

TECENTRIQ^{MC}

Cancer du poumon non à petites cellules

Avis transmis au ministre en janvier 2023

Marque de commerce : Tecentriq

Dénomination commune : Atézolizumab

Fabricant : Roche

Forme : Solution pour perfusion intraveineuse

Teneurs : 60 mg/ml (14 ml et 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} pour la teneur de 60 mg/ml (20 ml) et d'ajouter une nouvelle teneur à 60 mg/ml (14 ml) pour le traitement adjuvant du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) sur la *Liste des médicaments – Établissements*, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue

- ◆ en monothérapie, pour le traitement adjuvant du cancer du poumon non à petites cellules de stade pathologique II et IIIA selon la 7^e édition de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC), chez les personnes :
 - dont le cancer a été complètement réséqué, qui ont reçu une chimiothérapie adjuvante incluant un sel de platine dans les 8 semaines précédentes et dont la maladie n'a pas récidivé;
et
 - dont le pourcentage de cellules tumorales exprimant PD-L1 est d'au moins 50 %;
et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

La durée maximale de chaque autorisation est de 6 mois.

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).

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

La durée maximale totale du traitement est de 16 cycles de 21 jours ou l'équivalent.

Évaluation

L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens, d'un épidémiologiste biostatisticien, d'un infirmier praticien, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les 5 aspects prévus par la Loi sur l'INESSS. Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences, sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé, de l'inscription du médicament sur la liste. L'appréciation globale de la valeur tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques, telles la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et autres experts, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants. Si la valeur thérapeutique n'est pas reconnue, l'INESSS n'évalue pas les autres aspects. Dans les présents travaux, un comité consultatif constitué d'oncologues, d'hémo-oncologues, d'anatomopathologistes, et de pharmaciens a été mis en place. Les membres de ce comité ont participé à l'appréciation des données afin de les contextualiser dans la pratique québécoise et partagé leurs savoirs expérientiels pour soutenir l'évaluation du produit 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 2 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. Il s'administre par voie intraveineuse.

Il est notamment indiqué « en monothérapie comme traitement adjuvant du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) de stade II et IIIA ayant fait l'objet d'une résection complète, chez les patients adultes sans progression de la maladie après une chimiothérapie adjuvante à base de platine, dont la tumeur est caractérisée par un taux d'expression de PD-L1 sur ≥ 50 % des cellules tumorales (CT) ». Une note dans la monographie précise que le stade de la maladie est déterminé selon la 7^e édition de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC).

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1^{re} évaluation de Tecentriq^{MC} par l'INESSS pour cette indication. Il est à noter que ce produit a été évalué par Santé Canada dans le cadre du projet [Orbis](#). Le fabricant demande à l'INESSS d'évaluer l'atézolizumab chez les personnes décrites dans l'indication reconnue par Santé Canada et qui, en plus, ne présentent pas d'aberrations génomiques tumorales du gène du récepteur du facteur de croissance

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).

épidermique (EGFR) ou de la kinase du lymphome anaplasique (ALK). De plus, il demande d'inscrire la teneur de 14 ml (60 mg/ml) sur la *Liste des médicaments – Établissements* afin de faciliter la préparation et de réduire les pertes en médicament pour les 3 schémas posologiques figurant à la monographie.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer du poumon représente le cancer le plus fréquemment diagnostiqué ainsi que la 1^{re} cause de décès par cancer au Québec. En 2022, il est estimé qu'environ 9 000 nouveaux cas de cancer du poumon ont été diagnostiqués et que 6 200 personnes sont décédées des suites de cette maladie au Québec (Statistiques canadiennes sur le cancer 2022). Le CPNPC représente 88 % des cas de cancers du poumon (Statistiques canadiennes sur le cancer 2020). Les données américaines rapportent que les cancers du poumon et des bronches sont diagnostiqués lorsque la maladie est localisée dans une proportion de 19 % des cas (National Cancer Institute 2022). À ce stade de la maladie, une résection complète de la tumeur peut être envisagée. Toutefois, malgré celle-ci, les données internationales montrent que le risque d'une récurrence dans les 5 ans suivant la chirurgie est de 38 % pour le stade IB, de 61 % pour le stade IIA, de 57 % pour le stade IIB et de 52 % pour le stade IIIA (Consonni 2015). La survie à 5 ans est estimée à 71 % pour un stade IB, à 57 % pour un stade IIA, à 49 % pour un stade IIB et à 36 % pour un stade IIIA (Goldstraw 2016). Ces données sont présentées selon la 7^e édition de la stadification de l'AJCC. Des changements ont été apportés à la 8^e édition et le pronostic projeté varie quelque peu. Par ailleurs, la répartition des CPNPC de stade précoce selon le pourcentage de cellules tumorales qui expriment PD-L1 est variable : 41 à 61 % pour une expression < 1 %, 20 à 32 % pour une expression entre 1 et 49 % et 15 à 28 % pour une expression ≥ 50 % (Felip 2021a, O'Brien 2022, Li 2019, D'Arcangelo 2019).

Le stade de la maladie est un facteur déterminant dans le choix du traitement du CPNPC. De façon générale, les maladies de stades I et II sont traitées par chirurgie lorsque celle-ci est possible. Si la maladie a été complètement réséquée, une chimiothérapie adjuvante peut être offerte lorsque la taille de la tumeur est ≥ 4 cm ou que des ganglions sont atteints. Les maladies de stade III sont rarement résécables et le traitement standard combine la chimiothérapie et la radiothérapie, concomitante ou séquentielle. La chimiothérapie adjuvante est toutefois possible pour certains patients, de même que la chimiothérapie néoadjuvante, approche moins courante administrée dans des centres spécialisés et réservée à des patients sélectionnés dont la maladie a le potentiel d'être complètement réséquée.

Une méta-analyse a montré un bénéfice statistiquement significatif de survie sans maladie (SSM) et de survie globale (SG) lorsqu'une chimiothérapie adjuvante était administrée, comparativement à la surveillance active. Après un suivi médian de 5,2 ans, les risques de récurrence et de décès avaient respectivement diminué de 16 % (rapport des risques instantanés [RRI] 0,84, $p < 0,001$) et de 11 % (RRI 0,89, $p = 0,005$), produisant un bénéfice net de SG de 5,4 % à 5 ans. Les résultats montrent aussi une variabilité de l'effet entre les divers stades de la maladie, le plus grand bénéfice de SG ayant été observé chez les patients atteints d'un CPNPC de stades II et III (RRI 0,83 pour chacun) (Pignon 2008). La chimiothérapie adjuvante consiste en une combinaison incluant un sel de platine. Au Québec, les régimes privilégiés sont un doublet comprenant du cisplatine (cisplatine/pemetrexed [limité aux tumeurs non épidermoïdes] ou cisplatine/vinorelbine). En présence d'une contre-indication au cisplatine, le carboplatine peut être administré. L'osimertinib (Tagrisso^{MC}) est remboursé comme traitement adjuvant pour les patients dont la maladie présente une mutation activatrice du gène *EGFR* (représentant environ 10 % des CPNPC chez les Caucasiens [NCCN 2022]). Dans l'étude ADAURA, l'ajout

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).

de ce médicament comme traitement adjuvant, après la résection qui avait été suivie ou non d'une chimiothérapie à base d'un sel de platine, améliorait la SSM de façon significative dans la population globale par rapport aux patients ayant reçu le placebo (RRI 0,20, $p < 0,001$). Chez les patients ayant un CPNPC de stades II et IIIA, le bénéfice était encore plus marqué (RRI 0,17, $p < 0,001$) (Wu 2018). Il est à noter qu'aucun traitement adjuvant ciblé n'est offert lorsque la tumeur exprime un réarrangement du gène *ALK* (environ 5 % des CPNPC [NCCN]).

La surveillance active suit ces modalités de traitement afin de détecter la récurrence. En général, une période de 5 ans ou plus sans maladie après la fin des traitements est considérée comme marque de guérison.

Besoin de santé

Malgré les modalités actuellement possibles pour le traitement du CPNPC de stade précoce, le risque de récurrence demeure très élevé. Une chimiothérapie adjuvante peut être offerte une fois la maladie complètement réséquée. À la suite de la chimiothérapie, seuls les patients porteurs d'une mutation du gène *EGFR* peuvent recevoir une thérapie ciblée adjuvante. Il existe donc un besoin non comblé, particulièrement en l'absence de mutation du gène *EGFR*, pour améliorer le pronostic des patients, c'est-à-dire réduire le risque de récurrence et, ultimement, guérir la maladie. De plus, un traitement au profil d'innocuité acceptable et pouvant maintenir la qualité de vie est souhaitable.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude IMpower010 (Felip 2021a, Felip 2021b) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Une analyse de sous-groupes (Felip 2022b), des données à plus long terme (Felip 2022a) et des résultats non publiés d'analyses réalisées par le fabricant ont également été considérés.

Étude IMpower010

Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et sans insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'atézolizumab à celles de la surveillance active. Il a été réalisé sur 1 280 adultes atteints d'un CPNPC de stades IB (tumeur ≥ 4 cm) à IIIA selon la 7^e édition de l'AJCC, sans égard à l'expression tumorale du PD-L1. Pour être admis, la tumeur devait avoir été réséquée complètement et les sujets devaient avoir reçu de 1 à 4 cycles d'une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine et avoir un statut fonctionnel selon l'ECOG de 0 ou 1. Les sujets ayant des antécédents préchirurgicaux de chimiothérapie systémique (sauf exception) ou qui avaient reçu un agoniste CD137, un agent ciblant le PD-L1 ou le PD1, une thérapie hormonale ou de la radiothérapie pour un cancer dans les 5 années précédentes étaient exclus. La présence d'une mutation du gène *EGFR* ou d'un réarrangement du gène *ALK* n'était pas un facteur d'exclusion. Parmi les 1 280 sujets recrutés, 1 005 ont été inclus dans la phase de répartition aléatoire. Celle-ci a été effectuée par stratification selon le sexe, l'histologie (épidermoïde ou non), le stade de la maladie (IB, II ou IIIA) et le pourcentage d'expression du PD-L1 sur les cellules tumorales (TC) ou les cellules immunitaires infiltrant la tumeur (IC) (TC0/1 et IC0/1, TC0/1 et IC2/3, TC2/3 et sans égard à l'IC). Les patients du groupe traité ont reçu, par perfusion intraveineuse, l'atézolizumab à la dose de 1 200 mg tous les 21 jours sur un total de 16 cycles. Ce traitement devait être instauré dans les 3 à 8 semaines suivant la fin de la chimiothérapie adjuvante.

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 traitement était administré jusqu'à la récurrence de la maladie, la survenue d'un 2^e cancer primaire du poumon, l'apparition d'une toxicité inacceptable ou l'atteinte de la durée maximale de traitement prévue. En présence d'effets indésirables significatifs liés au traitement, son administration pouvait être interrompue. Le choix du traitement à la récurrence était laissé à la discrétion du médecin traitant.

Le paramètre d'évaluation principal est la SSM, évaluée par les investigateurs. Il a été apprécié dans 3 populations différentes selon une analyse hiérarchisée : SSM dans la population atteinte d'un CPNPC de stades II et IIIA dont la tumeur exprime le PD-L1 ≥ 1 %, SSM dans la population atteinte d'un CPNPC de stades II et IIIA sans égard au PD-L1, SSM dans la population en intention de traiter (ITT, y compris les sujets atteints d'un CPNPC de stades IB à IIIA sans égard au PD-L1) et SG (paramètre secondaire) dans la population en ITT. Parmi les autres paramètres d'évaluation planifiés au protocole, mais non ajustés pour la multiplicité des analyses, mentionnons la SSM pour les cancers de stades II et IIIA dont la tumeur exprime le PD-L1 ≥ 50 %. Cette population est celle reconnue dans l'indication octroyée par Santé Canada. Les principaux résultats à la 1^{re} analyse intermédiaire, après un suivi médian de 32,2 mois, sont présentés dans le tableau suivant. À ce moment-là, tous les sujets avaient reçu le traitement à l'étude.

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).

Principaux résultats d'efficacité de l'étude IMpower010 (Felip 2021a, Felip 2022b, données non publiées)

Paramètre d'évaluation ^a	Atézolizumab (n = 507)	Surveillance active (n = 498)	RRI (IC95 %), valeur p
STADES II-III AVEC PD-L1 ≥ 1 % (ATÉZOLIZUMAB : N = 248, SURVEILLANCE ACTIVE : N = 228)			
SSM médiane estimée ^b	non estimable	35,3 mois	0,66 (0,50 à 0,88), p = 0,0039 ^c
SG médiane estimée	non estimable	non estimable	0,77 (0,51 à 1,17)
STADES II-III A, SANS ÉGARD AU PD-L1 (ATÉZOLIZUMAB : N = 442, SURVEILLANCE ACTIVE : N = 440)			
SSM médiane estimée ^b	42,3 mois	35,3 mois	0,79 (0,64 à 0,96), p = 0,0205 ^d
SG médiane estimée	non estimable	non estimable	0,99 (0,73 à 1,33)
POPULATION EN ITT (ATÉZOLIZUMAB : N = 507, SURVEILLANCE ACTIVE : N = 498)			
SSM médiane estimée ^b	non estimable	37,2 mois	0,81 (0,67 à 0,99), p = 0,0395 ^e
SG médiane estimée ^f	non estimable	non estimable	1,07 (0,80 à 1,42)
STADES II-III AVEC PD-L1 ≥ 50 % (ATÉZOLIZUMAB : N = 115, SURVEILLANCE ACTIVE : N = 114)^g			
SSM médiane estimée	non estimable	35,7 mois	0,43 (0,27 à 0,68) ^h
SG médiane estimée	██████████	██████████	██ (██ à ██)

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; ITT : Intention de traitement; RRI : Rapport des risques instantanés; SG : Survie globale; SSM : Survie sans maladie.

- a Résultats au 21 janvier 2021 après un suivi médian de 32,2 mois pour la population en ITT. La séquence de l'analyse hiérarchisée était la suivante : SSM dans la population atteinte d'un CPNPC de stades II et IIIA et PD-L1 ≥ 1 %, SSM dans la population atteinte d'un CPNPC de stades II et IIIA, SSM dans la population en ITT et SG dans la population en ITT.
- b Paramètre d'évaluation principal.
- c Le résultat obtenu est statistiquement significatif selon le seuil prédéfini de signification de 0,0370.
- d Le résultat obtenu est statistiquement significatif selon le seuil prédéfini de signification de 0,0366.
- e Le résultat obtenu n'est pas statistiquement significatif selon le seuil prédéfini de signification de 0,0368.
- f Le nombre d'événements à cette date butoir est insuffisant pour procéder à l'analyse statistique formelle.
- g Correspond à la population de l'indication reconnue par Santé Canada.
- h Résultat non stratifié.

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique.
- Les risques de biais de sélection et d'attrition sont considérés comme faibles. Étant donné le devis ouvert de l'étude, un biais de détection est possible.
- L'essai n'est pas réalisé à l'insu des sujets ni des investigateurs, ce qui pourrait influencer les paramètres subjectifs tels que l'innocuité. Or, il aurait été possible de réaliser une étude à double insu. En effet, des études de phase III en cours ou publiées évaluant l'efficacité d'une

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).

immunothérapie comme traitement adjuvant du CPNPC ont des devis à double ou à triple insu : études PEARLS (O'Brien), [BR31](#) et [MERMAID-2](#).

- Le nombre de sujets inclus dans l'étude est suffisant pour apprécier les résultats du paramètre principal dans les 3 populations concernées selon le calcul de la taille d'échantillonnage effectué au préalable.
- La répartition aléatoire a été stratifiée selon des éléments cliniquement pertinents. Les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes en ce qui concerne les 3 populations considérées pour l'évaluation du paramètre principal. Toutefois, la répartition aléatoire ne peut être transposée aux sous-groupes de ces 3 populations, notamment celui des sujets atteints d'un cancer de stades II et IIIA dont la tumeur exprime le PD-L1 $\geq 50\%$ et pour laquelle aucune mutation du gène *EGFR* ou de réarrangement du gène *ALK* n'étaient connus. Des déséquilibres importants ($> 5\%$) sont observés quant à certaines caractéristiques de base dans ce sous-groupe. Parmi ceux-ci, on note dans le groupe recevant l'atézolizumab, par rapport au groupe suivi par la surveillance active : une plus grande proportion d'hommes (■ % contre ■ %) et d'Asiatiques (■ % contre ■ %), un meilleur état de performance (ECOG de 0 pour ■ % contre ■ % des sujets), moins de fumeurs actifs (■ % contre ■ %) et moins de sujets ayant un cancer de stade plus avancé (stade IIIA : ■ % contre ■ %). Selon les experts consultés, ces différences sont peu susceptibles d'influencer les résultats d'efficacité.
- Le paramètre d'évaluation principal est jugé adéquat dans le contexte du traitement adjuvant du CPNPC. Toutefois, la SG aurait été un paramètre plus pertinent à ce stade de la maladie. Certaines données laissent croire à une congruence entre la SSM et la SG pour les CPNPC réséqués (Sugimura 2007). Davantage de données soutiennent une corrélation entre un bénéfice de SSM et de SG pour la chimiothérapie adjuvante (Fiteni 2017, Mauguen 2013). Il n'existe aucune donnée quant au potentiel de corrélation entre la SSM et la SG pour l'immunothérapie adjuvante.
- Plusieurs amendements du protocole ont eu lieu en cours d'étude. Ils ont été introduits avant de procéder à l'analyse des résultats. L'effet réel sur les résultats demeure incertain.
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation considérés comme cliniquement importants. Cependant, l'évaluation dans la population dont la tumeur exprime PD-L1 $\geq 50\%$ repose sur des analyses de sous-groupes exploratoires.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont jugés adéquats.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Concernant la population atteinte d'un CPNPC de stades II et IIIA avec PD-L1 $\geq 1\%$, les patients étaient d'un âge médian de 61 ans, 67 % étaient des hommes, 28 % étaient des Asiatiques, 56 % avaient un statut de performance selon l'ECOG de 0 et 16 % étaient des fumeurs actifs. En ce qui a trait aux caractéristiques de la maladie, 62 % avaient un cancer d'histologie non épidermoïde, la répartition selon le stade était de 51 % et 49 % pour les stades II et IIIA, respectivement, une mutation du gène *EGFR* a été observée dans la tumeur chez 9 % des sujets et 5 % avaient un réarrangement du gène *ALK*. La répartition de la population selon l'expression du PD-L1 allait comme suit : 30 % (TC0/1 et IC0/1), 27 % (TC0/1 et IC2/3) et 43 % (TC2/3, peu importe l'IC).
- La proportion de sujets dont le statut EGFR ou ALK est inconnu est élevée dans l'ensemble de la population de l'étude (39 % et 42 % respectivement pour les gènes *EGFR* et *ALK*) ainsi que dans le sous-groupe de patients atteints d'un CPNPC de stades II et IIIA exprimant PD-L1 $\geq 50\%$ (■ % et ■ %, respectivement). Ainsi, il n'est pas certain que les résultats excluant les sujets chez lesquels

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).

l'une ou l'autre de ces aberrations génomiques a été observée puissent s'appliquer à l'ensemble des patients présentant un statut mutationnel négatif confirmé.

- La population étudiée est somme toute représentative de celle traitée au Québec à ce stade de la maladie, bien que l'âge médian et la proportion de fumeurs seraient plus élevés chez les patients à traiter au Québec, de même que les proportions d'Asiatiques et de sujets ayant subi une pneumonectomie seraient plus faibles, selon les cliniciens consultés. La population évaluée pour l'indication demandée est somme toute représentative de celle à laquelle un traitement adjuvant serait offert en pratique clinique, soit des patients en bon état de santé général et présentant peu de comorbidités limitantes.
- Par ailleurs, bien que tous les sujets de l'étude aient reçu une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine, le carboplatine demeure une option assez fréquemment utilisée en pratique au Québec, notamment lorsque le patient présente des contre-indications ou pour la poursuite du traitement adjuvant après une toxicité secondaire à celle-ci.
- La surveillance active est adéquate comme comparateur, car mis à part l'osimertinib pouvant être offert lorsque la tumeur présente une mutation du gène *EGFR*, aucun autre médicament n'est administré à la suite de la chimiothérapie adjuvante.

Efficacité

Après un suivi médian de 32,2 mois, les résultats démontrent que l'atézolizumab entraîne une réduction de 34 % du risque d'événement de SSM (récidive, 2^e cancer primaire du poumon ou décès) dans la population atteinte d'un CPNPC de stades II et IIIA qui exprime le PD-L1 ≥ 1 % et de 21 % dans celle sans égard à l'expression du PD-L1, comparativement à la surveillance active. Les événements comptabilisés pour la SSM étaient de 35 et 46 % chez les sujets atteints d'un CPNPC de stades II et IIIA avec PD-L1 ≥ 1 % et de 39 et 45 % chez ceux de mêmes stades sans égard au PD-L1, respectivement pour l'atézolizumab et la surveillance active. Ces résultats sont statistiquement significatifs. Les courbes de Kaplan-Meier se séparent assez rapidement après le début de la période d'évaluation. Des analyses de sensibilité considérant les sujets perdus de vue et les visites manquées soutiennent les résultats des RRI dans ces 2 populations. Chez les sujets dont les événements de SSM ont pu être confirmés par un comité indépendant, le taux de concordance avec l'évaluation par les investigateurs est de plus de 92,6 % (EMA 2022). L'analyse de la SSM dans la population en ITT n'a pu, quant à elle, démontrer de différence statistique. À cette date butoir, les données de SG dans la population en ITT sont immatures.

Les résultats de SSM obtenus dans le sous-groupe de patients atteints d'un CPNPC de stades II et IIIA qui exprime le PD-L1 ≥ 50 % semblent indiquer une plus grande ampleur d'effet en faveur de l'atézolizumab (RRI 0,43 [intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) 0,27 à 0,68]). Néanmoins, les analyses de sous-groupes présentent des limites importantes qui restreignent la portée des résultats. Cette population correspond à un échantillon plus restreint (n = 229), soit 23 % de la population initiale (n = 1 005), ce qui en réduit la puissance. De plus, on observe des différences entre le groupe exposé à l'atézolizumab et celui sous surveillance active pour certaines caractéristiques de base des patients. Certaines d'entre elles pourraient expliquer en partie une ampleur d'effet qui semble plus grande dans ce sous-groupe : plus grande proportion d'Asiatiques (■ % contre ■ %), meilleur état de performance (ECOG de 0 pour ■ % contre ■ % des sujets) et moins de fumeurs actifs (■ % contre ■ %) dans le groupe recevant l'atézolizumab par rapport au groupe suivi par la surveillance active. De plus, cette analyse ne repose sur aucune hypothèse statistique. Par conséquent, ce résultat est considéré comme exploratoire. Par ailleurs, les récurrences observées dans IMpower010 chez les sujets ayant un CPNPC de stades II et IIIA

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).

avec PD-L1 $\geq 50\%$ ayant reçu l'atézolizumab semblent davantage locorégionales qu'à distance (sur 25 événements de récurrences, 15 sont locorégionales [60 %] et 10 sont à distance [40 %]) comparativement à ceux affectés à la surveillance active. Ces résultats sont toutefois incertains en raison du très faible nombre d'événements. De plus, une telle observation quant à la répartition selon la localisation des récurrences, spécifiquement lorsque la tumeur exprime PD-L1 $\geq 50\%$, n'a pas été rapportée dans l'étude PEARLS, comparant le pembrolizumab (autre immunothérapie) à un placebo comme traitement adjuvant du CPNPC (O'Brien).

La sélection de cette sous-population (CPNPC de stades II et IIIA qui exprime le PD-L1 $\geq 50\%$) pour l'indication reconnue par Santé Canada s'explique par un bénéfice qui semble largement dépendre du stade de la maladie et de l'expression du PD-L1. En effet, les analyses de SSM ne sont pas parvenues à montrer que l'atézolizumab se distinguait de la surveillance active chez les sujets dont le cancer est de stade IB (RRI 0,9776 [IC95 % 0,480 à 2,126]) et chez ceux dont le cancer est de stades II et IIIA avec PD-L1 1-49 % (RRI 0,868 [IC95 % 0,600 à 1,256]). De surcroît, plus de décès ont été constatés dans le groupe de ces mêmes sous-populations recevant l'atézolizumab (15,4 % contre 6,9 % et 23,3 % contre 19,3 %, respectivement). Toutefois, bien qu'un effet différentiel selon l'importance de l'expression du PD-L1 sur la SSM soit plausible en raison du mécanisme d'action de l'atézolizumab, le résultat d'un test d'interaction réalisé par le fabricant pour la SSM des sous-groupes de patients atteints d'un cancer de stade II et IIIA selon l'expression du PD-L1 (entre 1 et 49 % ou $\geq 50\%$) est difficile à interpréter en l'absence d'ajustement relatif à la multiplicité des analyses de sous-groupes ($p = \blacksquare$). Cela ne permet pas d'exclure que le résultat obtenu dans l'étude IMpower10 concernant le sous-groupe dont la tumeur exprime le PD-L1 $\geq 50\%$ puisse être dû au hasard. De plus, il est en contradiction avec celui observé dans la population dont la tumeur exprime PD-L1 $\geq 50\%$ de l'étude PEARLS (O'Brien). Dans cette étude, aucun bénéfice n'a pu être démontré dans cette sous-population.

Dans la sous-population présentant un cancer de stades II et IIIA avec PD-L1 $\geq 50\%$ et sans aberration génomique EGFR ou ALK observée, le résultat de l'analyse *post hoc* pour la SSM est un RRI de 0,43 (IC95 % 0,26 à 0,68). Dans l'étude IMpower010, les 20 sujets de mêmes stades dont le cancer exprime PD-L1 $\geq 50\%$ et présente l'une ou l'autre de ces mutations ne semblent pas répondre défavorablement à l'atézolizumab (RRI \blacksquare [IC95 % \blacksquare à \blacksquare]), contrairement à ce qui est observé dans les analyses de sous-groupes en ce qui concerne la population atteinte d'un CPNPC de stades II et IIIA avec PD-L1 $\geq 1\%$ et aberration génomique EGFR ou ALK connue et à d'autres écrits pour des CPNPC de stades plus avancés (Mazieres 2019, NCCN). De plus, le résultat d'un test d'interaction réalisé par le fabricant pour la SSM selon la présence ou l'absence de mutation du gène *EGFR* ou de réarrangement du gène *ALK*, spécifiquement dans la sous-population atteinte d'un CPNPC de stades II et IIIA avec PD-L1 $\geq 50\%$, n'est pas concluant ($p = \blacksquare$). Ainsi, du point de vue méthodologique, bien que l'étude IMpower010 n'ait pas été conçue à cet effet, rien ne permet d'affirmer que les sujets dont le cancer présente ces mutations pourraient répondre différemment à l'atézolizumab.

Une mise à jour des résultats de SG dans différentes populations, après un suivi médian d'environ 45 mois, est publiée (Felip 2022a). Les résultats présentés dans cette 2^e analyse intermédiaire sont concordants avec ceux de la 1^{re} analyse. Les estimations ponctuelles (RRI) concernant les populations atteintes d'un CPNPC de stades II et IIIA avec PD-L1 $\geq 1\%$, de stades II et IIIA sans égard au PD-L1 et la population en ITT sont respectivement de 0,71 (IC95 % 0,49 à 1,03), de 0,95 (IC95 % 0,74 à 1,24) et de 0,995 (IC95 % 0,78 à 1,28). Les intervalles de confiance incluent tous la valeur 1. Ces données ne

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).

permettent pas de conclure à un bénéfice de SG dans ces populations. Concernant la population atteinte d'un CPNPC de stades II et IIIA avec PD-L1 \geq 50 %, le RRI est de 0,43 (IC95% 0,24 à 0,78). D'après ce résultat, les sujets de cette population ayant reçu l'atézolizumab dans le cadre de l'étude semblent avoir un risque moindre de décès par rapport à la surveillance active. Cependant, en raison des limites associées aux analyses de sous-groupes exploratoires, ces résultats demeurent incertains.

Innocuité

Dans la population en ITT, des effets indésirables de grade 3 ou 4 sont survenus chez 22 % (dont 11 % qui sont considérés comme liés au traitement) des patients exposés à l'atézolizumab et 11,5 % de ceux affectés à la surveillance active. Les plus fréquents dans le groupe recevant atézolizumab sont l'augmentation des enzymes hépatiques (alanine aminotransférase [ALT] : 2 %, aspartate aminotransférase [AST] : 1 %), la fièvre (1 %) et les arthralgies (< 1 %). Parmi les sujets ayant reçu l'atézolizumab, 29 % ont eu une interruption temporaire du traitement et 18 % ont cessé définitivement le médicament en raison d'effets indésirables. On compte 11 % des sujets qui l'ont cessé en raison d'effets indésirables provoqués par l'activation du système immunitaire et 12 % qui ont dû recevoir un corticostéroïde systémique pour contrôler une toxicité de ce type. Finalement, 0,8 % des sujets qui ont reçu l'atézolizumab sont décédés des suites de complications d'effets indésirables liées à ce médicament. Mentionnons toutefois que dans le sous-groupe dont le cancer est de stades II et IIIA avec PD-L1 \geq 50 %, aucun décès lié au traitement n'a été observé. À la mise à jour des résultats, les effets indésirables rapportés sont similaires. Le profil d'innocuité ne semble pas différentiel entre la sous-population de sujets ayant un CPNPC de stades II et IIIA qui exprime le PD-L1 \geq 50 % et la population en ITT. L'effet de ces toxicités sur la qualité de vie des patients n'a pas été évalué dans l'étude. Globalement, les effets indésirables observés sont similaires à ceux documentés avec l'atézolizumab en contexte métastatique (Rittmeyer 2017).

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation de l'atézolizumab, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patient ou d'association de patients.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune communication de clinicien. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Ceux-ci sont d'avis que le CPNPC est une maladie très agressive et que le risque de récurrence après la chirurgie est élevé malgré la prise en charge optimale par les traitements actuels. Qu'elle soit locorégionale ou à distance, le pronostic de SG à la récurrence est défavorable. Il existe donc un réel besoin de traitements supplémentaires pouvant réduire le risque de récurrence. Les cliniciens considèrent que l'ampleur du gain observé sur la SSM en comparaison de la surveillance active dans la population ayant un CPNPC de stades II et IIIA avec une expression du PD-L1 \geq 1 % est importante et qu'elle est cliniquement substantielle pour un PD-L1 \geq 50 %, en dépit des faiblesses méthodologiques inhérentes à cette analyse de sous-groupe exploratoire. Ils ne croient toutefois pas que l'expression forte du PD-L1 pourrait mener à un effet différentiel sur la localisation des récurrences, autrement que par l'effet du hasard. Ils jugent également qu'il est plausible que l'atézolizumab puisse réduire le risque de décès spécifiquement dans cette sous-population.

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).

Les cliniciens sont d'avis que les bénéfices sont insuffisants pour recommander l'atézolizumab comme traitement adjuvant chez les patients dont le cancer présente une mutation du gène *EGFR* ou un réarrangement du gène *ALK*. Selon les données de la littérature (Mazieres, NCCN) et leur expérience clinique, la réponse à l'immunothérapie semble faible ou nulle en présence d'aberrations génomiques telles qu'une mutation du gène *EGFR* ou un réarrangement du gène *ALK*, ce qui en fait une option de dernier recours en cas de progression. Les résultats des analyses de sous-groupes selon la présence d'aberrations génomiques obtenus dans l'étude IMpower010 sont exploratoires et ne changeraient pas leur pratique, plus particulièrement lorsqu'une mutation du gène *EGFR* est présente, puisque l'osimertinib, traitement ciblé remboursé au Québec, est très efficace. De plus, une forte expression du PD-L1 est plus souvent associée à l'*EGFR* non muté (Li 2019, Takada 2018). Ils considèrent donc que le besoin de santé est comblé dans cette population. En ce concerne les cancers présentant un réarrangement du gène *ALK*, les cliniciens mentionnent qu'ils sont rarement diagnostiqués au stade précoce. Ainsi, bien que ces sujets soient inclus dans l'étude IMpower010, les cliniciens considèrent qu'ils auraient pu être exclus, à l'instar d'autres études en cours évaluant des inhibiteurs de point de contrôle (notamment les études [ALCHEMIST Chemo-IO](#), [ANVIL](#), [MERMAID-1](#), [MERMAID-2](#)). Il est mentionné également qu'advenant une récurrence métastatique pendant un traitement adjuvant par l'atézolizumab, l'administration séquentielle d'une immunothérapie et d'une thérapie ciblée sans période d'arrêt suffisante entre les 2 traitements pourrait augmenter le risque de pneumonite (Lisberg 2018, Oxnard 2020). Pour toutes ces raisons, bien que les données de l'étude IMpower010 concernant cette petite population soient insuffisantes pour exclure ces sujets de la population admissible au traitement d'un point de vue méthodologique, les cliniciens ne le prescriraient pas pour ces patients.

Par ailleurs, l'atézolizumab comme traitement adjuvant du CPNPC soulève un questionnement sur la séquence de traitements ultérieurs advenant une récurrence. Aucune donnée d'efficacité d'une immunothérapie lors du retraitement n'est fournie dans l'étude IMpower010. Des publications font état de taux de réponse tumorale objective variables en CPNPC (Cai 2022, Plazy 2022). Il paraît raisonnable de ne pas empêcher l'usage subséquent d'une immunothérapie en contexte de maladie localement avancée non résécable ou métastatique, en l'absence de récurrence pendant le traitement adjuvant et dans les 6 mois suivant la fin de celui-ci. Cependant, lorsqu'un échec survient avant cela, d'autres options de traitement devraient être envisagées à la récurrence.

Quant à l'innocuité, une augmentation des effets indésirables est inévitable lorsque l'on compare un traitement à la surveillance active. La nature et la fréquence des effets indésirables observés avec l'atézolizumab en font un traitement dont l'innocuité est considérée comme acceptable en contexte adjuvant. Le seuil de tolérance aux effets indésirables est moindre en contexte précoce, ce qui peut expliquer un taux d'abandon du traitement plus élevé. La majorité des effets indésirables observés sont transitoires et peuvent être pris en charge, notamment par une interruption temporaire du traitement, ce qui en réduit la gravité et la fréquence. Il demeure que les cliniciens rapportent avoir observé des effets indésirables à long terme dans leur pratique avec des agents de cette classe pharmacologique, tels des dysthyroïdies, un diabète de type I, l'hypocorticisme et l'hypophysite. Certaines toxicités, quoique rares, peuvent mener au décès. Cela nécessite une évaluation minutieuse et individualisée du rapport entre les risques et les bénéfices. Les cliniciens en concluent que ce rapport demeure globalement favorable.

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).

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, ainsi que des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

- Malgré les traitements actuels, les risques de récurrence et de décès associés au CPNPC complètement résecqué demeurent élevés. Après la chimiothérapie, aucun autre traitement adjuvant n'est offert à la majorité des patients, le seul médicament remboursé à cette intention n'étant que pour ceux dont la tumeur est porteuse d'une mutation du gène *EGFR* (osimertinib). Il existe un besoin de traitements adjuvants pouvant réduire le risque de récurrence et guérir la maladie, dont le profil d'innocuité permet de maintenir la qualité de vie et d'éviter les complications à long terme.
- Les résultats d'efficacité et d'innocuité proviennent de l'étude IMpower010, étude de phase III, multicentrique et à répartition aléatoire, comparant l'atézolizumab à la surveillance active. Elle est jugée de bonne qualité méthodologique, en dépit de quelques différences populationnelles par rapport aux patients qui seraient à traiter au Québec, selon les cliniciens. Celle-ci est toutefois à devis ouvert, bien qu'une étude à double insu soit réalisable, selon l'INESSS.
- Bien que l'atézolizumab n'ait pas réduit significativement le risque d'un événement de SSM par rapport à la surveillance active dans l'ensemble de la population (ITT), une réduction de ce risque est démontrée dans 2 sous-populations de l'étude dont le CPNPC est de stades II et IIIA, soit de 34 % lorsque la tumeur exprime le PD-L1 à ≥ 1 % et de 21 % sans égard au PD-L1. La réduction de 34 % est considérée comme cliniquement significative par les cliniciens consultés. Les données de SG sont immatures et ne démontrent pas que l'atézolizumab pourrait prolonger la vie par rapport à la surveillance active dans les 3 populations évoquées.
- L'indication reconnue par Santé Canada inclut les sujets atteints d'un CPNPC de stades II et IIIA qui exprime le PD-L1 à ≥ 50 %. Les résultats concernant cette population sont issus d'analyses de sous-groupes prédéfinies, mais exploratoires puisqu'elles sont exclues de la hiérarchie prévue pour le contrôle de la multiplicité des analyses. L'ampleur de l'effet sur la SSM de l'atézolizumab par rapport à la surveillance active semble plus importante dans ce sous-groupe (RRI 0,43 [IC95 % 0,26 à 0,71]). Le résultat de SG à la 2^e analyse intermédiaire rapporte un RRI de 0,43 (IC95% 0,24 à 0,78) en faveur de l'atézolizumab. Ces résultats sont similaires à ceux observés dans la population concernée par l'indication demandée à l'INESSS par le fabricant. Ils sont à interpréter avec prudence, mais sont jugés cliniquement significatifs par les experts. Bien qu'un gain de SG ne puisse être démontré dans les populations dont le CPNPC est de stades II et IIIA et exprime PD-L1 à ≥ 50 % en raison des limites inhérentes aux analyses de sous-groupes, celui-ci est jugé biologiquement plausible par les cliniciens consultés, en raison du mécanisme d'action de l'atézolizumab.
- Malgré les risques faibles, mais présents, d'effets indésirables graves ou irréversibles et de décès, la toxicité de l'atézolizumab est jugée acceptable par les cliniciens en raison de la mortalité associée aux récurrences du CPNPC.
- La qualité de vie n'a pas été évaluée dans l'étude IMpower010.
- Les cliniciens jugent que l'ajout d'une indication reconnue à l'atézolizumab pourrait modifier la prise en charge du CPNPC au stade précoce pour les patients atteints d'un cancer de stades II et IIIA avec PD-L1 ≥ 50 %, sans mutation du gène *EGFR* ou réarrangement du gène *ALK*. Ils n'envisagent pas de prescrire l'atézolizumab aux patients dont la tumeur présente de telles aberrations génomiques compte tenu de la faible efficacité attendue de l'immunothérapie et de la

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).

disponibilité de l'osimertinib à cette intention pour les patients dont la tumeur présente une mutation du gène *EGFR*.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique de l'atézolizumab est reconnue pour le traitement adjuvant du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC).

Motifs de la position majoritaire

- L'évaluation de la valeur thérapeutique repose sur une étude de bonne qualité. Toutefois, l'indication octroyée à l'atézolizumab par Santé Canada concerne uniquement les patients atteints d'un CPNPC de stades II et IIIA et dont l'expression du PD-L1 est d'au moins 50 %, ce qui correspond à un sous-groupe de cette étude pour lequel les analyses réalisées sont prédéfinies, mais exploratoires. En conséquence, les membres considèrent que les résultats concernant le sous-groupe d'intérêt sont incertains.
- En comparaison de la surveillance active, l'atézolizumab procure une amélioration de la survie sans maladie qu'ils jugent cliniquement importante dans la population atteinte d'un CPNPC de stades II et IIIA dont le pourcentage de cellules tumorales exprimant le PD-L1 est d'au moins 1 %. Les membres estiment fort probable que dans la population dont le pourcentage de cellules tumorales exprimant le PD-L1 est d'au moins 50 %, l'efficacité soit minimalement similaire et qu'il est même plausible qu'elle soit supérieure.
- Bien que les cliniciens émettent des réserves quant à l'usage des immunothérapies en présence d'aberrations génomiques tumorales telles qu'une mutation du gène *EGFR* ou un réarrangement du gène *ALK* en raison d'une efficacité qui semble faible, les membres considèrent que les résultats des analyses de sous-groupes de l'étude IMpower010 et les limites méthodologiques qui y sont liées ne permettent pas de reconnaître un effet différentiel en ce qui concerne la population dont le cancer présente ces aberrations génomiques.
- Des résultats à plus long terme sont nécessaires pour mieux apprécier l'effet différentiel du traitement concernant la survie globale. Cependant, les membres adhèrent à la plausibilité d'un gain de survie globale en raison, notamment, de l'ampleur de l'effet observé dans la population d'intérêt et de la corrélation démontrée entre la survie sans maladie et la survie globale concernant la chimiothérapie adjuvante en CPNPC.
- Les membres jugent que l'innocuité de l'atézolizumab en contexte adjuvant est acceptable en dépit des risques faibles, mais réels, d'effets indésirables à long terme et de décès. Pour être admissibles à l'atézolizumab, les patients doivent avoir subi une résection de leur cancer et avoir suivi une chimiothérapie adjuvante, conditions permettant de sélectionner une population en bon état de santé. Ainsi, ils jugent que les différences observées entre la population incluse dans l'étude et celle à traiter au Québec ne devraient pas affecter significativement les résultats d'innocuité.
- En raison d'une ampleur d'effet qui semble plus importante et sans signal d'une innocuité différentielle, le rapport entre les bénéfices et les risques paraît plus favorable dans la population atteinte d'un CPNPC de stades II et IIIA dont le pourcentage de cellules tumorales exprimant PD-L1 est d'au moins 50 % en comparaison de celle dont le

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).

pourcentage est d'au moins 1 %, ce qui soutient l'indication reconnue par Santé Canada et évaluée par l'INESSS.

- En raison de résultats en contradiction avec ceux d'une autre étude publiée, l'étude PEARLS, une incertitude persiste quant à la population qui pourrait le mieux bénéficier de ce traitement, considérant notamment que plus de décès ont été observés dans 2 sous-groupes de l'étude, soit les patients ayant un CPNPC de stade IB et ceux de stades II et IIIA dont la tumeur exprime PD-L1 de 1 à 49 %. Ces derniers sont toutefois exclus de la population sélectionnée pour l'évaluation, ce qui est rassurant selon les membres.
- En présence d'un cancer agressif comme le CPNPC, les membres considèrent que l'atézolizumab répond à un besoin de santé en réduisant le risque de récurrence, ce qui peut avoir un impact important sur le bien-être des patients. Hormis l'osimertinib chez les patients dont le cancer présente une mutation du gène *EGFR*, aucun autre traitement n'est offert à la suite de la chimiothérapie adjuvante.

Motifs de la position minoritaire

- Bien que le besoin de santé soit jugé important, les membres considèrent que l'incertitude est trop grande pour reconnaître une signification clinique aux résultats de survie sans maladie et de survie globale concernant le sous-groupe d'intérêt.
- Une préoccupation est soulevée quant au surtraitement, c'est-à-dire au risque d'exposer des patients à des toxicités sans qu'ils bénéficient de l'effet du traitement. Ainsi le rapport entre les bénéfices et les risques est considéré comme défavorable.
- L'efficacité d'un retraitement par immunothérapie à la récurrence est incertaine.

JUSTESSE DU PRIX

Le coût d'acquisition de l'atézolizumab se trouve dans le tableau suivant.

Coût d'acquisition de Tecentriq^{MC}

Médicament	Posologie considérée ^a	Prix unitaire ^b	Coût d'acquisition du traitement par cycle de 21 ou 42 jours ^c
Atézolizumab Sol. Perf. I.V. Tecentriq ^{MC}	1 200 mg I.V. tous les 21 jours ou 1 680 mg I.V. tous les 28 jours sur un maximum de 48 semaines.	4 517,10 \$/fiolle de 840 mg/14 ml 6 453,00 \$/fiolle de 1 200 mg/20 ml	6 453 ou 9 034 \$ Maximum (48 semaines) : 103 248 ou 108 410 \$

I.V. : Voie intraveineuse.

a Selon la posologie recommandée par la monographie de produit ou la posologie de l'étude IMpower010, soit 1 200 mg I.V. tous les 21 jours sur un maximum de 16 cycles.

b Ce prix provient du prix de vente garanti soumis par le fabricant.

c Ce coût est calculé dans l'hypothèse d'une utilisation parfaite des médicaments.

Il convient de noter qu'en pratique, des cliniciens pourraient favoriser la posologie de 1 680 mg tous les 28 jours afin de réduire l'utilisation des ressources en établissement de santé comparativement au schéma posologique tous les 21 jours. Toutefois, le coût par patient avec le schéma posologique tous 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).

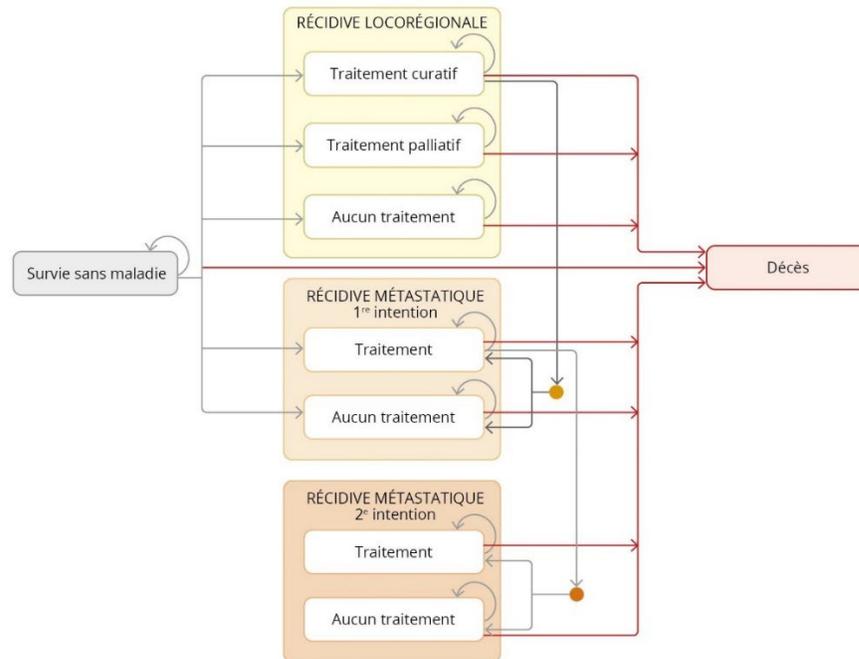
28 jours sur un maximum de 48 semaines est supérieur d'environ 5 %. L'INESSS déplore cette augmentation quant au coût par patient et estime qu'il devrait plutôt être équivalent entre les schémas posologiques. Notons que la fiole de 60 mg/ml (14 ml) est une nouvelle teneur qui n'est pas inscrite sur la *Liste des médicaments – Établissements*.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

L'analyse soumise par le fabricant a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) de l'atézolizumab comparativement à la surveillance active pour le traitement adjuvant du CPNPC de stades II et IIIA dont la tumeur exprime PD-L1 ≥ 50 %. Cette analyse :

- se base sur le modèle de Markov présenté à la figure ci-dessous;

Représentation adaptée de la structure du modèle pharmacoéconomique



- porte sur un horizon temporel de 39 ans, ce qui représente un horizon à vie pour la totalité des patients;
- s'appuie notamment sur les données d'efficacité et d'innocuité concernant les sous-groupes de patients ayant un CPNPC de stades II et IIIA dans l'étude IMpower010, soit ceux dont la tumeur exprime PD-L1 ≥ 1 % ainsi que ceux exprimant PD-L1 ≥ 50 %, incluant et excluant les tumeurs présentant une mutation du gène *EGFR* ou un réarrangement du gène *ALK*. Les résultats cliniques sont extrapolés sur l'ensemble de l'horizon temporel en leur présumant une distribution paramétrique;
- retient des valeurs d'utilité provenant de la documentation scientifique, principalement de l'étude de Jang (2010);
- est réalisée selon la perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts d'acquisition et d'administration des médicaments, du suivi médical, des traitements subséquents ainsi que ceux associés aux soins de fin de vie. À ceux-ci s'ajoutent les coûts indirects en perte de productivité.

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 le fabricant, le RCUI de l'atézolizumab comparativement à la surveillance active, selon une approche probabiliste, est estimé en moyenne à ■ \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné).

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. La structure du modèle, comprenant différents types de récurrence, est appropriée pour traduire les effets et conséquences d'un traitement adjuvant pour le CPNPC. L'Institut a relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du RCUI et il a effectué des analyses en apportant les modifications suivantes :

- Type de récurrence évitée : Le fabricant génère un avantage en faveur de l'atézolizumab quant au type de récurrence évitée. En effet, comparativement à la surveillance active, il estime que l'atézolizumab aurait une incidence relative plus importante sur la réduction des récurrences métastatiques que sur celle des récurrences locorégionales. Selon l'INESSS, les résultats sur lesquels repose ce paramètre étaient exploratoires au sein de l'étude IMpower010, en plus de ne comporter que très peu d'évènements. Considérant le risque de biais et son effet sur les résultats, en faveur de l'atézolizumab, l'INESSS s'attendrait à une démonstration statistiquement significative. Notons que les cliniciens consultés considèrent également qu'une telle hypothèse est peu plausible. Ainsi, l'INESSS n'octroie aucun avantage sur ce paramètre dans son analyse.
- Guérison : Dans son analyse, le fabricant présume que la quasi-totalité des patients sera guérie 5 ans après la chimiothérapie adjuvante sans réapparition de la maladie. Selon l'INESSS, une rémission durable est visée dans cette pathologie à ce stade et les cliniciens consultés sont d'avis qu'un patient n'ayant pas eu de réapparition de la maladie dans les 5 ans suivant la fin de son traitement adjuvant est estimé en rémission durable et potentiellement guéri. Ceux-ci sont également d'avis que cette guérison peut être confirmée plus tardivement chez un patient traité comparativement à un patient sous surveillance active. Les durées estimées par le fabricant ont donc été modulées afin que le moment où les patients sont considérés comme guéris soit légèrement plus tardif avec l'atézolizumab, soit un différentiel équivalent à la durée de traitement additionnelle.
- Retraitement par immunothérapie : Selon le fabricant, un patient pourrait recevoir à nouveau une immunothérapie advenant une récurrence métastatique survenant au moins 6 mois après le début de son traitement adjuvant à l'atézolizumab. Selon les cliniciens consultés par l'INESSS, une telle pratique ne pourrait pas être considérée avant 6 mois après la fin du traitement adjuvant à l'atézolizumab.

En raison de l'incertitude des données cliniques concernant le sous-groupe de patients visé par la présente évaluation, soit les patients présentant un CPNPC de stades II et IIIA exprimant PD-L1 $\geq 50\%$, l'INESSS a adopté une approche par scénarios afin d'explorer l'efficacité de l'atézolizumab. En effet, l'incertitude réside principalement sur l'ampleur de son effet sur la SSM et la SG. Ainsi, 2 scénarios ont été mis de l'avant :

- Scénario supérieur : Les données utilisées pour modéliser l'efficacité de l'atézolizumab correspondent à celles relevées chez les patients ayant un CPNPC de stades II et IIIA exprimant PD-L1 $\geq 1\%$ dans l'étude IMpower010. En effet, les données relatives à cette population sont robustes et il est estimé que l'effet de l'atézolizumab sur la SSM pour les CPNPC exprimant PD-L1 $\geq 50\%$ serait minimalement équivalent à ce qui est observé chez ces patients. Toutefois, une limite réside dans cette analyse, puisqu'un gain de SG résiduel est généré dans l'analyse du fabricant. Dans

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).

l'étude IMpower010, l'atézolizumab n'a pas démontré de gain de SG dans cette population par rapport à la surveillance active. En raison notamment de la structure du modèle, basé sur la traduction d'un gain de SSM en gain de SG, l'INESSS ne pouvait retirer adéquatement cet avantage.

- Scénario inférieur : Pour cette analyse, les données cliniques correspondant à la population d'intérêt pour cette évaluation, soit les patients ayant un CPNPC exprimant PD-L1 $\geq 50\%$, sont utilisées. Bien que ces données soient empreintes d'incertitude, il ne peut être exclu que les patients dont le cancer présente un taux d'expression de PD-L1 élevé puissent bénéficier davantage de l'atézolizumab, considérant notamment son mécanisme d'action. Notons que dans ce sous-groupe, un gain de SG semble se dégager dans l'étude. Toutefois, il convient de rappeler qu'il réside de l'incertitude quant à l'interprétation de ces résultats, en raison notamment de limites concernant les analyses de sous-groupe et leur caractère exploratoire.

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant Tecentriq^{MC} à la surveillance active pour le traitement adjuvant du CPNPC de stades II et IIIA dont la tumeur exprime PD-L1 $\geq 50\%$

	Δ AVG	Δ QALY	Δ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE PROBABILISTE) ^a				
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE DÉTERMINISTE)				
INESSS				
SCÉNARIO INFÉRIEUR (APPROCHE PROBABILISTE) ^a	1,66	1,24	73 098	59 195 ^b
SCÉNARIO SUPÉRIEUR (APPROCHE PROBABILISTE) ^a	0,83	0,60	77 271	128 178 ^b

Δ Coûts

Δ QALYs

- Seuil de 100 000 \$/QALY gagné
- Seuil de 50 000 \$/QALY gagné
- RCUI moyen - Scénario inférieur
- Résultats des simulations - Scénario supérieur
- Résultats des simulations - Scénario inférieur
- RCUI moyen - Scénario supérieur

Courbe d'acceptabilité du rapport coût-efficacité incrémental

Probabilité d'efficacité

\$/QALY gagné

- 50 000 \$/QALY gagné
- 100 000 \$/QALY gagné
- Scénario inférieur
- Scénario supérieur

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; CPNPC : Cancer du poumon non à petites cellules; MSSS : Ministère de la Santé et des Services sociaux; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

- a Elle repose sur 1 000 (fabricant) et 5 000 (INESSS) itérations aléatoires de valeurs à partir de lois de probabilité spécifiques pour chacun des paramètres de l'analyse.
- b L'utilisation de la perspective du MSSS a un impact marginal sur les résultats. Par ailleurs, selon une approche déterministe, le RCUI des scénarios inférieur et supérieur est de 59 195 et 121 885 \$/QALY gagné, respectivement.

Il ressort globalement de ces analyses que le RCUI le plus vraisemblable se situerait entre 59 000 et 128 200 \$/QALY gagné. Rappelons que le scénario supérieur serait vraisemblablement sous-estimé en raison du gain résiduel de SG en faveur de l'atézolizumab, qui n'a pu être retiré.

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).

Pour obtenir un RCUI de 50 000 \$/QALY gagné, un prix de vente inférieur de 14 % (scénario inférieur) et 54 % (scénario supérieur) doit être présumé. De plus, pour obtenir un RCUI de 100 000 \$/QALY gagné, une réduction du prix d'environ 17 % (scénario supérieur) est nécessaire.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

La conduite clinique actuelle après la chirurgie et la chimiothérapie adjuvante est la surveillance active. L'introduction d'une immunothérapie au stade précoce de la maladie, notamment par l'ajout d'une nouvelle indication pour l'atézolizumab sur la *Liste des médicaments – Établissements*, nécessite des ressources additionnelles au sein du système de santé. Toutefois, un bénéfice au stade précoce pourrait se traduire éventuellement par une réduction des ressources dédiées aux traitements de la maladie plus avancée.

Test compagnon

Dans le cadre des présents travaux d'évaluation, l'INESSS a procédé de manière simultanée à l'évaluation du test compagnon associé au médicament. Les recommandations relatives au test compagnon de l'atézolizumab et issues de cette évaluation sont présentées dans un avis complémentaire ([INESSS 2023](#)).

Selon les algorithmes actuels d'investigation, de traitement et de suivi en cancer du poumon, la mesure de l'expression du marqueur PD-L1 n'est pas préconisée au stade précoce ([INESSS 2022](#)). Or, bien que les experts affirment que l'analyse du PD-L1 n'est pas effectuée d'emblée chez tous les patients à un stade précoce, ils concèdent que la conduite concernant l'analyse du PD-L1 demeure variable d'un centre à l'autre.

Présentement, l'analyse du marqueur PD-L1 par immunohistochimie figure au [Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale](#) du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), ci-après nommé Répertoire, pour les patients atteints d'un CPNPC. Il s'agit d'une analyse qui s'est vu attribuer récemment une nouvelle hiérarchie de sorte que les laboratoires désignés sont les suivants : les laboratoires de pathologie du Centre universitaire de santé McGill, de l'Hôpital général juif, et du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, ainsi que le laboratoire d'anatomopathologie et cytologie de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec.

Advenant l'ajout d'une indication reconnue à l'atézolizumab sur la *Liste des médicaments – Établissements*, l'accès à l'analyse PD-L1 serait justifié pour les patients ayant un CPNPC de stades II et IIIA, pour lesquels un traitement adjuvant serait envisagé. Une augmentation de la volumétrie liée au test PD-L1 serait à prévoir.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse soumise par le fabricant vise à évaluer l'incidence budgétaire de l'ajout d'une indication reconnue à l'atézolizumab pour le traitement adjuvant du CPNPC de stades II et IIIA dont la tumeur exprime PD-L1 $\geq 50\%$. 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	Valeurs	
	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre annuel de personnes nouvellement admissibles au traitement (sur 3 ans)	■, ■ et ■	105, 105 et 106 ^a
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de l'atézolizumab (sur 3 ans)	■, ■ et ■ %	70, 80 et 90 %
Principale provenance de ces parts de marché	Surveillance active	Surveillance active
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Test diagnostique PD-L1 (valeur pondérée)	■ \$	105 \$
Coût moyen par personne traitée (sur 3 ans)	■ \$	84 985 \$

a Ces estimations sont dérivées des données médico-administratives portant sur le nombre de chirurgies effectuées pour le cancer du poumon sur la période s'échelonnant de 2016 à 2021.

Selon le fabricant, le traitement de ■ patients aurait une incidence budgétaire sur 3 ans de ■ \$ pour les établissements de santé. À celle-ci s'ajoutent les coûts relatifs aux analyses biomédicales (■ \$ sur 3 ans).

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la structure du modèle du fabricant permet d'estimer adéquatement l'impact budgétaire attendu concernant la population ciblée par l'indication. De plus, les hypothèses formulées à l'égard du nombre de patients admissibles au traitement sont bien référencées. Néanmoins, il ne peut adhérer à l'ensemble des hypothèses formulées. Par ailleurs, l'INESSS a préféré recourir à l'utilisation des données médico-administratives auxquelles il a accès et a réalisé son propre modèle d'analyse d'impact budgétaire à partir de celles-ci. Ainsi, pour ses projections, il utilise les données portant plus précisément sur le nombre de chirurgies effectuées pour le cancer du poumon, auxquelles il applique des hypothèses pour cibler spécifiquement les personnes admissibles au traitement. Cette approche a pour effet d'augmenter le nombre de patients nouvellement admissibles comparativement à celui estimé par le fabricant. Les autres différences entre les 2 approches ayant le plus d'effet sur les résultats sont présentées plus bas.

- Parts de marché de l'atézolizumab : Les experts consultés estiment, considérant le besoin de santé important pour ces patients, l'efficacité observée du traitement et l'habitude qu'ont les cliniciens des effets de ce médicament, que les parts de marché de l'atézolizumab supposées par le fabricant seraient sous-estimées. Par conséquent, l'INESSS retient des valeurs plus élevées. Cette modification a pour effet d'augmenter l'impact budgétaire.
- Durée de traitement et coût moyen par personne traitée : Le fabricant estime le coût moyen en considérant la durée maximale de traitement à l'atézolizumab, soit 16 cycles à la dose de 1 200 mg tous les 21 jours. L'INESSS calcule plutôt ce coût, sur une période de 3 ans, à l'aide de la courbe de temps en traitement retenue par son analyse pharmacoéconomique, dérivée de l'étude IMpower010.

Notons que les traitements subséquents, plus précisément en cas de récurrence métastatique, n'ont pas été considérés dans l'analyse du fabricant ni dans celle de l'INESSS. Ceux-ci pourraient tout de même avoir une incidence sur les coûts considérant notamment que l'atézolizumab réduit les récurrences et, donc, le nombre de patients qui auront recours à un traitement au stade métastatique. De plus, le type de traitement administré à la récurrence métastatique serait modifié, particulièrement dans le cas des

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).

récidives précoces, pour lesquelles une chimiothérapie serait préférée à une immunothérapie. Toutefois, en considérant le court horizon temporel de l'analyse d'impact budgétaire (3 ans), l'impact serait observé principalement chez les patients commençant l'atézolizumab à la 1^{re} année de l'analyse. En considérant les traitements subséquents, l'impact budgétaire pourrait être réduit par rapport aux estimations sur 3 ans présentées.

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue à Tecentriq^{MC} sur la Liste des médicaments – Établissements pour le traitement adjuvant du CPNPC de stades II et IIIA dont la tumeur exprime PD-L1 ≥ 50 % (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	3 813 707 \$	6 804 241 \$	7 705 625 \$	18 323 573 \$
Nombre de personnes	74	135	152	253 ^a
IMPACT NET				
Établissements	3 813 707 \$	6 804 241 \$	7 705 625 \$	18 323 573 \$
Analyses de sensibilité déterministes	Scénario inférieur ^b			> 10 704 650 \$
	Scénario supérieur ^c			34 244 026 \$

CPNPC : Cancer du poumon non à petites cellules.

a Nombre total de patients distincts qui auront amorcé le traitement sur 3 ans.

b Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une approche alternative reposant plutôt sur des données médico-administratives portant plus précisément sur le nombre de patients ayant subi une chirurgie en raison d'un cancer du poumon et ayant reçu une chimiothérapie adjuvante. Les patients recevant une chimiothérapie adjuvante sont ciblés grâce à un code d'acte de supervision de chimiothérapie par un professionnel de la santé. Toutefois, l'INESSS est conscient que cette approche sous-estime le nombre de patients recevant une chimiothérapie adjuvante, car ce code d'acte de supervision n'est pas utilisé dans tous les établissements de santé. Ainsi, l'INESSS retient cette approche dans son scénario inférieur, en considérant toutefois que l'impact budgétaire serait vraisemblablement supérieur. Notons qu'avec cette approche, 148 patients sur 3 ans seraient traités à l'atézolizumab.

c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation de 10 % de la proportion de patients admissible à une chimiothérapie adjuvante et d'une augmentation de 10 % de la proportion de patients présentant des cellules tumorales exprimant le PD-L1 ≥ 50 % (473 patients traités sur 3 ans).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 18,3 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé au cours des 3 premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue à l'atézolizumab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 253 patients seraient traités sur cette période.

Il convient toutefois de préciser qu'une incertitude réside dans l'analyse en lien avec les projections portant sur le nombre de chirurgies effectuées pour le cancer du poumon. En effet, en 2021, le Gouvernement du Québec a mis en place le [projet de démonstration de dépistage du cancer du poumon](#), visant à effectuer un dépistage préventif du cancer du poumon chez les personnes âgées de 55 à 74 ans qui présentent des facteurs de risque. Ainsi, ce projet pourrait avoir un impact sur le nombre de chirurgies effectuées dans les 3 prochaines années et viendrait conjointement augmenter le nombre de patients admissibles à l'atézolizumab. Selon les données préliminaires du projet et les projections de dépistage, une augmentation d'environ 5 % de patients traités à l'atézolizumab serait à attendre dans les 3 prochaines années.

Par ailleurs, des coûts additionnels de 422 730 \$ sur 3 ans relatifs à la réalisation de l'analyse du marqueur PD-L1 sont également attendus. Notons que des coûts d'honoraires liés à l'interprétation de

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).

ces tests par un médecin spécialiste en pathologie sont aussi à prévoir. Il convient de préciser que certains établissements de santé procèdent déjà à l'utilisation de ce test à ce stade de la maladie, ce qui viendrait réduire les coûts attendus.

PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES – ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques ainsi que des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi :

Valeur thérapeutique

- Il existe un besoin non comblé pour améliorer le pronostic des patients atteints d'un CPNPC au stade précoce malgré les traitements actuels, particulièrement lorsque la tumeur ne présente pas de mutation du gène *EGFR*. Un tel traitement devrait augmenter les chances de guérison, ou, à défaut, réduire le risque de récurrence, tout en ayant un profil d'innocuité acceptable permettant de maintenir la qualité de vie et d'éviter les complications à long terme.
- L'ensemble des résultats repose sur l'étude IMpower010, jugée de bonne qualité méthodologique par l'INESSS en dépit de son devis ouvert et de quelques différences populationnelles observées par rapport aux patients qui seraient à traiter au Québec, selon les cliniciens. Cette étude montre qu'en comparaison de la surveillance active, l'atézolizumab améliore significativement la SSM dans la population présentant un CPNPC de stades II et IIIA qui exprime le PD-L1 à $\geq 1\%$ ou sans égard au PD-L1. Le gain de SSM obtenu pour les CPNPC exprimant le PD-L1 est cliniquement significatif, selon les experts consultés. Aucun bénéfice statistique n'est démontré sur l'ensemble de la population en intention de traiter (stades IB à IIIA). En ce qui concerne ces 3 populations évoquées, aucune amélioration de la SG n'a pu être démontrée.
- L'amélioration de la SSM semble de plus grande ampleur chez les sujets atteints d'un CPNPC de stades II et IIIA lorsque l'expression du PD-L1 dans la tumeur est $\geq 50\%$ (population de Santé Canada). Le résultat de SG montre un RRI dont l'intervalle de confiance exclut la valeur 1. Ces résultats sont jugés cliniquement significatifs par les experts. Bien qu'un gain de SG ne puisse être démontré concernant ces populations en raison des limites associées aux analyses de sous-groupes et à leur caractère exploratoire, celui-ci est jugé biologiquement plausible par les cliniciens consultés.
- Le devis et les résultats de l'étude ne permettent pas de tirer des conclusions quant à l'efficacité de l'atézolizumab en présence d'une mutation du gène *EGFR* ou d'un réarrangement du gène *ALK*. Les cliniciens consultés n'envisagent pas de prescrire une immunothérapie à ces patients en contexte adjuvant.
- L'innocuité de l'atézolizumab en contexte adjuvant semble similaire à celle observée au stade avancé. Selon les cliniciens consultés, le rapport entre les risques et les bénéfices est acceptable en raison de la mortalité liée aux récurrences du CPNPC, malgré un risque faible d'effets indésirables à long terme ou de décès. L'effet du traitement sur la qualité de vie n'a pas été évalué.
- En l'absence de données robustes à cet égard, une incertitude demeure quant au traitement subséquent le plus optimal pour ces patients et à l'efficacité d'un retraitement par immunothérapie.

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).

Justesse du prix et rapport entre le coût et l'efficacité

- Le coût d'acquisition de l'atézolizumab est de 6 453 \$ sur 21 jours. Le coût de traitement sur une durée maximale de 48 semaines est de 103 248 \$. Notons toutefois que ce coût pourrait être augmenté de 5 % si un schéma posologique sur 28 jours était privilégié.
- Une approche par scénarios est adoptée par l'Institut pour évaluer l'efficacité de l'atézolizumab en raison, notamment, de l'incertitude des données cliniques chez le sous-groupe visé par la présente évaluation :
 - Le scénario inférieur fait état d'un ratio coût-utilité incrémental d'environ 59 000 \$/QALY gagné, lequel tient compte des données de l'analyse de sous-groupe exploratoire de l'étude IMpower010 des patients ayant un CPNPC de stades II et IIIA exprimant PD-L1 \geq 50 %.
 - Le scénario supérieur fait état d'un ratio coût-utilité incrémental d'environ 128 000 \$/QALY gagné, lequel tient compte des données de l'étude IMpower010 chez les patients ayant un CPNPC de stades II et IIIA exprimant PD-L1 \geq 1 %.
- Une baisse de prix d'environ 14 % (scénario inférieur) et 54 % (scénario supérieur) doit être appliquée à l'atézolizumab, selon le scénario, pour obtenir un RCUI de 50 000 \$/QALY gagné. Pour obtenir un RCUI de 100 000 \$/QALY gagné, une réduction du prix d'environ 17 % (scénario supérieur) est nécessaire.

Conséquences de l'inscription sur la santé de la population et sur le système de santé et des services sociaux

- Considérant qu'après la chimiothérapie adjuvante, les patients ne reçoivent actuellement pas d'autres traitements systémiques avant la récurrence le cas échéant (sauf ceux dont le cancer est porteur d'une mutation du gène *EGFR*), l'ajout de cette indication reconnue à l'atézolizumab sur la *Liste des médicaments – Établissements* nécessiterait des ressources supplémentaires pour les suivis, la préparation et l'administration du médicament. Les ressources octroyées pour le traitement des récurrences pourraient toutefois être réduites, mais l'évaluation de leur ampleur ne peut être déterminée précisément.
- Advenant l'ajout de cette indication reconnue à l'atézolizumab comme traitement adjuvant pour des patients ayant un CPNPC de stade précoce, l'analyse du marqueur PD-L1 devra être réalisée. Des coûts supplémentaires d'environ 423 000 \$ sur 3 ans sont ainsi à prévoir pour la réalisation de cette analyse.
- Des coûts additionnels d'environ 18 M\$ sont attendus sur le budget des établissements de santé au cours des 3 prochaines années pour traiter 253 patients.

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 et une nouvelle teneur à l'atézolizumab sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement adjuvant du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC).

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

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

- Les membres jugent que l'atézolizumab entraîne un bénéfice cliniquement significatif de survie sans maladie. Le rapport entre les risques et les bénéfices paraît favorable. Il est probable que dans le sous-groupe exploratoire de la population atteinte d'un CPNPC de stades II et IIIA dont le pourcentage de cellules tumorales exprimant le PD-L1 dans la tumeur est d'au moins 50 %, l'efficacité soit minimalement similaire à celle du groupe de mêmes stades avec PD-L1 d'au moins 1 %. Il est plausible qu'elle soit supérieure. Une amélioration de la survie globale, spécifiquement dans la sous-population considérée pour l'évaluation, bien que spéculative, paraît tout de même envisageable.
- Les constats méthodologiques de l'étude IMpower010 ne permettent pas d'exclure les sujets dont le cancer présente une mutation du gène de l'*EGFR* ou un réarrangement du gène *ALK* de l'indication reconnue. Toutefois, les membres sont rassurés du fait que les cliniciens ne prescriraient pas l'immunothérapie à ces patients au stade précoce.
- Les membres considèrent que l'atézolizumab répond à un besoin de santé en réduisant le risque de récurrence, ce qui peut avoir un impact important sur le bien-être des patients.
- Bien que l'introduction d'une immunothérapie au stade précoce de la maladie nécessite des ressources additionnelles, les membres sont d'accord qu'une réduction des récurrences pourrait se traduire par une réduction éventuelle des ressources dédiées aux traitements de la maladie plus avancée.
- Comparativement à la surveillance active, les ratios coût-utilité incrémentaux de l'atézolizumab sont jugés élevés, ce qui en fait une option non efficiente. Les membres soulèvent également le fait que le scénario supérieur inclut un bénéfice de survie globale qui n'a pas été démontré dans l'étude IMpower010. Son ratio pourrait donc être plus élevé.
- Son usage pour la présente indication engendrerait des coûts importants sur le budget des établissements de santé.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de l'atézolizumab pour le traitement adjuvant du CPNPC constituerait une décision responsable, juste et équitable si son utilisation était encadrée par une indication reconnue et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Imfinzi^{MC} (durvalumab)

- Dans un souci de concordance, si une nouvelle indication est ajoutée à l'atézolizumab sur la *Liste des médicaments – Établissements*, il est recommandé d'également modifier l'indication reconnue d'Imfinzi^{MC} (durvalumab). L'indication proposée est la suivante :
 - ◆ en monothérapie, pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules au stade localement avancé et inopérable, chez les personnes :
 - dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base d'un sel de platine;
 - et

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).

- dont le traitement de chimioradiothérapie antérieur s'est terminé au cours des 6 dernières semaines;
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 selon les critères iRECIST confirmée par imagerie.

La durée maximale du traitement est de 12 mois.

Il est à noter que le durvalumab n'est pas autorisé à la suite de l'échec d'un anticorps ciblant le PD1 ou le PD-L1 si celui-ci a été administré pour le traitement du cancer du poumon.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Cai Z, Zhan P, Song Y et coll.** Safety and efficacy of retreatment with immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer : a systematic review and meta-analysis. *Transl Lung Cancer Res* 2022;11(8):1555-66.
- **Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer**, en collaboration avec la Société canadienne du cancer, Statistique Canada et l'Agence de la santé publique du Canada. Résumé du nombre projeté de cas de cancer et de décès par cancer au Québec (QC) en 2022. *Statistiques canadiennes sur le cancer 2022*. Disponible à : [qc-specific-stats-2022-fr.pdf \(cancer.ca\)](#)
- **Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer**, en collaboration avec la Société canadienne du cancer, Statistique Canada et l'Agence de la santé publique du Canada. *Statistiques canadiennes sur le cancer : Rapport spécial de 2020 sur le cancer du poumon de la Société canadienne du cancer*. Toronto, Ontario: Société canadienne du cancer 2020. Disponible à : <https://cdn.cancer.ca/-/media/files/cancer-information/resources/publications/2020-canadian-cancer-statistics-special-report/2020-canadian-cancer-statistics-special-report-fr.pdf>
- **Consonni D, Pierobon M, Gail MH, et coll.** Lung cancer prognosis before and after recurrence in a population-based setting. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(6):djv059.
- **D'Arcangelo M, D'Incecco A, Ligorio C, et coll.** Programmed death ligand 1 expression in early stage, resectable non-small cell lung cancer. *Oncotarget* 2019;10(5):561-72.
- **European Medicines Agency (EMA)**. 22 avril 2022. Assessment report, Tecentriq. International non-proprietary name: atezolizumab.
- **Felip E, Altorki N, Vallieres E, et coll.** IMpower010 : Overall survival interim analysis of a phase III study of atezolizumab vs best supportive care in resected NSCLC. Présentation orale au congrès de l'International association for the study of lung cancer. 6 au 9 août 2022a. Vienne. Autriche.
- **Felip E, Altorki N, Zhou C, et coll.** Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021a;398:1344-57.
- **Felip E, Altorki N, Zhou C et coll.** Atezolizumab vs best supportive care in Stage II-IIIa NSCLC with high PD-L1 expression: sub-analysis from the pivotal Phase III IMpower010 study. Présentation orale à European Lung Cancer Congress 2022b.

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).

- **Felip E, Vallieres E, Zhou C, et coll.** IMpower010: sites of relapse and subsequent therapy from a phase 3 study of atezolizumab vs best supportive care after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa NSCLC. présentation orale à ESMO 2021b.
- **Fiteni D, Westeel V, Bonnetain F.** Surrogate endpoints for overall survival in lung cancer trials: a review. *Expert Rev Anticancer Ther* 2017;17(5):447-54.
- **Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et coll.** The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*, 2016;11(1):39-51.
- **Hoffmann-La Roche Limitée.** Monographie de produit TECENTRIQ^{MC}. Mississauga; 14 janvier 2022.
- **Jang RW, Isogai PK, Mittmann N, et coll.** Derivation of utility values from European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life-Core 30 questionnaire values in lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2010;5(12):1953-57.
- **Li W, Song P, Guo L, et coll.** Clinical significance of $\geq 50\%$ PD-L1 expression with the SP263 monoclonal antibody in non-small cell lung cancer patients. *Thoracic Cancer* 2019;10:175-82.
- **Lisberg A, Cummings A, Goldman JW, et coll.** A phase II study of pembrolizumab in EGFR-mutant, PD-L1+, tyrosine kinase inhibitor naïve patients with advanced NSCLC. *J Thorac Oncol* 2018;13(8):1138-45.
- **Maughen A, Pignon JP, Burdett S, et coll.** Surrogate endpoints for overall survival in chemotherapy and radiotherapy trials in operable and locally advanced lung cancer: a re-analysis of meta-analyses of individual patients' data. *Lancet Oncol* 2013;14:619-26.
- **Mazieres J, Drilon A, Lusque A, et coll.** Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations : results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol* 2019;30(8):1321-8.
- **National Cancer Institute.** Surveillance, epidemiology, and end results program: lung and bronchus cancer [En ligne. Page consultée le 22 décembre 2022]. Disponible à : [Lung and Bronchus Cancer — Cancer Stat Facts](#)
- **National Comprehensive Cancer Network.** NCCN clinical practice guidelines in oncology, Non-Small Cell Lung Cancer 2022. Version 5.2022.
- **O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, et coll.** Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-081): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022;23:1274-86.
- **Oxnard GR, Yang JCH, Kim SW, et coll.** TATTON: a multi-arm, phase Ib trial of osimertinib combined with selumetinib, savolitinib, or durvalumab in EGFR-mutant lung cancer. *Ann Oncol* 2020;31(4):507-16.
- **Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et coll.** LACE Collaborative Group. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3552-9.
- **Plazy C, Hannani D, Gobbini E.** Immune checkpoint inhibitor rechallenge and resumption: a systematic review. *Curr Oncol Rep* 2022;24(9):1095-106.
- **Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et coll.** Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer: a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389:255-65.
- **Sugimura H, Nichols FC, Yang P, et coll.** Survival after recurrent nonsmall-cell lung cancer after complete pulmonary resection. *Ann Thorac Surg* 2007;83:409-18.
- **Takada K, Toyokawa G, Tagawa T, et coll.** PD-L1 expression according to the EGFR statut in primary lung adenocarcinoma. *Lung Cancer* 2018;116:1-6.
- **Wu YL, Herbst RS, Mann H, et coll.** ADAURA: phase III, double-blind, randomized study of osimertinib versus placebo in EGFR mutation-positive early-stage NSCLC after complete surgical resection. *Clin Lung Cancer* 2018;19(4):e533-6.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

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).