans est de 18 %. La décision quant au traitement du CPNPC avancé ou métastatique est fonction de la présence ou de l'absence d'une mutation conductrice, et de sa nature le cas échéant, au moment du traitement de première intention. Deux mutations courantes, la délétion à l'exon 19 et L858R, comptent pour près de 90 % des mutations du gène codant pour l'EGFR. Le profilage moléculaire de l'adénocarcinome du poumon à la recherche de mutations de l'EGFR ou de translocations de la kinase du lymphome anaplasique est effectué couramment au moment du diagnostic du cancer du poumon. D'après les estimations actuelles, l'incidence des mutations de l'EGFR va de 10 % à 15 % chez les patients occidentaux, alors qu'elle grimpe à 30 % à 40 % chez les patients d'origine asiatique. Au Canada, il s'agit d'environ 2 000 patients chaque année estime le Comité.

Chez les patients porteurs d'une mutation de l'EGFR, la thérapie ciblée est le traitement d'emblée. Les médicaments oraux dirigés sur le domaine tyrosine kinase de l'EGFR suscitent un plus haut taux de réponse et améliorent la SSP et la QDV comparativement aux chimiothérapies standards; ils ont été incorporés aux algorithmes de traitement. Un essai clinique comparant l'ITK de l'EGFR de deuxième génération afatinib à l'ITK de l'EGFR de première génération géfitinib montre un taux de réponse globale et de SSP significativement plus haut avec le premier, quoique l'amélioration absolue de la SSP soit relativement légère. L'osimertinib est un ITK de l'EGFR de troisième génération qui se lie irréversiblement aux récepteurs du facteur de croissance épidermique (EGFR) porteurs de la mutation activatrice ou de la mutation T790M et qui exerce une activité accrue au SNC. Le Comité convient donc qu'il y a un besoin continu d'options de traitement plus efficaces et tolérables pour les patients porteurs d'une mutation activatrice de l'EGFR ou de la mutation T790M, surtout pour les patients ayant des métastases cérébrales.

Commentaires de cliniciens inscrits : option efficace dans le traitement de première intention

Les cliniciens inscrits précisent les traitements courants des patients à l'étude ici : erlotinib, géfitinib et afatinib; les modalités de remboursement de ces antinéoplasiques varient d'une province ou d'un territoire à un autre. Les cliniciens estiment que l'osimertinib est plus efficace que ces ITK de l'EGFR sur la foi de la SSP beaucoup plus

longue et de l'activité accrue au SNC, et parce que les premières données sur la survie semblent prometteuses. D'après les résultats de l'essai clinique, les cliniciens inscrits indiquent en outre que l'osimertinib entraîne moins d'effets secondaires que les ITK de l'EGFR standards, notamment l'éruption cutanée et la diarrhée.

Selon les cliniciens inscrits, l'osimertinib serait prescrit dans le traitement de première intention du CPNPC de stade IIIB ou IV avec mutations de l'EGFR (délétion à l'exon 19 ou mutation L858R à l'exon 21) chez les patients à l'indice fonctionnel ECOG de 0 à 2. Le médicament serait également prescrit aux patients ayant des métastases au SNC, car il franchit la barrière hématoencéphalique et il exerce une activité dans ces cas. La séquence des médicaments après la progression de la maladie pendant le traitement par l'osimertinib est inconnue. Un clinicien mentionne que la chimiothérapie à base de platine peut être utilisée dans ce cas. Enfin, les cliniciens ajoutent que l'utilisation d'emblée de l'osimertinib permettrait aux patients d'échapper aux biopsies afin de déterminer le statut mutationnel T790M et l'admissibilité à l'osimertinib en traitement de deuxième intention. Les cliniciens inscrits jugent que l'osimertinib constitue une avancée majeure dans le traitement du CPNPC avec mutation de l'EGFR.

Valeurs et attentes des patients

Valeurs des patients atteints d'un CPNPC : maîtrise des symptômes, sécurité du revenu et maîtrise de la maladie

Les commentaires transmis par LCC regroupent les observations de 91 patients atteints d'un cancer du poumon et de 72 aidants. Selon ces commentaires, les patients atteints d'un cancer du poumon ont moins de chance de survivre pendant cinq ans que les patients atteints d'un autre type de cancer. Le cancer du poumon est également plus mortel que le cancer du sein, le cancer de la prostate et le cancer colorectal réunis.

Il ressort également des commentaires de LCC que la symptomatologie du cancer du poumon est la plus lourde de tous les cancers. Les patients font état de fatigue, de perte d'appétit, d'essoufflement, de toux, de douleur, d'expectorations sanguinolentes; la perte d'appétit, la toux, la douleur et l'essoufflement sont les plus importants indicateurs prévisionnels de la QDV. Un sondage canadien mené auprès de patients atteints d'un cancer du poumon avancé révèle que, pour les deux tiers des patients, les symptômes entravent l'exécution des activités de la vie quotidienne et que le tiers des patients sont envahis fréquemment ou constamment par l'anxiété ou l'inquiétude. Les patients mentionnent également les difficultés financières, les répercussions sur leurs proches et la stigmatisation liée à la maladie tenant aux attitudes négatives à l'égard du tabagisme.

Les aidants se voient dans l'obligation d'expliquer ou de justifier le diagnostic de cancer du poumon et de parer à la stigmatisation liée à la maladie. Le stress généré par le diagnostic tardif du cancer du poumon, la majorité des cas étant diagnostiqués au stade IV, est également une préoccupation. À ce stade de la maladie, la tâche de l'aidant est immense et anxiogène. La perte de revenu alourdit le fardeau, en particulier chez les patients relativement jeunes, l'aidant devant s'absenter du travail ce qui occasionne une perte de deux revenus du ménage. Les symptômes et le déclin rapide des patients sont des sources de souffrance pour les aidants. La fatigue et la baisse de vitalité connexe sont les symptômes les plus courants de la maladie, les plus difficiles à maîtriser et ceux qui ont le plus grand impact sur la QDV des patients et des aidants.

Valeurs des patients au sujet du traitement : maîtrise des symptômes, efficacité contre les métastases cérébrales, effets secondaires du traitement maîtrisables

Dans leurs commentaires, les patients affirment qu'avec les traitements ciblés oraux, ils peuvent demeurer actifs et participer aux activités familiales. À l'heure actuelle, il n'y a pas d'options thérapeutiques ciblées orales pour les patients ayant des métastases cérébrales. Ces métastases viennent assombrir le pronostic. La chimiothérapie ou la radiothérapie est le traitement offert actuellement à ces patients. La radiothérapie stéréotaxique ou l'irradiation encéphalique totale qui comporte le risque de détérioration cognitive permanente sont considérées comme étant des options défavorables.

Les patients traités par l'osimertinib qualifient leur expérience de positive, le médicament ayant agi rapidement et efficacement; le traitement s'avère efficace contre les métastases cérébrales, entraîne des effets secondaires maîtrisables, permet aux patients de garder espoir et de reprendre leurs activités. Cinq patients traités en première intention par l'osimertinib rapportent que la taille de la tumeur a diminué, alors qu'un patient précise que la tumeur primitive a presque disparu. Huit patients traités par l'osimertinib en première intention avaient des métastases au cerveau avant le traitement. La moitié d'entre eux ont été traités par radiothérapie stéréotaxique ou irradiation encéphalique totale avant de commencer le traitement par l'osimertinib, tandis que l'autre moitié n'a reçu que l'osimertinib. Chez ces derniers, la taille des tumeurs a diminué, résultat important selon LCC, car le traitement par l'osimertinib permet d'éviter l'irradiation encéphalique totale associée à des effets secondaires cognitifs permanents.

Les effets secondaires de l'osimertinib les plus fréquemment rapportés sont la fatigue et l'appétit altéré. La fatigue est un symptôme difficile à maîtriser pour les patients. De nombreux patients font état de moins d'effets secondaires et du fait que la plupart des effets secondaires subis sont relativement maîtrisables.

La diminution de la taille de la tumeur est une grande source d'espoir pour les patients.

ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

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

Le GOE a évalué une analyse cout/efficacité et une analyse cout/utilité comparant l'osimertinib au géfitinib ou à l'afatinib dans le traitement du CPNPC localement avancé ou métastatique avec mutation de l'EGFR chez des patients non traités à ce stade de la maladie et admissibles au traitement de première intention par un ITK de l'EGFR.

Fondement du modèle économique : intrants cliniques et économiques

Les couts pris en compte sont les couts d'acquisition et d'administration des médicaments, l'intensité de dose, les couts du traitement de deuxième et de troisième intention, la durée du traitement dans toutes les séquences, les couts de surveillance de la maladie, les couts de la prise en charge des EI et les couts des EI et les couts des soins en fin de vie.

Les principales estimations de l'effet clinique prises en considération dans l'analyse sont la SSP dans le traitement de première intention et le traitement de deuxième intention, le délai de progression dans le traitement de première intention et le traitement de deuxième intention et les valeurs de désutilité rattachées aux EI.

Couts liés au médicament : cout d'acquisition élevé, dose fixe

L'osimertinib coute 294,68 \$ qu'il s'agisse du comprimé de 40 mg ou du comprimé de 80 mg. À la dose recommandée de 80 mg une fois par jour, le cout du traitement s'élève à 294,68 \$ par jour ou à 8 250,94 \$ par période de 28 jours.

L'afatinib coute 73,30 \$ le comprimé de 250 mg. À la dose recommandée de 250 mg une fois par jour, le cout du traitement s'élève à 73,30 \$ par jour ou à 2 052,40 \$ par période de 28 jours.

Le géfitinib coute 73,30 \$ le comprimé de 250 mg. À la dose recommandée de 250 mg une fois par jour, le cout du traitement s'élève à 73,30 \$ par jour ou à 2 052,40 \$ par période de 28 jours.

L'erlotinib coute 68 \$ le comprimé de 150 mg. À la dose recommandée de 150 mg une fois par jour, le cout du traitement s'élève à 68 \$ par jour ou à 1 904 \$ par période de 28 jours.

Estimation du rapport cout/efficacité : RCED variable selon la méthode d'extrapolation des données

Le CEEP délibère à propos de la rentabilité de l'osimertinib comparativement au géfitinib d'après l'évaluation économique soumise et les estimations provenant des analyses du GOE. Il juge raisonnable l'hypothèse voulant que le géfitinib et l'erlotinib soient d'efficacité semblable, car de multiples essais cliniques le démontrent pour ce qui est des ITK de première génération. Par ailleurs, il n'y a pas de données probantes concluantes soutenant une différence notable d'efficacité entre l'afatinib et le géfitinib ou l'erlotinib. En l'absence de comparaisons directes entre l'osimertinib et l'afatinib, le Comité convient qu'il est raisonnable d'utiliser les courbes de SSP du géfitinib ou de l'erlotinib tirées de l'essai clinique FLAURA pour modéliser les courbes de SSP avec l'afatinib.

Les rapports cout/efficacité différentiels (RCED) issus des deux comparaisons, soit l'osimertinib contre le géfitinib et l'osimertinib contre l'afatinib, sont élevés dans l'évaluation économique soumise et les analyses du GOE. La méthode d'extrapolation des courbes de SSP influe beaucoup sur les RCED. Le GOE a apporté diverses modifications à la méthode d'extrapolation. Dans plusieurs cas, la courbe d'ajustement optimal n'a pas été utilisée dans l'analyse de référence, et le GOE a opté pour la courbe paramétrée d'ajustement optimal. Dans d'autres cas, en l'absence de courbe d'ajustement optimal, le GOE a étudié l'incidence d'une autre courbe paramétrée sur le RCED. La méthode de la courbe paramétrée est celle qui a la plus grande incidence sur le RCED. Au réexamen de sa recommandation initiale, le CEEP se penche sur les commentaires du demandeur au sujet de l'utilisation d'une courbe Weibull dans une évaluation antérieure de l'osimertinib dans le traitement de deuxième intention, alors que le GOE utilise ici une courbe différente. Le GOE a précisé que les sources de données utilisées pour étayer l'évaluation antérieure dans le contexte du traitement de deuxième intention sont différentes de celle utilisée pour la présente évaluation. Ainsi, la courbe à l'ajustement optimal a été choisie eu égard à la source de données soumise pour la présente évaluation.

Le CEEP accepte cette justification et conclut qu'il n'y a pas lieu de procéder à un changement. La durée de traitement (en première comme en deuxième intention) et l'horizon temporel sont d'autres facteurs influant sur le RCED. À l'instar du groupe d'orientation clinique (GOC) du PPEA, le Comité convient qu'il est plus raisonnable d'utiliser la courbe du temps écoulé jusqu'à la cessation du traitement pour modéliser la durée du traitement, car les patients poursuivront probablement le traitement au-delà de la progression de la maladie. À noter que le choix de cette courbe a pour effet de réduire le RCED en faveur de l'osimertinib. Au réexamen de sa recommandation initiale, le Comité aborde les commentaires du demandeur voulant que le choix de l'horizon temporel de 10 ans soit conforme aux évaluations effectuées dans des indications semblables. Le GOE et le GOC, en accord avec ce commentaire, ont supprimé les modifications de l'horizon temporel. Toutefois, le CEEP estime que dans un horizon temporel de 10 ans, on établit des prévisions à long terme d'après le suivi relativement court de l'essai clinique FLAURA (15 mois pour l'osimertinib et 9,7 mois pour le groupe témoin). À l'instar du GOE, le Comité estime que l'extrapolation à long terme de données de survie couvrant un bref suivi comporte le risque de surestimer le bénéfice réel de l'osimertinib. Tous ces facteurs combinés, le RCED grimpe d'environ 50 000 \$ à 100 000 \$ pour les deux comparaisons présentées, portant le CEEP à conclure que l'osimertinib n'est pas rentable ni selon les estimations soumises ni selon les estimations issues des analyses du GOE. Au réexamen de la recommandation initiale, le Comité discute des commentaires du demandeur à propos des données supplémentaires sur la QDV de patients dont la maladie a progressé pendant une chimiothérapie ou un traitement par un ITK de l'EGFR. Comme ces données n'ont pas été communiquées au PPEA durant l'évaluation, il serait inapproprié, de l'avis du CEEP et du GOE, de se prononcer sur l'incidence possible de cette information sur le RCED.

FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : impact budgétaire considérablement sous-estimé

Le CEEP délibère au sujet de la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de financement de l'osimertinib. Le géfitinib et l'erlotinib étaient des comparateurs appropriés au moment de la tenue de l'essai clinique FLAURA. Maintenant, l'afatinib est un comparateur pertinent dans l'indication à l'étude ici; cependant, il n'y a pas d'essais cliniques comparant directement l'osimertinib à l'afatinib. Le GOC mentionne qu'il y a une légère différence d'efficacité entre les ITK de première génération et ceux de deuxième génération. Quoique les CTI comportent des limites, le PPEA dans son évaluation de l'afatinib en 2013 a examiné une CTI entre l'afatinib, le géfitinib et l'erlotinib, et en arrive à la même conclusion. De plus, un essai clinique randomisé de petite taille constate des différences légères, mais significatives, entre le géfitinib et l'afatinib. Le CEEP convient donc que l'hypothèse de l'efficacité semblable du géfitinib et de l'afatinib est raisonnable.

Pour les patients traités par un ITK de l'EGFR de première génération et dont la maladie n'a pas progressé ou les patients recevant une chimiothérapie chez qui l'on détecte une mutation activatrice ou une mutation de résistance, le besoin du traitement par l'osimertinib sera limité dans le temps. Le Comité estime que l'on devrait autoriser ces patients à passer à l'osimertinib. À l'instar du GOC, il préconise de poursuivre le traitement au-delà de la progression telle qu'elle est déterminée en fonction des critères RECIST à la discrétion de l'oncologue traitant. Il ajoute qu'aucune donnée probante ne permet de déterminer la séquence des antinéoplasiques après le traitement de première intention par l'osimertinib. Néanmoins, le GOC indique que les données probantes disponibles n'appuient pas l'utilisation des ITK de l'EGFR commercialisés actuellement après le traitement par l'osimertinib. Au réexamen de sa recommandation initiale, le Comité prend en considération les commentaires de cliniciens inscrits à propos de l'osimertinib dans le traitement de première intention de patients porteurs d'une mutation T790M de novo et de patients traités déjà par la chimiothérapie sur le motif de l'urgence de traiter. Les patients porteurs d'une mutation T790M de novo sont admissibles au traitement conformément à une décision antérieure au sujet de l'osimertinib (traitement de deuxième intention) alors que le CEEP a conclu que ces patients devraient être admissibles au remboursement au vu de l'absence d'options thérapeutiques efficaces dans cette population, de la non-faisabilité d'un essai clinique comparatif randomisé et de la plausibilité biologique de l'efficacité de l'osimertinib dans ces cas. Le Comité ajoute que les patients en attente des résultats du profilage moléculaire qui reçoivent un ou deux cycles de chimiothérapie lorsqu'il y a urgence de traiter devraient être admissibles tout de même au traitement par l'osimertinib.

Les membres du CEEP discutent abondamment de l'impact budgétaire potentiel de l'osimertinib. L'analyse d'impact budgétaire s'inscrit dans la perspective de l'Ontario et se fonde sur des données de facturation. L'utilisation de ces données ne rend pas compte fidèlement de l'impact budgétaire partout au pays, car les modalités de couverture des médicaments varient d'une province ou d'un territoire à un autre. De plus, l'estimation de la part de marché dans l'analyse de référence ne s'applique qu'en Ontario et les hypothèses relatives à l'adoption de l'osimertinib s'il est offert sont inexplicablement basses étant donné l'efficacité de l'osimertinib dans cette population comparativement aux autres ITK de l'EGFR. D'après ces éléments, le Comité juge que l'impact budgétaire est sous-estimé de beaucoup. En tenant compte de la part de marché dans la population canadienne et d'une estimation plus plausible

de l'adoption, ainsi que du cout élevé du médicament, l'impact budgétaire de l'osimertinib sera probablement considérable, et le traitement peu abordable. Au vu de l'impact budgétaire de l'osimertinib potentiellement substantiel, les provinces devraient prendre des dispositions pour le limiter.

Renseignements sur le médicament et la maladie

Médicament	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibiteur sélectif de la tyrosine kinase • Comprimés oraux de 40 mg et de 80 mg • Dose de 80 mg par jour par la voie orale
Cancer	<ul style="list-style-type: none"> • Cancer du poumon non à petites cellules avec mutation activatrice des récepteurs du facteur de croissance épidermique (EGFR) et mutation de résistance
Faits et chiffres sur la maladie	<ul style="list-style-type: none"> • Principale cause de décès par cancer • En 2016, 28 400 nouveaux cas et 20 800 décès des suites du cancer du poumon dans la population canadienne • 10 % à 15 % des patients porteurs d'une mutation de l'EGFR
Traitement de référence actuel	<ul style="list-style-type: none"> • Afatinib • Géfitinib • Erlotinib
Limite du traitement actuel	<ul style="list-style-type: none"> • Apparition d'une résistance aux inhibiteurs de la tyrosine kinase de l'EGFR • Toxicité de l'irradiation encéphalique totale

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

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

- Les D^{rs} Winson Cheung et Anil Abraham Joy qui n'étaient pas présents à la réunion.
- Le D^r Kelvin Chan qui a été exclu du vote en raison d'un conflit d'intérêts.
- Daryl Bell qui n'a pas voté en raison de sa fonction de patient substitut.

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, oncologue
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 finale, à l'exception des personnes suivantes :

- Les D^{rs} Henry Conter et Anil Abraham Joy qui ont été exclus du vote en raison d'un conflit d'intérêts.
- Daryl Bell qui n'a pas voté en raison de sa fonction de patient substitut.

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 de l'osimertinib (Tagrisso) dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules avancé ou métastatique, cinq membres sont en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu, et conformément aux *Lignes directrices sur les conflits d'intérêts du PPEA*, l'un d'eux a été exclu du vote.

Sources d'information consultées

Pour éclairer ses délibérations, le CEEP a à sa disposition le rapport d'orientation clinique et le rapport d'orientation économique du PPEA, qui comprennent le résumé des observations de groupes de défense des intérêts de 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. Il n'y a pas ici d'information qui ne devait pas être divulguée.

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 SUR LA MISE EN ŒUVRE DU GCP

Question du GCP	Recommandation du CEEP
<ul style="list-style-type: none"> Qu'en est-il de la comparaison entre l'osimertinib et l'afatinib? 	<ul style="list-style-type: none"> Aucun essai clinique ne compare directement l'osimertinib et l'afatinib. Le GOC indique qu'un essai clinique randomisé de petite taille démontre une différence légère, mais significative entre le géfitinib et l'afatinib. Malgré les limites que comportent les comparaisons de traitements indirectes, le PPEA dans son évaluation de l'afatinib en 2013 a examiné une comparaison de traitements indirecte entre l'afatinib, le géfitinib et l'erlotinib et en arrive à la même conclusion. L'hypothèse voulant que le géfitinib et l'afatinib soient d'efficacité semblable est donc raisonnable.
<ul style="list-style-type: none"> Quels patients porteurs d'une mutation de l'EGFR seraient admissibles au traitement par l'osimertinib? L'essai clinique a admis des patients ayant une délétion à l'exon 19 ou une mutation de substitution (L858R) à l'exon 21 du gène codant pour l'EGFR. 	<ul style="list-style-type: none"> Comme tous les patients de l'essai clinique FLAURA ont une délétion à l'exon 19 ou une mutation L858R, le traitement par l'osimertinib devrait être réservé au sous-groupe de patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique, porteur d'une mutation de l'EGFR (délétion à l'exon 19 ou L858R). Il s'agit de la majorité des patients ayant une mutation de l'EGFR.
<ul style="list-style-type: none"> Est-ce que les patients qui ont commencé la chimiothérapie, mais dont la maladie n'a pas progressé pourraient passer à l'osimertinib? Est-ce que les patients qui ont commencé un traitement par le géfitinib, l'erlotinib ou l'afatinib et dont la maladie n'a pas progressé pourraient passer à l'osimertinib? 	<ul style="list-style-type: none"> À la mise en œuvre d'une recommandation de financement de l'osimertinib, les administrations publiques pourraient se pencher sur la question du besoin de ce traitement limité dans le temps chez les patients en traitement de première intention par un médicament ciblé ou une chimiothérapie et dont la maladie n'a pas progressé. L'accès à ce traitement limité dans le temps devrait être accordé aux patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique dont les tumeurs sont porteuses d'une mutation de l'EGFR (délétion à l'exon 19 ou mutation L858R), qui seraient par ailleurs admissibles au traitement conformément aux critères énoncés dans la présente recommandation.
<ul style="list-style-type: none"> Est-ce que l'osimertinib pourrait être prescrit dans le traitement de deuxième intention aux patients ayant reçu une chimiothérapie en première intention commencée avant de connaître les résultats sur le statut mutationnel de l'EGFR et dont la maladie a progressé? 	<ul style="list-style-type: none"> L'osimertinib en traitement de deuxième intention est déjà offert aux patients dont la maladie a progressé après une chimiothérapie en première intention, pourvu qu'ils soient porteurs d'une mutation T790M. Rien de probant ne soutient l'utilisation de l'osimertinib dans le traitement de deuxième intention chez tous les patients ayant une mutation de l'EGFR.
<ul style="list-style-type: none"> Quelle est la durée de traitement moyenne? 	<ul style="list-style-type: none"> La durée de traitement médiane est de 16,2 mois dans le groupe de l'osimertinib et de 11,5 mois dans le groupe de l'ITK de l'EGFR standard. L'essai clinique FLAURA a autorisé la poursuite du traitement au-delà de la progression de la maladie, et la durée de traitement médiane après la progression de la maladie est de 8 semaines dans le groupe de l'osimertinib et de 7 semaines dans le groupe de l'ITK de l'EGFR standard. Le traitement par l'osimertinib devrait se poursuivre jusqu'à une progression importante sur le plan clinique de l'avis de l'oncologue traitant.

CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux; GCP = Groupe consultatif provincial.