

Recommandation en vue du remboursement

Osimertinib (Tagrisso)

Indication : En combinaison avec le pémétréxed et une chimiothérapie à base de sels de platine dans le traitement de première intention du cancer du poumon non à petites cellules localement avancé (ne se prêtant pas à un traitement curatif) ou métastatique présentant une délétion dans l'exon 19 ou d'une mutation de substitution dans l'exon 21 (L858R) du gène du récepteur du facteur de croissance épidermique (gène *EGFR*).

Promoteur : AstraZeneca Canada

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.

Résumé

Que recommande l'Agence des médicaments du Canada concernant le remboursement de Tagrisso?

L'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC) recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Tagrisso en combinaison avec le pémétréxed et une chimiothérapie à base de sels de platine 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 présentant une délétion dans l'exon 19 (Ex19del) ou la substitution L858R dans l'exon 21 du gène du récepteur du facteur de croissance épidermique (gène *EGFR*), sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Tagrisso en combinaison avec la chimiothérapie ne doit être remboursé que chez les adultes (≥ 18 ans) atteints de CPNPC non épidermoïde dont les tumeurs se sont propagées à d'autres parties du corps, sont revenues après un traitement ou ne peuvent être retirées par chirurgie ou par radiothérapie, et présentent les mutations Ex19del ou L858R dans le gène *EGFR*. Les personnes admissibles sont en assez bonne santé. Tagrisso ne doit pas être remboursé chez les personnes ayant des antécédents de difficultés respiratoires causées par une cicatrisation ou une inflammation du tissu pulmonaire, ayant des antécédents de cardiopathie, soit un délai de recharge prolongé entre les battements ou un pouls trop rapide, trop lent ou irrégulier, ou qui ont déjà reçu un traitement à action générale contre le CPNPC (sauf les traitements administrés au moins six mois avant la récurrence comme première étape pour réduire la taille de la tumeur avant le traitement principal ou comme traitement supplémentaire après le traitement principal afin de réduire le risque de récurrence).

Quelles sont les conditions de remboursement?

Tagrisso ne doit être remboursé que s'il est prescrit en combinaison avec le pémétréxed et une chimiothérapie à base de sels de platine (cisplatine ou carboplatine) par une personne clinicienne possédant une expertise du traitement du CPNPC, et si son coût est réduit. Le remboursement doit cesser si le cancer grossit ou se propage, ou si le traitement entraîne des effets toxiques inacceptables pour la personne.

Pourquoi formulons-nous cette recommandation?

- Les données probantes issues d'un essai clinique montrent que Tagrisso en combinaison avec une chimiothérapie a été préféré à Tagrisso seul

Résumé

pour ce qui est de retarder l'évolution de la maladie et de prolonger la survie chez les adultes atteints d'un CPNPC non épidermoïde localement avancé, métastatique ou récidivant dont la tumeur présente les mutations Ex19del ou L858R, soit seules ou en combinaison avec d'autres mutations du gène *EGFR*. Par conséquent, Tagrisso combiné à une chimiothérapie répond à certains besoins importants des patients.

- À la lumière de notre évaluation des données d'économie de la santé, Tagrisso ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Une réduction du prix est donc requise.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Tagrisso devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics environ 7 100 000 \$ sur les trois prochaines années. Cependant, nous remarquons que les estimations du remboursement par les régimes d'assurances médicaments publics sont incertaines. Une analyse de cas évaluant l'impact d'un remboursement à 100 % par les régimes d'assurances médicaments a révélé un impact budgétaire sur trois ans d'environ 9 000 000 \$.

Autres renseignements

Qu'est-ce que le CPNPC présentant des mutations du gène *EGFR*?

Le cancer du poumon est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué, et la principale cause de décès par cancer au Canada. Environ 88 % des cancers du poumon au Canada sont des CPNPC, desquels environ 15 % sont porteurs de mutations du gène *EGFR*. Une caractéristique courante du CPNPC avec mutations du gène *EGFR* est la propagation du cancer au cerveau ou à la moelle spinale, qui est associée à une diminution de la qualité de vie et à un pronostic sombre.

Besoins non comblés en contexte de CPNPC présentant des mutations du gène *EGFR*

Pour les patients atteints d'un CPNPC présentant des mutations du gène *EGFR*, les options de traitements pouvant prolonger la survie efficacement, prévenir l'évolution de la maladie (propagation des tumeurs au cerveau ou à la moelle spinale en particulier) et maintenir la qualité de vie sont limitées.

Résumé

Combien coute Tagrisso?

Le traitement par Tagrisso en combinaison avec le pémétréxed et une chimiothérapie à base de sels de platine devrait couter environ 10 704 \$ par cycle de 21 jours par patient durant la phase d'induction, puis 10 114 \$ durant la phase d'entretien.

Recommandation

Le Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (CEEP) recommande le remboursement de l'osimertinib en combinaison avec le pémétréxed et une chimiothérapie à base de sels de platine dans le traitement de première intention du CPNPC localement avancé (ne se prêtant pas à un traitement curatif) ou métastatique présentant une délétion dans l'exon 19 ou la substitution L858R dans l'exon 21 du gène *EGFR* seulement si les conditions énumérées au [tableau 1](#) sont respectées.

Justification

Un essai clinique randomisé de phase III en mode ouvert toujours en cours (FLAURA2) montre que l'osimertinib combiné à une chimiothérapie procure un bénéfice clinique supplémentaire lié à la survie sans progression (SSP) comparativement à l'osimertinib en monothérapie chez l'adulte atteint d'un CPNPC non épidermoïde localement avancé, métastatique ou récidivant dont les tumeurs présentent les mutations Ex19del ou L858R, soit seules ou en combinaison avec d'autres mutations du gène *EGFR*. La SSP médiane, selon l'évaluation du chercheur, est de 25,5 mois (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 24,7 mois à non calculable) dans le groupe recevant l'osimertinib combiné à une chimiothérapie par rapport à 16,7 mois (IC à 95 % de 14,1 à 21,3 mois) dans le groupe recevant l'osimertinib en monothérapie, avec un rapport des risques instantanés (RRI) de 0,62 (IC à 95 % de 0,49 à 0,79) à la date de fin de la collecte des données du 3 avril 2023. La différence entre les groupes de la probabilité de survie sans progression à 12 et à 24 mois est de 14,2 % (IC à 95 % de ■■■■ à ■■■■) et de 16,4 % (IC à 95 % de ■■■■ à ■■■■), respectivement, à l'avantage de l'osimertinib combiné à une chimiothérapie. De plus, l'osimertinib combiné à une chimiothérapie pourrait offrir un bénéfice sur le plan de la survie globale (SG) comparativement à l'osimertinib en monothérapie, bien que ces données probantes sont incertaines puisque les données sont imprécises (c.-à-d. IC larges qui indiquent la possibilité d'un bénéfice ou de l'absence de bénéfice significatif) et que les données sur la SG ne sont complètes qu'à 40,6 %. Pour l'analyse de la SG mise à jour (date de fin de la collecte des données le 8 janvier 2024), la SG médiane est de 36,7 mois dans le groupe de l'osimertinib en monothérapie et n'est pas atteinte dans le groupe de l'osimertinib combiné à une chimiothérapie, avec un RRI de 0,75 (IC à 95 % de 0,57 à 0,97). La différence entre les groupes de la probabilité de survie à 24 et à 36 mois est de 7,6 % (IC à 95 % de ■■■■ à ■■■■) et de 13,5 % (IC à 95 % de ■■■■ à ■■■■), respectivement, à l'avantage de l'osimertinib combiné à une chimiothérapie.

Les patients soulèvent le besoin de disposer de traitements qui améliorent la SG et la SSP, qui ont peu d'effets secondaires, qui améliorent la qualité de vie et qui sont faciles d'accès (les patients accordent de l'importance à l'aspect pratique des médicaments oraux). Le CEEP conclut que l'osimertinib combiné à une chimiothérapie répond probablement à leur besoin de prolonger la SSP et pourrait améliorer la SG.

Si l'on se fie au prix indiqué par le promoteur pour l'osimertinib et aux prix courants accessibles au public pour les autres médicaments, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) de l'osimertinib en combinaison avec une chimiothérapie est de 235 123 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ)

comparativement à l'osimertinib en monothérapie. Ainsi, l'osimertinib en combinaison avec la chimiothérapie n'est pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée chez les patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique. Une réduction de prix est nécessaire pour que le médicament à l'étude soit considéré comme rentable au seuil établi.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Amorce du traitement		
<p>1. Le traitement par l'osimertinib et la chimiothérapie n'est remboursé que chez l'adulte (≥ 18 ans) répondant à tous les critères suivants :</p> <p>1.1. CPNPC non épidermoïde localement avancé, métastatique ou récidivant ne se prêtant pas à la radiothérapie ou à une intervention chirurgicale à visée curative;</p> <p>1.2. tumeur présentant les mutations Ex19del ou L858R du gène <i>EGFR</i>, soit seules ou en combinaison avec d'autres mutations du gène <i>EGFR</i>;</p> <p>1.3. indice fonctionnel ECOG de 0 à 1.</p>	<p>L'essai FLAURA2 montre un bénéfice clinique chez les adultes atteints d'un CPNPC localement avancé (stade clinique IIIB, IIIC) ou métastatique (stade clinique IVA ou IVB) nouvellement diagnostiqué ou d'un CPNPC récidivant (conformément à la version 8 de l'<i>International Association for the Study of Lung Cancer Staging Manual in Thoracic Oncology</i>) ne se prêtant pas à la radiothérapie ou à une intervention chirurgicale à visée curative. Les tumeurs des patients présentent les mutations Ex19del ou L858R, soit seules ou en combinaison avec d'autres mutations du gène <i>EGFR</i>, notamment T790M. Les patients admis à l'essai FLAURA2 ont un indice fonctionnel de 0 ou 1 selon l'échelle de l'OMS.</p>	<p>Dans l'essai FLAURA2, d'après les effets toxiques observés chez les patients traités par l'osimertinib en combinaison avec la chimiothérapie, il n'est pas approprié d'administrer ce traitement aux patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 2 ou plus.</p>
<p>2. Le traitement par l'osimertinib et la chimiothérapie n'est pas remboursé en présence de l'une ou l'autre des conditions suivantes :</p> <p>2.1. antécédents de MPI;</p> <p>2.2. prolongation de l'intervalle QT ou arythmie cardiaque active;</p> <p>2.3. traitement à action générale antérieur contre le CPNPC avancé, à l'exception des traitements adjuvants ou néoadjuvants reçus au moins 6 mois avant la récurrence.</p>	<p>Les patients ayant des antécédents de MPI, présentant une prolongation de l'intervalle QT ou toute anomalie du rythme cardiaque d'importance clinique, ou ayant reçu un traitement antérieur par un anticancéreux à action générale contre le CPNPC avancé ne se prêtant pas à la radiothérapie ou à une intervention chirurgicale à visée curative sont exclus de l'essai FLAURA2. Les traitements adjuvants ou néoadjuvants antérieurs, ou la radiothérapie ou la chimioradiothérapie définitive, sont permis si le traitement a pris fin au moins 12 mois avant la récurrence.</p>	<p>Le CEEP est d'avis qu'il est raisonnable que les patients soient admissibles à l'osimertinib combiné à une chimiothérapie s'ils ont terminé un traitement adjuvant ou néoadjuvant au moins 6 mois avant la récurrence afin de se conformer à l'algorithme de financement provisoire de l'ACMTS 2023 pour le CPNPC avancé ou métastatique présentant des mutations activatrices du gène <i>EGFR</i>.</p>
Arrêt du traitement		
<p>3. Le traitement par l'osimertinib et la chimiothérapie cesse en cas</p>	<p>Dans l'essai FLAURA2, le traitement par l'osimertinib et la chimiothérapie était arrêté en cas d'évolution de la maladie, d'atteinte</p>	<p>Dans l'essai FLAURA2, les patients peuvent poursuivre le traitement à l'étude malgré l'évolution de la maladie établie</p>

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
de progression de la maladie ou d'effets toxiques inacceptables.	d'effets toxiques inacceptables ou lorsqu'un critère d'arrêt du traitement était respecté, selon la première de ces éventualités. Les critères d'arrêt du traitement à l'étude incluent l'évolution de la maladie selon les critères RECIST v.1. si le patient ne tire plus de bénéfice clinique du traitement d'après le jugement du chercheur, la décision du patient ou la décision du chercheur.	d'après les critères RECIST v1.1 s'ils en tirent un bénéfice clinique d'après le jugement du chercheur. Le CEEP convient que le traitement par l'osimertinib et la chimiothérapie doit être poursuivi jusqu'à la survenue d'une évolution d'importance clinique, d'après le jugement du clinicien traitant.
Prescription		
4. Le traitement par l'osimertinib et la chimiothérapie est prescrit par des cliniciens possédant une expertise du traitement du CPNPC.	Cette condition vise à veiller à ce que le traitement n'est prescrit qu'aux personnes chez qui il est approprié et que les effets indésirables sont maîtrisés de façon optimale et rapide.	—
5. L'osimertinib n'est remboursé que s'il est prescrit en combinaison avec le pémétréxed et une chimiothérapie à base de sels de platine (cisplatine ou carboplatine).	L'essai FLAURA2 fournit des données probantes sur l'osimertinib en combinaison avec le pémétréxed et le cisplatine ou le carboplatine pendant 4 cycles suivi de l'osimertinib et du pémétréxed en traitement d'entretien toutes les 3 semaines. Le CEEP n'a pas examiné de données probantes appuyant l'efficacité et l'innocuité de l'osimertinib lorsqu'il est utilisé en combinaison avec d'autres anticancéreux.	L'osimertinib peut être poursuivi en monothérapie lorsque la maladie répond au traitement, même si la chimiothérapie est arrêtée en raison d'effets secondaires ou d'effets toxiques.
Prix		
6. Le prix est réduit.	Le RCED du traitement par l'osimertinib et la chimiothérapie est de 235 123 \$ l'AVAQ gagnée comparativement à l'osimertinib en monothérapie. L'osimertinib combiné à une chimiothérapie est associé à un gain de 0,25 AVAQ comparativement à l'osimertinib en monothérapie et à des coûts différentiels de 57 897 \$. Les résultats sont déterminés par le coût de l'osimertinib et de la chimiothérapie. Les réductions de prix requises pour que le traitement soit rentable au seuil de disposition à payer sont présentées aux tableaux 7, 13 et 14 du rapport pharmacoeconomique (voir la version anglaise).	En plus de notre approche habituelle, d'autres approches de calcul de réduction du prix ont été considérées : une réduction du prix de tous les médicaments, y compris de la chimiothérapie; et une réduction du prix de l'osimertinib combiné à la chimiothérapie, mais pas de l'osimertinib en monothérapie. Pour offrir une valeur optimale au système de soins de santé, une réduction du prix de tous les médicaments du schéma thérapeutique (y compris de la chimiothérapie) pourrait être nécessaire. Aucune estimation de réduction du prix n'est présentée dans ce tableau en raison de la nature unique de cette demande et de l'incertitude entourant la méthode la plus appropriée à utiliser. D'autres détails sont présentés plus bas.

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux; CPNPC = cancer du poumon non à petites cellules; ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group*; EGFR = récepteur du facteur de croissance épidermique; MPI = maladie pulmonaire interstitielle; RCED = rapport coût/efficacité différentiel; RECIST = critères d'évaluation de la réponse au traitement des tumeurs solides

Points de discussion

- Le CEEP remarque que la prévention des métastases au système nerveux central (SNC) et la maîtrise de la maladie touchant le SNC sont des objectifs du traitement importants pour les patients atteints d'un CPNPC et reconnaît les besoins particuliers des patients présentant des métastases au SNC en raison de la morbidité associée. Les patients présentant des métastases au cerveau stables ou asymptomatiques pour lesquelles un traitement définitif immédiat n'était pas indiqué pouvaient s'inscrire à l'essai FLAURA2. Selon les analyses par sous-groupes prédéterminés, l'osimertinib combiné à une chimiothérapie pourrait offrir un plus grand avantage aux patients présentant des métastases au SNC au départ comparativement aux patients sans métastases au SNC au départ, bien qu'on relève une incertitude associée à la méthodologie de l'essai et à l'analyse de ces sous-groupes (c.-à-d. non inclus dans le calcul de la taille de l'échantillon et pas un facteur de stratification pour la répartition aléatoire, aucun test officiel disponible pour l'interaction entre les sous-groupes). Le CEEP conclut que l'osimertinib en combinaison avec une chimiothérapie est bénéfique pour les patients ayant des métastases au SNC stables.
- Les patients expriment le besoin d'avoir des traitements dont les effets secondaires sont limités ou maîtrisables. La combinaison de l'osimertinib et de la chimiothérapie en première intention entraîne probablement une augmentation des événements indésirables (EI) comparativement à l'osimertinib en monothérapie. Dans l'essai FLAURA2, on observe un pourcentage plus élevé d'EI de grade 3 ou supérieur, d'EI graves, d'arrêts du traitement à l'étude et de décès signalés comme étant un EI chez les patients traités par l'osimertinib combiné à la chimiothérapie que chez les patients traités par l'osimertinib en monothérapie. Les cliniciens devront tenir compte des effets toxiques de l'osimertinib combiné à la chimiothérapie au moment de choisir les patients les plus aptes à recevoir le traitement. Les patients admissibles doivent être informés des risques associés, et les effets secondaires de ce traitement devront être pris en charge par un clinicien ayant une expertise dans le traitement du CPNPC.
- L'amélioration de la qualité de vie liée à la santé (QVLS) a été soulignée à la fois par les patients et les cliniciens comme étant un objectif critique du traitement du CPNPC avancé. La QVLS a été évaluée dans l'essai FLAURA2 en utilisant la variation du score initial au questionnaire LC13 sur la qualité de vie liée au cancer de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (QLQ-LC13 de l'EORTC) (p. ex. sous-échelle des symptômes de toux, sous-échelle de la douleur à la poitrine et sous-échelle des symptômes de dyspnée) et au questionnaire QLQ-C30 de l'EORTC (p. ex. QV liée à l'état de santé global). Les différences au sein des groupes indiquent des améliorations à la fois dans les groupes de l'osimertinib combiné à la chimiothérapie et de l'osimertinib en monothérapie. Selon les données probantes, le traitement par l'osimertinib combiné à la chimiothérapie ou par l'osimertinib en monothérapie n'a pas d'effet délétère sur la QVLS des patients. En ce qui concerne les différences entre les groupes, seules les estimations ponctuelles de la différence aux scores de la sous-échelle des symptômes de dyspnée du QLQ-LC13 de l'EORTC et de la QV liée à l'état de santé global du QLQ-C30 de l'EORTC à la semaine 52 et en moyenne parmi toutes les visites montrent une amélioration non nulle à l'avantage du groupe recevant l'osimertinib

en monothérapie. Les données probantes comparatives sur la QVLS sont incertaines en raison du risque de biais associé aux données manquantes et aux résultats imprécis.

- En utilisant notre approche habituelle pour la réduction de prix, il n'y a pas de prix auquel l'osimertinib combiné à la chimiothérapie obtient un RCED d'au plus 50 000 \$ l'AVAQ gagnée comparativement à l'osimertinib en monothérapie. Cela s'explique principalement par le coût additionnel de la chimiothérapie et les variations à l'état de santé dans le modèle pharmacoéconomique. Dans une analyse de cas effectuée, une réduction du prix a été appliquée à tous les médicaments, y compris à la chimiothérapie. Selon cette analyse, une réduction de 91 % du prix de l'osimertinib et de la chimiothérapie serait nécessaire pour parvenir à un RCED de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée. Dans une seconde analyse de cas effectuée, l'osimertinib combiné à la chimiothérapie était traité de la même façon qu'un tout nouveau schéma thérapeutique, ce qui veut dire que la réduction du prix n'a été appliquée que d'un côté de la comparaison (c.-à-d. que l'osimertinib en monothérapie n'a pas été touché par la réduction de prix). Dans cette seconde analyse, une réduction de 14 % du prix de l'osimertinib est nécessaire pour obtenir un RCED inférieur à 50 000 \$ l'AVAQ gagnée. Tous les médicaments inclus dans l'analyse économique ont actuellement des prix négociés. Les prix négociés peuvent exercer une influence considérable sur la réduction du prix nécessaire pour atteindre une rentabilité, ce que nos analyses ne reflètent pas. Les réductions de prix estimées dans ces analyses représentent les réductions requises pour que l'osimertinib combiné à une chimiothérapie soit rentable comparativement à l'osimertinib en monothérapie, et non pas à l'osimertinib dans tous les contextes thérapeutiques.

Pour connaître le contenu des sections Contexte, Sources d'information utilisées par le Comité, Points de vue des parties prenantes, Données probantes cliniques et Données probantes économiques, veuillez consulter la recommandation anglaise.

Comité d'experts en examen du PPEA

Membres du Comité

Les D^s Maureen Trudeau (présidente), Phillip Blanchette, Kelvin Chan, Matthew Cheung, Michael Crump, Jennifer Fishman, Yoo-Joung Ko, Christian Kollmannsberger, Catherine Moltzan, Anca Prica, Adam Raymakers, Patricia Tang, Marianne Taylor et W. Dominika Wranik, MM. Daryl Bell et Terry Hawrysh, et M^{me} Amy Peasgood.

Date de la réunion : Le 14 août 2024

Absences : Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts : Aucun.



Canada's Drug Agency
L'Agence des médicaments du Canada
Drugs, Health Technologies and Systems. Médicaments, technologies de la santé et systèmes.

ISSN : 2563-6596

L'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC) est une organisation pancanadienne de la santé. Créés et financés par les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, nous sommes chargés d'améliorer la coordination, l'harmonisation et la valeur publique au sein du paysage des médicaments et des technologies de la santé au pays. Nous fournissons aux dirigeants des systèmes de santé des données probantes et des conseils indépendants pour les aider à prendre des décisions éclairées sur les médicaments, les technologies de la santé et les systèmes de santé, et nous collaborons avec des partenaires nationaux et internationaux afin de renforcer notre influence collective.

Avis de non-responsabilité : Bien que CDA-AMC ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu au moment de la publication, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'utilisation de ces renseignements est soumise au présent avis et aux modalités d'utilisation disponibles au cda-amc.ca/fr.

L'information que renferme le présent document est rendue accessible à titre informatif et éducatif seulement, et ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge chez un patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel dans un contexte de prise de décisions. Vous acceptez l'entière responsabilité de l'utilisation des renseignements et vous vous y fiez à vos propres risques.

CDA-AMC n'appuie ou ne promeut aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de CDA-AMC. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (en activité sous le nom de CDA-AMC) et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au document.

Toute question ou demande d'information sur ce rapport peut être adressée à demandes@cda-amc.ca.