

TECENTRIQ^{MC}

Carcinome hépatocellulaire

Avis transmis au ministre en novembre 2020

Marque de commerce : Tecentriq

Dénomination commune : Atézolizumab

Fabricant : Roche

Forme : Solution pour perfusion intraveineuse

Teneur : 60 mg/ml (20 ml)

Inscription avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'ajouter une indication reconnue à Tecentriq^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) non résécable ou métastatique, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique.

Indication reconnue

- ◆ en association avec le bevacizumab, pour le traitement de première intention du carcinome hépatocellulaire non résécable ou métastatique, chez les personnes :
 - dont la fonction hépatique est préservée, correspondant au stade Child-Pugh A;
 - et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie confirmée par imagerie.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Évaluation

L'appréciation de la valeur thérapeutique a été effectuée par les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI), en collaboration avec les membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), composé d'hématologues et oncologues médicaux, de radio-oncologues, de chirurgiens et de pharmaciens spécialisés en oncologie. En ce qui a trait aux autres aspects prévus par la loi, les membres du CEPO ont été consultés à propos des hypothèses cliniques intégrées à l'analyse pharmacoéconomique, ainsi qu'au sujet des aspects éthiques et sociétaux, en vue d'une recommandation par le CSEMI.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'atézolizumab est un anticorps monoclonal qui cible le PD-L1 (ligand du récepteur de mort cellulaire programmé 1) exprimé à la surface des cellules tumorales et des cellules présentatrices d'antigènes. Cet anticorps inhibe l'interaction entre le PD-L1 et les récepteurs PD-1 (récepteur de mort programmé 1), tous deux exprimés à la surface des lymphocytes T infiltrant la tumeur. En inhibant cette liaison, l'atézolizumab permet l'activation des lymphocytes T cytotoxiques spécifiques à la tumeur dans le microenvironnement tumoral et réactive l'immunité antitumorale. Le bevacizumab, anticorps monoclonal humanisé recombinant, inhibe la liaison du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) à ses récepteurs, à la surface des cellules endothéliales. La neutralisation de l'activité biologique du VEGF réduit la vascularisation des tumeurs, ce qui inhibe la croissance tumorale.

L'atézolizumab est indiqué « en association avec le bevacizumab pour le traitement de première intention du carcinome hépatocellulaire (CHC) non résécable ou métastatique chez les adultes qui ont besoin d'un traitement systémique. » Cette association s'administre par voie intraveineuse (IV). Il s'agit de la première évaluation de Tecentriq^{MC} par l'INESSS pour cette indication, évaluation ayant commencé avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le CHC est une tumeur maligne des cellules du parenchyme hépatique et il représente plus de 90 % des cancers du foie (Llovet 2016). Plus de 80 % des CHC sont associés à une cirrhose hépatique dont l'étiologie est le plus souvent liée à une hépatite B, une hépatite C, une stéatose hépatique ou à l'abus d'alcool (Llovet). En Amérique du Nord, l'hépatite C et la stéatose hépatique métabolique sont les étiologies les plus fréquentes. La Société canadienne du cancer estime qu'en 2019, 810 nouveaux cas de cancer du foie ont été diagnostiqués au Québec et que 325 personnes sont décédées des suites de cette maladie. Le CHC est un cancer agressif qui ne provoque généralement des symptômes qu'à un stade avancé de la maladie. Par conséquent, la plupart des cas sont diagnostiqués tardivement et présentent un mauvais pronostic (Block 2010). Le taux de survie à cinq ans n'est que de 19 % (Comité consultatif de la Société canadienne du cancer 2019). Le pronostic du CHC dépend non seulement du stade de la maladie, mais aussi du statut fonctionnel hépatique et de l'état général du patient. Ainsi, plusieurs systèmes de classification du CHC ont été développés. De ceux-ci, le *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) est l'un des plus utilisés. Quant au Child-Pugh, il nous informe sur la sévérité de la cirrhose.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Le CHC de stade avancé non résécable ou métastatique est incurable. Son traitement vise à prolonger la vie tout en préservant une bonne qualité de vie. À ce stade de la maladie, lorsque les patients ne peuvent bénéficier d'une thérapie locorégionale palliative (embolisation, chimioembolisation ou radioembolisation), une thérapie systémique, par le sorafenib (Nexavar^{MC}) ou le lenvatinib (Lenvima^{MC}), est actuellement le traitement de référence en première intention. L'association atézolizumab/bevacizumab vise à remplacer les traitements actuellement disponibles. Les patients dont la fonction hépatique n'est pas préservée ou ayant un mauvais statut de performance reçoivent les meilleurs soins de soutien.

Besoin de santé

Le pronostic des patients atteints d'un CHC non résécable est sombre. À ce stade de la maladie, les options thérapeutiques sont limitées. Un besoin de santé est présent afin d'avoir des traitements mieux tolérés, qui prolongent la survie et préservent la qualité de vie des patients. L'accès à des traitements ayant des mécanismes d'action différents et pouvant s'administrer par voie orale est souhaitable.

Analyse des données

Parmi les données analysées, l'étude IMbrave150 (Finn 2020) a été retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Une comparaison indirecte ajustée par appariement (non publiée) a également été analysée.

L'étude IMbrave150 est un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à devis ouvert. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association atézolizumab/bevacizumab à celles du sorafenib chez les patients atteints d'un CHC non résécable ou métastatique. Les 501 adultes inclus devaient notamment avoir une fonction hépatique non altérée (stade *Child-Pugh A*) ainsi qu'un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1. Les sujets qui avaient une maladie auto-immune, des varices œsophagiennes ou gastriques à risque de saignement significatif ou ayant saigné dans les six derniers mois étaient exclus.

La répartition aléatoire a été effectuée selon un ratio 2:1 et stratifiée selon la région géographique (Asie ou autres régions), le statut de performance selon l'ECOG (0 ou 1), le taux d'alpha-fœtoprotéines (AFP; < 400 ou ≥ 400 ng/ml) et la présence ou non d'une invasion macrovasculaire ou d'une dissémination extrahépatique. L'atézolizumab, à la dose de 1 200 mg, et le bevacizumab, à celle de 15 mg/kg, étaient administrés par voie IV au jour 1 de chaque cycle de 21 jours. Le sorafenib était administré par voie orale à une dose biquotidienne de 400 mg. Les traitements étaient poursuivis jusqu'à la perte du bénéfice clinique ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, seule la dose de sorafenib pouvait être réduite. Le *crossover* était permis lors de la progression.

Les paramètres d'évaluation principaux sont la survie globale et la survie sans progression évaluée par un comité indépendant. Une analyse est prévue pour la survie sans progression alors que deux analyses intermédiaires et une analyse finale sont prévues pour la survie globale. Pour l'analyse finale, les seuils de signification bilatérale concernant la survie globale et la survie sans progression ont respectivement été établis à 0,048 et 0,002. Pour tenir compte de la multiplicité des analyses et contrôler l'inflation du risque d'erreur de type I (alpha), une analyse hiérarchisée était prévue pour les paramètres d'évaluation secondaires clés si la survie sans progression était statistiquement significative, soit la réponse tumorale

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

objective selon les critères RECIST v1.1, puis selon les critères RECIST modifiés (mRECIST). À la fermeture de la base de données du 29 août 2019, les principaux résultats de la première analyse intermédiaire de la survie globale et de l'analyse finale de la survie sans progression, obtenus sur la population en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux paramètres d'efficacité de l'étude IMbrave150 (Finn 2020)

Paramètres d'efficacité après un suivi médian de 8,6 mois	Atézolizumab/ bevacizumab (n = 336)	Sorafenib (n = 165)	RRI (IC95 %) valeur p
Survie médiane globale	Non atteinte	13,2 mois	0,58 (0,42 à 0,79) p = 0,0006 ^a
Survie médiane sans progression ^{b,c}	6,8 mois	4,3 mois	0,59 (0,47 à 0,76) p < 0,0001 ^d
Réponse tumorale objective selon les critères RECIST v1.1 ^{b,c,e}	27,3 %	11,9 %	p < 0,0001 ^d
Réponse tumorale objective selon les critères mRECIST ^{b,e,f}	33,2 %	13,3 %	p < 0,0001 ^d

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; RRI : Rapport des risques instantanés (hazard ratio).

a Le résultat obtenu est statistiquement significatif selon un seuil de signification bilatérale prédéfini de 0,0033.

b Évalués par un comité indépendant.

c Selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) version 1.1 (Eisenhauer 2009).

d Le résultat obtenu est statistiquement significatif selon un seuil de signification bilatérale prédéfini de 0,002.

e Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle.

f Selon les critères d'évaluation modified *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (mRECIST) (Lencicio 2010).

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est jugée de bonne qualité méthodologique et d'un bon niveau de preuve. Elle inclut un nombre important de sujets. Il y a peu de pertes au suivi. Les déviations majeures au protocole sont nombreuses, mais ne semblent pas favoriser un groupe au détriment de l'autre. La répartition aléatoire a été stratifiée selon des éléments jugés pertinents.
- Le devis ouvert constitue une faiblesse, puisqu'en l'absence d'une évaluation à l'aveugle, un risque de biais de détection ne peut être exclu pour les paramètres subjectifs tels que l'innocuité. Toutefois, un comité indépendant a évalué la réponse, ce qui permet d'uniformiser l'évaluation et d'atténuer le biais de détection.
- Les caractéristiques de base sont bien détaillées. Les patients sont d'un âge médian de 64 à 66 ans, 82,6 % sont des hommes, 40,1 % sont asiatiques, 62,3 % ont un statut de performance selon l'ECOG de 0 et 81,6 % ont un stade C selon le BCLC.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont jugés adéquats.
- Selon les experts, la population étudiée est somme toute représentative de celle traitée au Québec à ce stade de la maladie. Toutefois, l'exclusion des patients à risque de saignement fait de la population à l'étude une population sélectionnée ayant un meilleur pronostic que celle traitée par les cliniciens au Québec.
- En pratique clinique, les imageries sont réalisées toutes les 8 à 12 semaines, plutôt qu'aux 6 semaines, ce qui pourrait retarder la détection d'une progression.
- Le sorafenib est un comparateur pertinent puisqu'il est le standard de soins à ce stade de la maladie.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Parmi les paramètres d'évaluation principaux, la survie globale constitue le paramètre d'importance clinique reconnu et pertinent dans le contexte du traitement du CHC.
- L'évaluation de la réponse a été réalisée selon les critères RECIST et mRECIST, ce qui est adéquat.
- La courte durée médiane du suivi rend l'analyse des traitements subséquents incomplète, puisque peu de patients ont eu le temps de progresser, particulièrement dans le groupe atézolizumab/bevacizumab.

Après un suivi médian de 8,6 mois, les résultats démontrent que l'association atézolizumab/bevacizumab améliore la survie par rapport au sorafenib. De plus, l'association permet de prolonger la survie sans progression de 2,5 mois comparativement au sorafenib. Cette différence est jugée cliniquement importante. Un pourcentage jugé cliniquement important de patients ont obtenu une réponse avec l'association atézolizumab/bevacizumab comparativement au sorafenib lorsqu'évalué selon les critères RECIST v1.1. Une réponse complète est présente chez 5,5 % des patients recevant l'association, comparativement à aucun des patients recevant le sorafenib. L'évaluation de la réponse tumorale objective réalisée par les investigateurs est d'ampleur similaire à celle réalisée par le comité indépendant, ce qui est rassurant. Par ailleurs, les résultats selon mRECIST sont cohérents avec ceux de RECIST v1.1. Une réponse complète est observée chez 10,2 % et 1,9 % des patients recevant l'association et le sorafenib, respectivement.

Des traitements subséquents ont été administrés chez 20,5 % des patients du groupe atézolizumab/bevacizumab et 44,2 % des patients du groupe sorafenib. Chez les patients ayant reçu un traitement subséquent, 18,8 % des patients du groupe atézolizumab/bevacizumab et 26,1 % des patients du groupe sorafenib ont reçu un inhibiteur de tyrosine kinase. Dans le groupe sorafenib, 18,8 % ont aussi reçu une immunothérapie, comparativement à 1,2 % dans le groupe atézolizumab/bevacizumab.

Pour une durée médiane du traitement de 7,4 mois concernant l'atézolizumab, de 6,9 mois pour le bevacizumab et de 2,8 mois pour le sorafenib, un peu plus de la moitié des patients ont rapporté des effets indésirables de grade 3 ou plus avec le traitement d'association et le sorafenib (61,1 % contre 60,8 %). Les principaux effets indésirables de tous grades liés au traitement pour l'association, comparativement au sorafenib, sont l'hypertension (23,7 % contre 19,9 %), la protéinurie (18,8 % contre 4,5 %), la fatigue (15,2 % contre 15,4 %), la diarrhée (10,3 % contre 42,9 %), la perte d'appétit (10,0 % contre 19,9 %), les rashes (8,8 % contre 16,7 %) et le syndrome palmoplantaire (0,6 % contre 48,1 %). Le pourcentage de patients dont la dose a été diminuée ou le traitement temporairement suspendu en raison d'effets indésirables est de 49,5 % avec l'association atézolizumab/bevacizumab et 60,9 % avec le sorafenib, alors que 15,5 % et 10,3 % des patients, respectivement, ont dû cesser leur traitement en raison d'effets indésirables. Dans le groupe atézolizumab/bevacizumab, six décès sont liés au traitement, contre un dans le groupe sorafenib. Le profil d'innocuité est différent, mais la fréquence et la gravité des effets indésirables semblent comparables entre les deux traitements à l'étude.

Des données de qualité de vie ont été colligées au sein de l'étude IMbrave150. Elles sont issues des questionnaires *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 items* (EORTC QLQ-30) et *Supplementary hepatocellular carcinoma Module 18 items* (HCC-18), qui sont des outils reconnus et validés. Les questionnaires étaient remplis toutes les trois semaines. Le taux de réponse aux questionnaires est supérieur à 93 % la première année. Les

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

résultats montrent que le temps médian avant la détérioration de la qualité de vie est plus long avec l'association atézolizumab/bevacizumab qu'avec le sorafenib (11,2 mois contre 3,6 mois). Quoique la qualité de vie soit un paramètre d'évaluation subjectif dont les résultats peuvent être influencés par le devis ouvert de l'étude, le traitement d'association ne semble pas causer de détérioration de ce paramètre.

Comparaison indirecte

À la demande de l'INESSS, le fabricant a soumis une comparaison indirecte ajustée par appariement (MAIC), permettant de comparer l'association atézolizumab/bevacizumab au lenvatinib. Le fabricant a soumis une méta-analyse en réseau qui n'a pas été retenue, puisque la MAIC répondait de façon plus appropriée aux enjeux.

Cette comparaison est basée sur les études IMbrave150 (Finn) et REFLECT (Kudo 2018), deux essais de phase III à répartition aléatoire réalisés en devis ouvert. L'étude REFLECT compare le sorafenib au lenvatinib, ce qui permet d'ancrer la comparaison par l'intermédiaire du sorafenib. En raison de la répartition aléatoire 2:1, l'étude IMbrave150 contient un nombre moindre de patients ayant reçu du sorafenib. Les variables d'appariement sont l'âge, le sexe, l'ECOG (0 contre 1), le score Child-Pugh (A contre autres), le stade BCLC (C contre autres), la région géographique (Asie-Pacifique contre les autres régions), l'invasion macrovasculaire ou extrahépatique (présence contre absence) et l'étiologie (virale contre non virale). Après appariement, un faible pourcentage de la population de l'étude IMbrave150 a été exclu (■). Bien que pertinent, l'appariement pour l'AFP n'a pu être réalisé en raison de la stratification de l'étude REFLECT, soit < 200 ou ≥ 200 ng/ml. Les paramètres d'évaluation sont la survie globale et la survie sans progression.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de l'étude sont les suivants :

- La méthodologie de cette MAIC est jugée adéquate. Les variables d'appariement utilisées sont pertinentes pour le traitement du CHC non résécable, car elles affectent le pronostic. Cependant, les biais de détection ou de performance ne peuvent être exclus, puisque les études sont réalisées en devis ouvert.
- La durée médiane de suivi dans l'étude IMbrave150 est nettement inférieure à celle de l'étude REFLECT, soit 8,6 mois comparativement à 27,7 mois.
- Les caractéristiques des patients sont bien détaillées et suffisamment similaires pour permettre l'appariement. Cependant, l'étude REFLECT inclut plus de patients d'origine asiatique et exclut les patients ayant 50 % ou plus d'atteinte du foie, une invasion du conduit biliaire ou une invasion de la veine porte. L'étude IMbrave150, quant à elle, exclut les patients à haut risque de saignement.

Selon la MAIC, l'association atézolizumab/bevacizumab est supérieure au lenvatinib pour la survie globale, alors qu'il n'y a pas de différence sur la survie sans progression. De plus, l'association atézolizumab/bevacizumab est supérieure au sorafenib pour la survie globale et la survie sans progression. L'ampleur des rapports des risques instantanés (RRI) et des intervalles de confiance du sorafenib dans la MAIC concorde avec ceux observés dans l'étude IMbrave150, ce qui rassure sur la robustesse des données présentées. Les conclusions de la MAIC sont concordantes avec la pratique clinique. Aucune comparaison n'a été réalisée pour l'innocuité, ce qui est déploré.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Perspective du patient

Pendant l'évaluation, l'INESSS a reçu une lettre du Réseau canadien des survivants du cancer.

Cet organisme rapporte les résultats d'un sondage (n = 15) réalisé auprès de patients et de soignants. Un seul patient, originaire du Québec, avait été traité par l'association atézolizumab/bevacizumab dans le cadre d'une étude clinique. Ce patient rapporte un meilleur contrôle de la maladie et des effets indésirables plus faciles à tolérer que ceux ressentis avec les traitements antérieurs. Les effets indésirables éprouvés avec l'association atézolizumab/bevacizumab étaient la diarrhée, une diminution de l'appétit et une faiblesse physique. Les patients atteints d'un CHC veulent avoir accès à des traitements qui peuvent améliorer la qualité de vie et qui causent moins d'effets indésirables.

Perspective du clinicien

Au cours de l'évaluation, l'INESSS a reçu la lettre d'un clinicien. Les éléments mentionnés proviennent de cette lettre et des cliniciens consultés par l'INESSS.

Actuellement, les traitements de première intention du CHC non résécable ou métastatique sont le lenvatinib et le sorafenib, puisqu'ils ont un taux de survie similaire, selon l'étude REFLECT. Cependant, certains cliniciens préfèrent le lenvatinib au sorafenib, car la survie sans progression était plus longue et le taux de réponse tumorale objective plus élevé dans l'étude REFLECT. De plus, le lenvatinib a un profil d'innocuité favorable, lorsque comparé au sorafenib. D'autres cliniciens préfèrent le sorafenib en raison de leur longue expérience clinique de cette molécule, ainsi que le remboursement d'agents de deuxième intention après un échec au sorafenib.

Les résultats de l'étude IMbrave150 démontrent un gain de survie avec l'association atézolizumab/bevacizumab comparativement au sorafenib. De plus, elle semble préserver la qualité de vie des patients. Pour les cliniciens, cette association sera le traitement de choix en première intention, sauf pour les patients ayant des varices œsophagiennes ou gastriques à haut risque de saignement, puisqu'ils devraient continuer de recevoir du sorafenib ou du lenvatinib. Les cliniciens considèrent qu'un biosimilaire du bevacizumab peut être utilisé sans altérer l'efficacité ou l'innocuité de l'association, bien que ce soit la version novatrice qui a été utilisée dans l'étude principale. En présence d'un Child-Pugh B, d'un ECOG 2 ou de la prise d'immunosuppresseurs, le sorafenib demeure l'option à privilégier.

Environ 30 à 50 % des patients seront en mesure de recevoir un traitement de deuxième intention en raison de leur état de santé général; les autres se verront seulement offrir les meilleurs soins de soutien. Pour ces patients, le choix des traitements subséquents à la suite d'une progression sous atézolizumab/bevacizumab constitue toutefois une préoccupation majeure pour les cliniciens, en raison du peu de données disponibles.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'atézolizumab, en association avec le bevacizumab, est démontrée pour le traitement de première intention du carcinome hépatocellulaire non résécable ou métastatique.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Motifs de la position unanime

- L'association atézolizumab/bevacizumab permet de prolonger la survie globale comparativement au sorafenib, le standard de soins en première intention au Québec.
- Un gain de 2,5 mois de survie sans progression est observé avec l'association atézolizumab/bevacizumab comparativement au sorafenib.
- Le taux de réponse tumorale objective est statistiquement plus élevé avec l'association atézolizumab/bevacizumab lorsqu'évaluée par un comité indépendant selon les critères RECIST v1.1 ou mRECIST.
- Les principaux effets indésirables du sorafenib sont la diarrhée et le syndrome palmoplantaire, ceux de l'association atézolizumab/bevacizumab sont l'hypertension et la protéinurie. Le risque de saignement majeur est plus important avec l'association. Les effets indésirables de l'atézolizumab ou du bevacizumab sont similaires à ceux observés lorsqu'utilisés pour le traitement d'autres types de cancer.
- Le devis ouvert influence l'évaluation des paramètres subjectifs, dont la qualité de vie. Dans l'étude IMbrave150, l'association atézolizumab/bevacizumab ne semble pas détériorer la qualité de vie des patients.
- Selon la comparaison indirecte ajustée par appariement, le traitement d'association semble engendrer une survie supérieure à celle du lenvatinib, autre traitement utilisé à ce stade de la maladie.
- L'association atézolizumab/bevacizumab représenterait l'option de traitement à privilégier en première intention et viendrait combler un besoin de santé à ce stade de la maladie.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix soumis d'une fiole contenant 1 200 mg d'atézolizumab est de 6 453 \$ et le prix d'une fiole contenant 100 et 400 mg de l'une des formulations de bevacizumab est respectivement de 386 et 1 544 \$. Le coût de chaque cycle de 21 jours de traitement, à la dose recommandée de 1 200 mg d'atézolizumab et 15 mg/kg de bevacizumab au jour 1, est de 11 084 \$. Ce coût est supérieur à celui du sorafenib (3 864 \$) et du lenvatinib (2 052 \$) pour une période de 21 jours. L'ensemble de ces coûts sont calculés pour une personne d'un poids de 76 kg et les pertes en médicament sont considérées selon leur durée de stabilité.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) de l'association atézolizumab/bevacizumab, comparativement au sorafenib et au lenvatinib, pour le traitement de première intention des patients atteints d'un CHC non résécable ou métastatique. Cette analyse :

- se base sur un modèle de survie partitionnée à trois états de santé, soit la survie sans progression, la survie après la progression et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 10 ans représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité des patients;
- s'appuie notamment sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude IMbrave150 ainsi qu'une méta-analyse en réseau non publiée soumise par le fabricant;
- retient des valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie obtenues au questionnaire *EuroQol Groupe 5-dimensional 5-level* (EQ-5D-5L) et tirées de l'étude IMbrave150;

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- est réalisée selon la perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts d'acquisition et d'administration des médicaments, les coûts associés au suivi médical ainsi que ceux associés aux soins de fin de vie. À ceux-ci s'ajoutent les coûts indirects en perte de productivité.

Selon le fabricant, le RCUI de l'association atézolizumab/bevacizumab, lorsque comparé au sorafenib et au lenvatinib, est estimé à ■ et ■ \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné), respectivement. Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, celui-ci pourrait varier de ■ à ■ \$/QALY gagné comparativement au sorafenib et de ■ à ■ \$/QALY gagné comparativement au lenvatinib.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Compte tenu du fait que le marché actuel est principalement détenu par le sorafenib (> 80 %), la comparaison avec le lenvatinib est considérée comme de moindre importance. Par ailleurs, il a relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation des RCUI des deux comparaisons effectuées et a apporté notamment les modifications suivantes :

- Prix du bevacizumab : Dans l'analyse du fabricant, celui d'Avastin^{MC} est retenu dans le calcul du coût de traitement de l'association avec l'atézolizumab. L'INESSS considère qu'un biosimilaire de bevacizumab sera plutôt utilisé par les établissements de santé, en association avec l'atézolizumab. Par conséquent, leur coût est considéré dans le calcul du coût de traitement de l'association atézolizumab/bevacizumab.
- Efficacité du lenvatinib : La modélisation de son efficacité relative à l'association atézolizumab/bevacizumab repose sur les données cliniques d'une méta-analyse en réseau non publiée soumise par ce dernier. L'analyse de l'INESSS retient quant à elle pour intrants les données de la MAIC précitée. Au regard de cette analyse, aucun gain de survie sans progression n'est accordé à l'association par rapport au lenvatinib.
- Gain moyen de survie globale : Bien que mathématiquement plausible, la distribution paramétrique choisie par le fabricant pour extrapoler les bénéfices cliniques au-delà de la période d'observation de l'étude IMbrave150 semble optimiste, selon les experts consultés. Suivant cette distribution, des gains moyens en survie globale de l'ordre de 20 et 13 mois sont observés par rapport au sorafenib et au lenvatinib, respectivement. L'INESSS a retenu une différente distribution, tout aussi adéquate sur le plan mathématique, mais cliniquement plus plausible, avec laquelle des gains moyens en survie globale de 16 et 11 mois en comparaison du sorafenib et du lenvatinib, respectivement, sont générés par le modèle. Précisons que l'utilisation des intrants découlant de la MAIC au sein de l'analyse génère un gain moyen de survie global au lenvatinib par rapport au sorafenib, ce qui constitue une limite de l'analyse. Or, l'INESSS retient les conclusions de l'étude REFLECT (Kudo) dans laquelle le lenvatinib est non inférieur au sorafenib quant à la survie globale. Cela fait que le RCUI de l'association par rapport au lenvatinib serait vraisemblablement surestimé.
- Durée de traitement : Dans le scénario de référence du fabricant, il est considéré que les patients sont traités jusqu'à la perte du bénéfice clinique ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable. Il repose sur les données de temps en traitement (*time-to-treatment discontinuation*) tirées de l'étude IMbrave150. Selon l'INESSS, cette approche est adéquate; toutefois en analyse de sensibilité, il explore la possibilité que les patients soient plutôt traités jusqu'à la progression de leur maladie selon les critères RECIST 1.1.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Traitements subséquents : Le fabricant estime que les patients recevant un traitement subséquent recevront du régorafenib. Selon l'INESSS, les patients qui progressent avec l'association atézolizumab/bevacizumab recevront le sorafenib, conformément à ce qui est observé dans l'étude IMbrave150, aux guides de pratique clinique ainsi qu'aux indications de paiement actuelles. Pour ce qui est des patients qui progressent avec le sorafenib ou le lenvatinib, il est considéré dans le modèle qu'ils recevraient le régorafenib. Cela constitue une limite puisque le régorafenib n'est remboursé que pour les patients ayant déjà reçu et toléré le sorafenib. Ainsi, les patients qui progressent avec le lenvatinib recevraient les meilleurs soins de soutien. Cela fait que le RCUI de l'association par rapport au lenvatinib serait vraisemblablement surestimé. Par ailleurs, selon les experts consultés, une attention particulière devrait être portée à la proportion de patients recevant une deuxième intention de traitement à la suite d'une progression durant le traitement par l'association atézolizumab/bevacizumab, observée dans l'étude IMbrave150. La courte durée de suivi ne permettrait pas de brosser un portrait représentatif de la proportion de patients qui recevraient un traitement de deuxième intention. Ainsi, une proportion de 30 à 40 %, similaire à ce qui est observé dans le groupe sorafenib de l'étude IMbrave150 et rejoignant l'avis des experts consultés, a été retenue dans l'analyse de l'INESSS.

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant l'association atézolizumab/bevacizumab au sorafenib pour le traitement du carcinome hépatocellulaire non résecable ou métastatique

Perspective sociétale	Δ AVG	Δ QALY	Δ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIOS DU FABRICANT				
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES ^a				
1. Prix du bevacizumab	1,66	1,23	210 296	170 849
2. Gain moyen de survie globale	1,32	0,98	229 663	234 056
3. Durée de traitement	1,66	1,23	270 429	219 702
4. Traitements subséquents	1,66	1,23	242 573	197 071
SCÉNARIO DE BASE ^b				
1+2+4	1,32	0,98	220 990	225 217
BORNE INFÉRIEURE				
1+4	1,66	1,23	222 107	180 444
BORNE SUPÉRIEURE				
2+3+4	1,22	0,91	278 092	305 357
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	La probabilité est de 0 % que le RCUI soit \leq 100 000 \$/QALY gagné.			

Δ AVG : Différence d'années de vie gagnées; Δ Coût : Différence de coût; Δ QALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; MSSS : Système public de soins de santé et de services sociaux; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

a D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées par l'INESSS aux scénarios de base du fabricant.

b La perspective de l'analyse a un impact marginal sur les résultats : le RCUI, selon la perspective du MSSS, est de 215 431 \$/QALY gagné par rapport au sorafenib.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le RCUI le plus vraisemblable par rapport au sorafenib est de 225 217 \$/QALY gagné. Selon les analyses de sensibilité effectuées, il varierait de 180 444 à 305 357 \$/QALY gagné.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

En ce qui concerne la comparaison avec le lenvatinib, en effectuant des modifications comparables à celles précitées, le RCUI le plus vraisemblable serait plutôt d'au plus 367 473 \$/QALY gagné et varierait d'au plus 321 861 à 490 463 \$/QALY gagné. Il est important de rappeler que ces ratios seraient vraisemblablement surestimés en raison de limites inhérentes à l'analyse.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

L'association atézolizumab/bevacizumab s'administre par voie intraveineuse, contrairement au sorafenib ou au lenvatinib, qui s'administre par voie orale. Les patients doivent donc se déplacer toutes les trois semaines pour recevoir leur traitement en milieu hospitalier, ce qui impacte aussi leurs proches aidants. En raison de la différence de voie d'administration, des répercussions sont aussi à prévoir sur les ressources humaines, matérielles et organisationnelles.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement de l'atézolizumab en association avec le bevacizumab pour le traitement de première intention des adultes atteints d'un CHC non résécable ou métastatique. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Patients atteints d'un cancer du foie au Québec	■	s. o.
Proportion des cancers du foie correspondant à un CHC	■ %	s. o.
Proportion de CHC de stade 0/A ou B, selon la classification BCLC, présentant une progression de la maladie et admissibles à un traitement à action générale	■ %	s. o.
Proportion de CHC de stade C ou inconnu du BCLC et proportion admissible au traitement systémique	■ % / ■ %	s. o.
Proportion de patients admissibles au traitement systémique et recevant un traitement	■ %	s. o.
Nombre de patients traités en première intention de traitement du CHC non résécable ou métastatique (sur 3 ans) ^a	s. o.	113, 114 et 115
Taux de couverture du régime public d'assurance-médicaments	s. o.	63,4 %
Nombre de patients admissibles au traitement en établissements de santé (sur 3 ans)	■, ■ et ■	178, 180 et 181
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Distribution des parts de marché statu quo (sur 3 ans) Sorafenib Lenvatinib	■, ■ et ■ % et ■, ■ et ■ %	60, 50 et 40 % 40, 50 et 60 %
Parts de marché d'atézolizumab/bevacizumab médicament (sur 3 ans)	■, ■ et ■ %	80, 85 et 90 %
Provenance de ses parts de marché	Sorafenib et lenvatinib (■)	Sorafenib et lenvatinib (proportionnellement)
Intégration des patients dans l'analyse	Intégration instantanée en début d'année	Intégration graduelle au cours de l'année
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Traitements subséquents	Non considérés	Considérés
Coût moyen de traitement ^b Atézolizumab/bevacizumab Sorafenib Lenvatinib	■ \$ \$ \$	213 260 \$ 35 411 \$ 27 646 \$

BCLC : Barcelona Clinic Liver Cancer; CHC : Carcinome hépatocellulaire; s. o. : Sans objet.

a Ces valeurs sont dérivées de tendances obtenues d'après les statistiques de facturation de la RAMQ du sorafenib et du lenvatinib.

b Les estimations incluent le coût d'acquisition du médicament, celui des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste, le cas échéant.

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de ■ patients, un impact budgétaire net sur 3 ans de ■ \$ est estimé sur le budget des établissements de santé.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Il a toutefois apporté des modifications à un ensemble de valeurs. Celles présentées ont le plus d'effet sur les résultats :

- Nombre de patients traités en première intention de traitement du CHC non résecable ou métastatique : Afin de déterminer le nombre de patients admissibles au traitement, le fabricant adopte une approche reposant sur plusieurs hypothèses épidémiologiques. L'INESSS estime plutôt le nombre de patients admissibles à partir des statistiques de facturations de la RAMQ concernant le sorafenib et le lenvatinib, récemment inscrits sur les listes. Avant leur inscription, ils étaient administrés comme traitement de première intention d'un CHC dans le cadre de la mesure du patient d'exception, ce qui représente la majeure partie des données de facturation disponibles. Considérant le faible recul des données de facturation depuis leur inscription, la tendance observée à partir des données de la mesure du patient d'exception a été retenue en scénario de base. Toutefois, les récentes données de facturation suggèrent un nombre de patients traités plus faible et en décroissance. Cette tendance est explorée en analyse de sensibilité. Cette modification réduit le nombre de patients admissibles au traitement.
- Parts de marché : Selon l'analyse du fabricant, l'association atézolizumab/bevacizumab s'approprierait jusqu'à ■ % du marché actuellement détenu par le sorafenib et le lenvatinib, au terme des trois années de l'analyse. Selon le positionnement retenu dans l'analyse de l'INESSS et en concordance avec les guides de pratique clinique récemment publiés, l'association s'imposerait comme première intention de traitement en reléguant le sorafenib et le lenvatinib en deuxième intention de traitement. Il est toutefois considéré que certains patients, notamment ceux à qui l'immunothérapie est contre-indiquée, recevraient le sorafenib ou le lenvatinib comme première intention de traitement. Ainsi, une prise de part de marché plus élevée sur trois ans est retenue dans l'analyse de l'INESSS.
- Traitements subséquents : L'analyse réalisée par le fabricant ne considère que la première intention de traitement. L'INESSS estime que le sorafenib serait administré comme traitement subséquent à l'association atézolizumab/bevacizumab, en raison des indications de paiement actuelles. Cette modification augmente l'impact budgétaire net.
- Coût moyen de traitement : Le fabricant l'estime à partir des durées médianes de traitement observées au sein des études IMbrave150 (Finn) et REFLECT (Kudo) pour chacun des comparateurs. L'INESSS l'évalue plutôt à l'aide de la durée moyenne sur 3 ans du temps en traitement, provenant de son analyse pharmacoéconomique. Ces modifications augmentent l'impact budgétaire net.

Une limite importante à l'analyse a de plus été relevée. Le sorafenib est actuellement remboursé pour les patients avec un statut de performance de 0 à 2 selon l'ECOG. Compte tenu du fait que ses statistiques de facturation sont utilisées pour approximer le nombre de patients avec un ECOG 0 ou 1 admissibles à l'association atézolizumab/bevacizumab, ce nombre serait vraisemblablement surestimé. De fait, l'impact budgétaire serait également surestimé, mais d'une ampleur inconnue.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue à l'atézolizumab, en association au bevacizumab, sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du carcinome hépatocellulaire non résecable ou métastatique (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	10 948 106 \$	23 255 870 \$	30 633 183 \$	64 837 159 \$
Nombre de personnes	143	240	298	459 ^a
IMPACT NET				
Établissements	10 948 106 \$	23 255 870 \$	30 633 183 \$	64 837 159 \$
RAMQ ^b	-1 132 598 \$	-1 981 775 \$	-2 141 872 \$	-5 256 245 \$
Total	9 815 508 \$	21 274 095 \$	28 491 311 \$	59 580 914 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^c			29 625 189 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^d			71 147 058 \$

- a Le total est fondé sur l'hypothèse selon laquelle certains patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.
b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
c Les estimations sont réalisées dans l'hypothèse d'un nombre réduit de patients admissibles à l'association atézolizumab/bevacizumab, sur la base des statistiques de facturation de la RAMQ concernant le sorafenib et le lenvatinib remboursés en médicament d'exception (100, 85 et 73 sur 3 ans).
d Les estimations sont réalisées dans l'hypothèse d'une prise de parts de marché plus élevée de l'association atézolizumab/bevacizumab (100, 100 et 100 % sur 3 ans).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 64,8 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé, alors que des économies de 5,3 M\$ seraient observées sur celui de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue à l'atézolizumab. Globalement, l'impact budgétaire net sur le système de santé serait d'environ 60 M\$ sur trois ans. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 459 patients seraient traités au cours de ces années.

Coût d'opportunité lié à l'inscription et exemples économiques

L'ajout d'une indication reconnue à l'atézolizumab, en association avec le bevacizumab, dont le coût de traitement individuel est élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à près de 20 M\$ pour le traitement de 227 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'inscription du médicament. Les établissements ont l'obligation d'atteindre l'équilibre budgétaire. L'ajout de nouveaux médicaments sur la *Liste des médicaments – Établissements* leur impose un fardeau économique qui devient de plus en plus difficile à gérer.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Coût d'opportunité lié à l'ajout d'une indication reconnue à l'atézolizumab – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 19 860 304 \$

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire non résécable ou métastatique	87 593 \$ en coût additionnel moyen par patient	227 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	83 \$/heure	239 281 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	74 736 \$/place	266 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 \$/lit	265 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	241 \$/jour	82 408 jours

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'ajouter une indication reconnue à l'atézolizumab sur la *Liste des médicaments – Établissements*, en association avec le bevacizumab, pour le traitement de première intention du carcinome hépatocellulaire (CHC) non résécable ou métastatique, si certaines conditions sont respectées.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- L'association atézolizumab/bevacizumab est supérieure au sorafenib quant à la survie globale, la survie sans progression et la réponse tumorale objective.
- Bien que de nature différente, la fréquence et la gravité des effets indésirables de l'association atézolizumab/bevacizumab sont comparables à celles du sorafenib.
- Le traitement par l'association semble préserver la qualité de vie des patients.
- L'association atézolizumab/bevacizumab semble représenter l'option de traitement à privilégier pour le traitement de première intention du CHC non résécable ou métastatique et viendrait ainsi combler un besoin de santé.
- Le coût de traitement de l'atézolizumab/bevacizumab est élevé (plus de 200 000 \$) par rapport aux options de traitement actuellement remboursées (environ 30 000 \$). Son ratio coût-utilité incrémental par rapport au sorafenib est de 225 217 \$/QALY gagné, et de 367 473 \$/QALY gagné lorsque comparé au lenvatinib, ce qui en fait une stratégie inefficace.
- L'impact budgétaire net de l'ajout d'une indication reconnue à l'atézolizumab, en association avec le bevacizumab, est d'environ 60 M\$ au total sur trois ans.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de l'atézolizumab, en association avec le bevacizumab, pour le traitement de première intention du CHC non résécable ou métastatique constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication reconnue favorisant un usage approprié et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

À partir des présentes analyses économiques, chaque réduction de 1 % du prix de l'atézolizumab diminue le RCUI de 1 514 \$/QALY gagné en comparaison du sorafenib, et de 2 673 \$/QALY gagné en comparaison du lenvatinib. L'impact budgétaire net sur trois ans diminue quant à lui de 385 240 \$.

Bevacizumab

En cohérence avec la recommandation d'ajouter une indication reconnue à l'atézolizumab, en association avec le bevacizumab, pour le traitement de première intention du CHC non résécable, une indication reconnue devrait être ajoutée au bevacizumab sur la *Liste des médicaments – Établissements*. L'indication reconnue proposée est la suivante :

- ◆ pour le traitement de première intention des personnes atteintes d'un carcinome hépatocellulaire non résécable ou métastatique, selon l'indication reconnue pour l'atézolizumab.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Block T, Mehta AS, London WT, et coll.** Hepatocellular carcinoma of the liver. *Cancer Biomark* 2010;9(1-6):375-83.
- **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer** : Statistiques canadiennes sur le cancer, 2019. In.: Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer; 2019.
- **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et coll.** New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-47.
- **Finn RS, Qin S, Ikeda M, et coll.** Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2020;382(20):1894-1905.
- **Kudo M, Finn RS, Qin S, et coll.** Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391(10126):1163-73.
- **Lencioni R, Llovet JM.** Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010;30(1):52-60.
- **Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et coll.** Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359(4):378-90.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).