

Examen en vue du remboursement de l'ACMTS

# Encorafénib (Braftovi)

**Indication** : En combinaison avec le cétuximab, dans le traitement du cancer colorectal métastatique porteur d'une mutation *BRAF* V600E, détectée au moyen d'un test validé, chez le patient ayant reçu un traitement antérieur.

**Promoteur** : Pfizer Canada ULC

**Recommandation finale** : Rembourser sous réserve de conditions

ISSN : 2563-6596

**Avis de non-responsabilité :** L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'un tribunal de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document est autorisée à des fins non commerciales seulement pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

**Caviardage :** À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

**L'ACMTS :** L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

**Financement :** L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

## Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Braftovi?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Braftovi dans le traitement du cancer colorectal métastatique (CCRm) sous réserve de certaines conditions.

### Quelles sont les conditions de remboursement?

Braftovi ne doit être remboursé que s'il est utilisé en combinaison avec le cétuximab et prescrit par des cliniciens dotés d'une expérience du traitement du cancer colorectal, et si le coût du médicament est réduit.

### Quels sont les patients admissibles?

Braftovi ne doit être remboursé que chez les patients atteints du CCRm avec mutation V600E du gène *BRAF* (mutation *BRAF* V600E), qui ont déjà reçu au moins un traitement général du CCRm, ont un bon indice fonctionnel, et dont le fonctionnement des organes est suffisant. Braftovi ne doit pas être remboursé chez les patients qui ont reçu un traitement antérieur par un inhibiteur du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) ou un inhibiteur de protéine kinase ciblant *BRAF*.

### Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

- Les données probantes issues d'un essai clinique montrent que Braftovi en combinaison avec le cétuximab prolonge la survie et retarde de quelques mois la progression de la maladie par rapport à la chimiothérapie.
- Braftovi en combinaison avec le cétuximab pourrait combler des besoins importants pour les patients, notamment en prolongeant la survie, en réduisant au minimum les effets indésirables et en soulageant les symptômes.
- D'après les prix accessibles au public, Braftovi (en combinaison avec le cétuximab) n'est pas considéré comme rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée chez la population indiquée, comparativement aux autres traitements actuellement remboursés. Les données probantes économiques indiquent qu'il faudrait une réduction de prix de 99 % de Braftovi, et de 60 % du cétuximab pour que Braftovi soit rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée.
- Si l'on se fie aux prix accessibles au public, l'impact budgétaire sur trois ans de Braftovi (en combinaison avec le cétuximab) serait d'au moins 113 000 000 \$.

## Autres renseignements

### Qu'est-ce que le CCRm porteur d'une mutation *BRAF* V600E?

Le cancer colorectal arrive au troisième rang des cancers les plus courants au Canada; on estime qu'il y a eu 26 900 nouveaux cas en 2020. Environ 20 % sont métastatiques au moment du diagnostic et des mutations *BRAF* sont présentes dans 10 % à 15 % des cas, la mutation *BRAF* V600E étant la plus courante. Le CCRm porteur d'une mutation *BRAF* V600E est une forme de cancer colorectal d'évolution des plus rapides; il est associé à un sombre pronostic et une survie très brève.

## **Besoins non comblés des patients atteints de CCRm porteur d'une mutation *BRAF* V600E**

Le CCRm se traite au moyen de schémas de chimiothérapie, lesquels entraînent de la fatigue, des nausées et des vomissements. Actuellement, il n'y a pas de traitement du CCRm qui cible la mutation *BRAF* V600E. Un besoin se fait sentir d'avoir des traitements qui prolongent la survie et améliorent la qualité de vie, et dont le profil d'effets secondaires est acceptable.

## **Combien coûte Braftovi?**

On s'attend à ce que le traitement par Braftovi (en combinaison avec le cétuximab) coûte environ 13 203 \$ par personne, par cycle de 28 jours.

## Recommandation

Le Comité pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS recommande le remboursement de l'encorafénib dans le traitement du cancer colorectal métastatique (CCRm) porteur d'une mutation *BRAF* V600E, détectée au moyen d'un test validé, chez le patient ayant reçu un traitement antérieur, sous réserve des conditions énoncées dans le tableau 1.

## Justification

Selon un essai clinique randomisé (ECR) ouvert de phase III, l'essai BEACON, mené auprès d'adultes atteints de CCRm avec tumeur exprimant la mutation *BRAF* V600E et dont la maladie a progressé après un ou deux traitements antérieurs au stade métastatique, l'encorafénib en combinaison avec le cétuximab est associé à une prolongation statistiquement significative et cliniquement importante de la survie globale (SG) médiane (8,41 mois; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 7,46 à 11,04) comparativement à celle du groupe témoin recevant un traitement d'irinotécan combiné au cétuximab ou un schéma FOLFIRI (acide folinique combiné au fluorouracile et à l'irinotécan) avec le cétuximab (5,42 mois, IC à 95 % de 4,76 à 6,57). Un risque de décès réduit de 40 % est observé dans le groupe de l'encorafénib en combinaison avec le cétuximab comparativement au groupe témoin (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,60; IC à 95 % de 0,45 à 0,79). La survie sans progression (SSP) médiane est aussi plus longue chez les patients traités par l'encorafénib combiné au cétuximab (4,21 mois) que chez ceux du groupe témoin (1,51 mois;  $P < 0,0001$ ). Les résultats d'analyses exploratoires évaluant la qualité de vie liée à la santé (QVLS) par l'analyse du délai de détérioration indiquent que le traitement par l'encorafénib en combinaison avec le cétuximab retarde la détérioration de la QVLS comparativement au traitement du groupe témoin. En fonction de l'ensemble des données probantes, le CEEP conclut que l'encorafénib en combinaison avec le cétuximab pourrait combler certains besoins des patients : prolonger la survie, réduire les effets indésirables, offrir une autre option de traitement et atténuer les symptômes. Les patients attachent aussi de l'importance à la simplicité d'administration du médicament. L'encorafénib comble ce besoin, car son administration se fait par voie orale, et le cétuximab, bien qu'il soit administré par perfusion intraveineuse, nécessite une durée de perfusion plus courte que celle d'autres chimiothérapies. Quant aux autres besoins à combler selon les patients, notamment la guérison et la contribution à une bonne qualité de vie, soit ils n'étaient pas comblés par l'encorafénib, soit les données probantes n'étaient pas claires à ce sujet.

Les résultats d'une comparaison de traitements indirecte (CTI) indiquent que l'encorafénib en combinaison avec le cétuximab est  $\text{■■■■■}$  au FOLFIRI en fonction d'une  $\text{■■■■■}$  de la SG  $\text{■■■■■}$  et de la SSP  $\text{■■■■■}$ . Malgré  $\text{■■■■■}$  du traitement par l'encorafénib en combinaison avec le cétuximab par rapport au FOLFIRI ou au FOLFOX (acide folinique combiné au fluorouracile et à l'oxaliplatine), l'incertitude demeure au sujet de  $\text{■■■■■}$  en raison des limites importantes de la CTI.

D'après le prix indiqué par le promoteur pour l'encorafénib et les prix accessibles au public pour les autres médicaments, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) de l'encorafénib en combinaison avec le cétuximab est de 198 779 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée comparativement au FOLFOX. À cette valeur de RCED, l'encorafénib n'est pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée dans le

traitement du CCRm porteur d'une mutation *BRAF* V600E détectée au moyen d'un test validé, chez le patient ayant reçu un traitement antérieur. L'encorafénib, en combinaison avec le cétuximab, ne serait pas considéré comme un traitement rentable au seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée, même si son prix diminuait de 100 %, et ce, en raison du coût élevé du cétuximab.

**Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification**

Condition de remboursement	Justification
<b>Amorce du traitement</b>	
1. Les patients doivent recevoir l'encorafénib en combinaison avec le cétuximab.	<p>Selon l'indication de Santé Canada, l'encorafénib doit être utilisé en combinaison avec le cétuximab.</p> <p>Dans l'essai BEACON, les patients recevaient l'encorafénib en combinaison avec le cétuximab.</p>
2. Les patients doivent être atteints d'un CCRm porteur d'une mutation <i>BRAF</i> V600E.	<p>Selon l'indication de Santé Canada, l'encorafénib doit être administré à des patients atteints d'un CCRm porteur d'une mutation <i>BRAF</i> V600E, détectée au moyen d'un test validé.</p> <p>L'essai BEACON portait uniquement sur des patients présentant une mutation <i>BRAF</i> V600E.</p>
3. Les patients doivent avoir reçu au moins un traitement général antérieur du CCRm.	<p>Selon l'indication de Santé Canada, l'encorafénib doit être utilisé après un autre traitement.</p> <p>L'essai BEACON portait uniquement sur des patients dont la maladie avait progressé après un ou deux traitements au stade métastatique.</p>
4. Les patients doivent présenter un bon indice fonctionnel.	L'essai BEACON a exclu les patients ayant un indice ECOG de plus de 1 au départ.
5. Les patients ne doivent pas avoir reçu d'inhibiteurs de l'EGFR ou de <i>BRAF</i>	L'essai BEACON a exclu les patients ayant déjà reçu des inhibiteurs de l'EGFR ou de <i>BRAF</i> .
6. Le fonctionnement des organes des patients doit être suffisant.	L'essai BEACON portait uniquement sur des patients dont le fonctionnement des organes était suffisant.
<b>Renouveau</b>	
1. Les signes cliniques (et radiographiques) de réponse et de tolérance au traitement sont toujours présents.	Le renouvellement doit se faire si la réponse et la tolérance au traitement manifestes sont maintenues.
2. Les patients doivent subir une évaluation clinique toutes les 2 à 4 semaines, et une évaluation radiologique toutes les 8 à 12 semaines.	Selon les cliniciens experts, une évaluation clinique doit être faite toutes les 2 à 4 semaines, et une évaluation radiologique, toutes les 8 à 12 semaines.
<b>Arrêt</b>	
1. Le remboursement de l'encorafénib en combinaison avec le cétuximab devrait cesser s'il y a progression de la maladie en fonction des critères RECIST ou en cas d'effets toxiques inacceptables de l'encorafénib ou du cétuximab.	<p>Dans l'essai BEACON, les effets toxiques inacceptables de l'encorafénib ou du cétuximab entraînent l'arrêt des deux traitements.</p> <p>Dans l'essai BEACON, la poursuite du traitement est possible après la progression de la maladie si le médecin est d'avis que le patient pourrait tirer avantage du traitement et que c'est dans l'intérêt supérieur du patient.</p> <p>Il est indiqué dans la monographie qu'en cas d'arrêt du traitement par le cétuximab, il faut aussi mettre fin au traitement par l'encorafénib.</p>

Condition de remboursement	Justification
<b>Prescription</b>	
1. Seuls les cliniciens et les centres ayant l'expérience du traitement du cancer du côlon devraient prescrire l'encorafénib en combinaison avec du cétuximab.	Cette restriction permettrait de procurer un traitement par l'encorafénib en combinaison avec le cétuximab aux seuls patients chez lesquels il est approprié et elle optimiserait la maîtrise des effets toxiques.
2. Le cétuximab devrait être administré dans un centre d'oncologie autorisé offrant la perfusion.	Le cétuximab est administré par voie intraveineuse.
<b>Prix</b>	
Une baisse de prix est nécessaire.	Le RCED de l'encorafénib en combinaison avec le cétuximab est de 198 779 \$ comparativement au FOLFOX. Étant donné le coût du cétuximab, il n'y a pas de prix de l'encorafénib auquel il serait possible de ramener le RCED au seuil de 50 000 \$. Si le prix du cétuximab était réduit de plus de 60 %, le RCED pourrait être ramené au seuil de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée par une réduction de prix de l'encorafénib de 99 %.

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CCRm = cancer colorectal métastatique; CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux de l'ACMTS; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR = récepteur du facteur de croissance épidermique; FOLFOX = acide folinique combiné au fluorouracile et à l'oxaliplatine; RCED = rapport coût/efficacité différentiel; RECIST = *response evaluation criteria in solid tumours* (critères d'évaluation de la réponse des tumeurs solides)

## Guide de mise en œuvre

1. Dans l'essai BEACON, le cétuximab était administré par voie intraveineuse, d'abord à une dose de 400 mg/m<sup>2</sup>, puis en perfusion hebdomadaire de 250 mg/m<sup>2</sup>. Les cliniciens experts font savoir qu'un autre schéma posologique de cétuximab est possible, à raison de 500 mg/m<sup>2</sup> toutes les deux semaines, afin de surmonter les obstacles à la mise en œuvre comme le temps d'occupation du fauteuil, les ressources hospitalières, le temps de déplacement et les inconvénients pour les patients.
2. Bien que l'encorafénib en combinaison avec le cétuximab soit indiqué dans le traitement du CCRm, le CEEP et les cliniciens experts estiment que l'encorafénib en combinaison avec le panitumumab pourrait être envisagé dans le traitement du CCRm chez des patients ayant une réaction allergique au cétuximab, ou pour réduire l'utilisation des ressources en chimiothérapie, ou encore chez les patients préférant une fréquence réduite de séances de chimiothérapie. Les cliniciens experts font remarquer que, bien qu'il n'existe à l'heure actuelle aucune donnée probante pour appuyer l'utilisation de l'encorafénib en combinaison avec le panitumumab, on s'attend à ce que la réponse des patients traités par cette combinaison soit semblable à celle de ceux qui reçoivent l'encorafénib en combinaison avec le cétuximab, puisque l'efficacité des deux médicaments, le panitumumab et le cétuximab, est semblable.
3. Bien que l'essai BEACON ait exclu les patients ayant reçu un traitement antérieur par le panitumumab ou le cétuximab, le CEEP est du même avis que les cliniciens experts, soit qu'étant donné le manque d'options de traitement, certains patients en cours de traitement par le cétuximab ou le panitumumab combiné à la chimiothérapie pourraient recevoir l'encorafénib en combinaison avec le cétuximab ou le panitumumab si leur maladie n'a pas progressé durant un traitement par un inhibiteur de l'EGFR.

4. Certains patients pourraient être atteints d'un CCRm présentant à la fois une mutation *BRAF* et une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H). Le CEEP abonde dans le sens des observations des cliniciens experts : la MSI-H devrait être traitée en première intention par le pembrolizumab avant de pouvoir être traitée par l'encorafénib en combinaison avec le cétuximab ou le panitumumab en deuxième ou troisième intention.
5. Bien que les patients participant à l'essai BEACON devaient avoir un indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 ou de 1, les cliniciens experts font remarquer que chez certains patients dont l'indice fonctionnel est de 2, un traitement par l'encorafénib en combinaison avec le cétuximab pourrait être envisagé.
6. Le promoteur estime l'impact budgétaire différentiel du remboursement de l'encorafénib en combinaison avec le cétuximab à 97 946 588 \$ sur trois ans. L'ACMTS a relevé des limites dans les analyses présentées et réalisé de nouvelles analyses, selon lesquelles cet impact serait plutôt estimé à 113 661 749 \$ sur trois ans. Si l'on tient compte des coûts supplémentaires (associés à l'administration, au traitement pharmacologique ultérieur, aux effets indésirables, aux tests de détection de mutation *BRAF*, etc.), l'impact budgétaire différentiel pourrait être encore plus élevé. En raison de l'important impact budgétaire, la mise en œuvre de la recommandation risque d'être difficile en l'absence d'ententes quant au remboursement de ce produit pour atténuer le risque financier à long terme encouru par les payeurs publics.

## Points de discussion

- Des groupes de défense des intérêts des patients et des cliniciens font remarquer que le CCRm porteur d'une mutation *BRAF* V600E est un cancer d'évolution rapide associé à un sombre pronostic et pour lequel il existe peu de traitements.
- L'essai BEACON inclut des patients atteints d'un CCRm présentant une mutation *BRAF* V600E, et on ne peut généraliser l'effet du traitement par l'encorafénib en combinaison avec le cétuximab aux CCRm porteurs d'autres mutations *BRAF* V600 ou à ceux où la présence et le type de mutation *BRAF* ne peuvent être déterminés. Par conséquent, le traitement par l'encorafénib en combinaison avec le cétuximab devrait se limiter aux patients atteints d'un CCRm présentant une mutation *BRAF* V600E.
- La dose recommandée de cétuximab est de 400 mg/m<sup>2</sup> en perfusion intraveineuse, suivie de l'administration hebdomadaire de 250 mg/m<sup>2</sup>. Dans la pratique clinique canadienne, le cétuximab pourrait s'administrer selon une posologie différente, en doses plus élevées moins fréquentes, soit une perfusion intraveineuse de 500 mg/m<sup>2</sup> toutes les deux semaines. Cette fréquence réduite d'administration du cétuximab pourrait présenter l'avantage pour les patients et les cliniques d'épargner les ressources cliniques et de réduire le fardeau pour les patients (temps de déplacement, coût, temps d'occupation du fauteuil). Bien qu'il n'existe pas de données probantes comparant les deux schémas posologiques permettant de conclure à leur équivalence clinique, des études pharmacocinétiques s'ajoutent aux observations de cliniciens experts en appui au schéma posologique de cétuximab en perfusion intraveineuse de 500 mg/m<sup>2</sup> toutes les deux semaines.
- L'indication de l'encorafénib précise que son usage devrait se limiter aux patients atteints de CCRm ayant reçu un traitement antérieur. On ne dispose d'aucune donnée d'analyse par sous-groupes évaluant l'ampleur du bénéfice clinique selon que les patients ont reçu l'encorafénib en combinaison avec le cétuximab en traitement de deuxième ou



de troisième intention. Par conséquent, le rapport coût/efficacité de l'encorafénib en combinaison avec le cétuximab chez ces sous-groupes demeure inconnu.

## Contexte

Santé Canada a approuvé l'usage de l'encorafénib en combinaison avec le cétuximab dans le traitement du CCRm porteur d'une mutation *BRAF* V600E, détectée au moyen d'un test validé, chez le patient ayant reçu un traitement antérieur. L'encorafénib est un inhibiteur de protéine kinase offert en gélules de 75 mg. La posologie recommandée en contexte de CCRm est de 300 mg (4 gélules de 75 mg) d'encorafénib par voie orale, une fois par jour, en combinaison avec le cétuximab, jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables.

## Sources d'information utilisées par le Comité

Pour formuler sa recommandation, le PPEA s'est penché sur les renseignements ci-dessous :

- une revue portant sur un ECR de phase III mené chez des patients adultes atteints de CCRm avec mutation *BRAF* V600E;
- des observations des patients recueillies par deux groupes de défense des intérêts des patients : Cancer colorectal Canada (CCC) et le Colorectal Cancer Resource and Action Network (CCRAN);
- les commentaires de deux spécialistes cliniques possédant une expertise dans le diagnostic et le traitement du CCRm;
- les observations présentées par trois groupes de cliniciens : le Canadian Gastrointestinal Oncology Evidence Network (CGOEN), le Comité consultatif sur les médicaments contre le cancer gastro-intestinal d'Action cancer Ontario (ACO) de Santé Ontario et neuf cliniciens traitant le CCRm;
- un examen du modèle pharmacoéconomique et du rapport présentés par le promoteur.

## Observations des patients

Deux groupes de défense des intérêts des patients, CCC et le CCRAN, ont transmis des commentaires. CCC a procédé à une collecte de renseignements au moyen d'enquêtes en ligne auprès de deux patients et de quatre aidants du Canada, des États-Unis, du Royaume-Uni et de la Turquie. L'information au sujet de l'expérience du CCRm a été obtenue par le CCRAN par une enquête en ligne auprès de 63 patients, de 17 aidants et de 5 personnes qui étaient à la fois patients et aidants. Sept patients ont participé à un groupe de discussion. Trois patients du Canada et des Pays-Bas ayant répondu par téléphone ont relaté leur expérience directe de l'encorafénib combiné au cétuximab.

Les patients signalent que les symptômes les plus fréquents du cancer colorectal sont la fatigue, du sang dans les selles, la diarrhée et les crampes abdominales. La fatigue et la douleur sont les symptômes de ce cancer que les patients jugent les plus importants à maîtriser. Les patients confient aussi qu'en raison de leur maladie, ils ont du mal à travailler et à s'acquitter de leurs responsabilités familiales. Les effets secondaires des traitements

considérés comme les plus difficiles à tolérer sont les vomissements, la nausée, la douleur, les éruptions cutanées, la neuropathie, la perte de cheveux et la thrombopénie. Quant à leurs attentes concernant de nouveaux traitements, les patients souhaitent principalement un traitement curatif qui prolonge la survie, est efficace et améliore la qualité de vie.

En général, les patients ayant été traités par l'encorafénib combiné au cétuximab, disent que les effets secondaires sont mieux tolérables que ceux des traitements antérieurs reçus. Par ailleurs, ils indiquent que les effets gastro-intestinaux, la fatigue, l'épuisement émotionnel et la gestion des médicaments sont les aspects les plus difficiles de ce traitement.

## Observations des régimes d'assurance médicaments

Les régimes d'assurance médicaments soulèvent plusieurs questions importantes touchant la mise en œuvre du remboursement : la population admissible, les comparateurs pertinents, la généralisabilité et la prescription d'un traitement. Le Groupe consultatif provincial (GCP) demande si l'encorafénib peut être utilisé avec soit le cétuximab, soit le panitumumab. Il demande aussi si l'encorafénib en combinaison avec le cétuximab peut être utilisé chez les patients dont l'indice fonctionnel ECOG est de plus de 1, étant donné que ces patients étaient exclus de l'essai BEACON. Enfin, le GCP s'enquiert de la possibilité d'utiliser l'encorafénib chez les patients atteints d'un CCRm porteur d'une autre mutation *BRAF* V600 que la mutation V600E, ou encore si la présence ou le type de mutation *BRAF* ne peuvent être déterminés.

## Données probantes cliniques

### Essais cliniques

La revue systématique comprend un ECR de phase III multicentrique, multinational, mené en devis ouvert, l'essai BEACON, évaluant l'efficacité et l'innocuité du traitement chez trois groupes : un groupe recevait l'encorafénib en combinaison avec le cétuximab (doublet), un groupe recevait l'encorafénib en combinaison avec le cétuximab et le binimétinib (triplet), et un groupe témoin recevait, au choix du chercheur, l'irinotécan en combinaison avec le cétuximab ou le FOLFIRI en combinaison avec le cétuximab. Les patients admissibles sont les adultes atteints d'un CCRm dont les tumeurs expriment la mutation *BRAF* V600E et ayant connu une progression de la maladie après un ou deux traitements au stade métastatique. Les seules analyses locales acceptées étaient l'analyse par amplification en chaîne par polymérase ou l'analyse par séquençage de nouvelle génération; les patients recrutés en fonction de leurs résultats à des analyses locales devaient faire confirmer la présence et le type de mutation *BRAF* par des laboratoires centraux au plus 30 jours après avoir reçu la première dose du traitement étudié.

Les patients sont répartis de manière aléatoire : 220 dans le groupe du doublet et 221 dans le groupe témoin. Du groupe témoin, 92 patients (41,6 %) reçoivent le cétuximab combiné à irinotécan et 129 patients (58,4 %) reçoivent le cétuximab combiné au FOLFIRI. La répartition aléatoire est stratifiée en fonction de l'indice fonctionnel ECOG (0 ou 1) au début de l'essai, de l'utilisation antérieure d'irinotécan (oui ou non), et de la source du cétuximab (autorisé par les autorités des États-Unis ou de l'Union européenne). Les patients du groupe du doublet

recevaient 300 mg d'encorafénib par jour en combinaison avec le cétuximab. Les patients du groupe témoin recevaient soit l'irinotécan (180 mg/m<sup>2</sup> toutes les deux semaines) combiné au cétuximab, soit le FOLFIRI combiné au cétuximab. La posologie du FOLFIRI est présentée ci-dessous; la posologie du cétuximab était de 400 mg/m<sup>2</sup> suivis de 250 mg/m<sup>2</sup> une fois par semaine, en perfusion intraveineuse, pour toutes les combinaisons :

- l'irinotécan en perfusion intraveineuse de 180 mg/m<sup>2</sup> toutes les deux semaines;
- l'acide folinique en perfusion intraveineuse de 400 mg/m<sup>2</sup> ou à la dose maximale tolérée dans un traitement antérieur, toutes les deux semaines;
- le 5-fluorouracile en bolus au départ de 400 mg/m<sup>2</sup>, puis en perfusion continue de 1 200 mg/m<sup>2</sup>/jour durant deux jours ou à la dose maximale tolérée dans un traitement antérieur, toutes les deux semaines.

Les principales limites de l'essai BEACON résident dans son mode ouvert, qui pourrait avoir introduit un biais de constatation pour les critères d'évaluation subjectifs comme les effets indésirables et la QVLS; de plus, les traitements ultérieurs utilisés varient d'un groupe à l'autre, ce qui pourrait avoir influé sur les observations de survie de l'essai. Comme les analyses de la SG ne tenaient pas compte des traitements ultérieurs, les résultats pour ce paramètre pourraient avoir été sous-estimés ou surestimés.

## Critères d'évaluation

L'ACMTS établit les critères d'évaluation a priori dans le protocole de sa revue systématique. Le Comité a discuté des points suivants :

**Survie globale (SG) :** La SG est définie comme le temps écoulé entre la répartition aléatoire et le décès, toutes causes confondues. Les patients toujours en vie à la date de collecte de données sont retranchés de l'analyse de la SG à la date du dernier contact.

**Taux de réponse objective (TRO) :** Le TRO est défini comme étant le nombre de patients ayant une meilleure réponse globale (MRG) confirmée correspondant à une réponse complète (RC) ou à une réponse partielle (RP) divisé par le nombre total de patients dans le groupe. La MRG (RC ou RP) est évaluée à l'insu par un comité d'examen central indépendant et le chercheur en fonction des critères RECIST 1.1.

**Survie sans progression (SSP) :** La SSP est définie comme étant le temps écoulé entre la date de la répartition aléatoire et la première date connue de progression selon les critères RECIST 1.1, évalué à l'insu par un comité d'examen central indépendant et le chercheur, ou jusqu'au décès, toutes causes confondues.

**Qualité de vie liée à la santé (QVLS) :** La QVLS est un critère exploratoire et son analyse repose sur les questionnaires suivants – le questionnaire EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life, questionnaire sur la qualité de vie en 30 items de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer), l'échelle FACT-C (Functional Assessment of Cancer Therapy – Colon Cancer, évaluation fonctionnelle du traitement du cancer du côlon), le questionnaire EQ-5D-5L (questionnaire EuroQol à cinq dimensions et cinq niveaux), et l'échelle PGIC (Patient Global Impression of Change, impression globale du patient à propos de l'évolution de son état).

Les principaux critères d'évaluation de cet essai reposent sur la comparaison entre le groupe du triplet et le groupe témoin. Les plus importants critères d'évaluation secondaires sont la SG, le TRO et la SSP comparatifs entre le groupe du doublet et le groupe témoin. La séquence d'analyse statistique hiérarchique permet d'analyser en bonne et due forme les plus importants critères d'évaluation secondaires uniquement si les résultats de SG comparative du groupe du triplet et du groupe témoin étaient statistiquement significatifs.

## Efficacité

Le protocole de l'essai BEACON prédéfinit une analyse intermédiaire en fonction de la survenue d'au moins 188 événements associés à la SG dans le groupe du triplet et le groupe témoin combinés, et d'au moins 169 événements associés à la SG dans le groupe du doublet et le groupe témoin combinés. La SG médiane est de 8,41 mois (IC à 95 % de 7,46 à 11,04) dans le groupe du doublet et de 5,42 mois (IC à 95 % de 4,76 à 6,57) dans le groupe témoin ( $P = 0,0002$ ; test logarithmique par rangs). Un risque de décès réduit de 40 % est observé dans le groupe du doublet (RRI = 0,60; IC à 95 % de 0,45 à 0,79).

La SSP médiane est de 4,21 mois (IC à 95 % de 3,71 à 5,36) dans le groupe du doublet, et de 1,51 mois (IC à 95 % de 1,45 à 1,71) dans le groupe témoin ( $P < 0,0001$ , test logarithmique par rangs). Une réduction de la progression ou des décès de 60 % (RRI = 0,40; IC à 95 % de 0,31 à 0,52) est observée dans le groupe du doublet comparativement au groupe témoin.

Un plus fort pourcentage des patients du groupe du doublet a une réponse confirmée (20,4 %; IC à 95 % de 13,4 à 29,0) comparativement à ceux du groupe témoin (1,9 %; IC à 95 % de 0,2 à 6,6). Les patients traités par l'encorafénib combiné au cétuximab présentent un TRO statistiquement supérieur à ceux du groupe témoin ( $P < 0,0001$ , test de Cochran-Mantel-Haenszel).

Une autre analyse, actualisée, non prédéfinie dans le protocole de l'essai BEACON, a permis d'ajouter environ 6 mois de données. En général, les résultats de ces analyses menées à posteriori concordent avec les résultats principaux observés dans l'analyse intermédiaire, et démontrent l'efficacité supérieure du traitement par l'encorafénib combiné au cétuximab comparativement aux traitements reçus dans le groupe témoin. Cependant, les résultats de l'analyse menée à posteriori ne sont que descriptifs et ils doivent donc être interprétés avec prudence.

Les données sur la qualité de vie sont évaluées au moyen d'une analyse du délai de détérioration; ce type d'analyse de tous les questionnaires liés à la QVLS révèle une prolongation du délai de détérioration (c'est-à-dire une amélioration) chez les patients du groupe du doublet par rapport à ceux du groupe témoin. Cela dit, les analyses de la QVLS ne sont qu'exploratoires et leurs résultats doivent donc être interprétés avec prudence.

## Effets néfastes (innocuité)

Des effets indésirables (EI), tous grades confondus, des EI apparus au traitement (EIAT), des EI graves (EIG) et des EIG de grade  $\geq 3$  sont observés en proportions semblables dans le groupe du doublet et le groupe témoins. Des EI de grade  $\geq 3$  et des EIAT de grade  $\geq 3$  surviennent plus fréquemment dans le groupe témoin que dans le groupe recevant le doublet. En général, la plupart des EI observés sont de grade 1 ou 2. Les EI, quel que soit le grade, plus fréquents dans le groupe du doublet et présentant un écart de 10 % entre le groupe recevant le doublet et les groupes témoins, sont l'arthralgie (19,0 % et 0,5 %), les céphalées (19,4 %



## Données probantes économiques

### Cout et rapport cout/efficacité

L'encorafénib (Braftovi) est offert en gélule de 75 mg au prix indiqué de 50,25 \$ la gélule. Le schéma posologique proposé de l'encorafénib est de 300 mg par jour, en combinaison avec le cétuximab, jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables. Le cout d'acquisition de l'encorafénib est de 5 628 \$ par patient, par cycle de 28 jours (en combinaison avec le cétuximab : 13 203 \$) en supposant une absence de gaspillage et une intensité relative de la dose de 100 %.

Le promoteur a présenté une analyse cout/utilité comparant l'encorafénib en combinaison avec le cétuximab au cétuximab combiné au FOLFIRI ou à l'irinotécan, au FOLFOX, ou au FOLFIRI chez les patients atteints de CCRm porteur d'une mutation *BRAF* V600E. L'analyse du promoteur adopte la perspective d'un payeur de soins de santé public au Canada et s'inscrit dans un horizon temporel de 10 ans. Elle est fondée sur un modèle à survie partitionnée comprenant trois états de santé : avant la progression, après la progression et décès. À leur entrée dans le modèle, tous les patients se trouvent dans l'état « avant la progression ». La SSP et la SG du modèle sont tirées de la SSP et de la SG de l'essai BEACON pour l'encorafénib en combinaison avec le cétuximab et le cétuximab combiné au FOLFIRI ou à l'irinotécan. L'efficacité relative du FOLFIRI comparativement à l'encorafénib en combinaison avec le cétuximab est dérivée d'une CTI; on suppose que l'efficacité du FOLFOX est équivalente à celle du FOLFIRI. Le scénario de référence du promoteur attribue à l'encorafénib en combinaison avec le cétuximab un RCED de 150 682 \$ l'AVAQ gagnée par rapport au traitement par le FOLFOX.

L'ACMTS a relevé d'importantes limites dans l'analyse pharmacoéconomique du promoteur :

- Selon l'expertise clinique de l'ACMTS, il n'existe pas de données probantes comparant directement l'encorafénib en combinaison avec le cétuximab et les schémas jugés les plus pertinents (FOLFIRI et FOLFOX).
- Les traitements contenant du cétuximab et de l'irinotécan peuvent être remboursés dans certaines provinces et certains territoires seulement s'ils sont utilisés en troisième intention dans le traitement du CCRm en cas d'échec de traitement contenant de l'oxaliplatine ou de l'irinotécan.
- Le traitement du CCRm doit être finement adapté à chaque cas et d'autres comparateurs pertinents n'ont pas été envisagés.
- La SG et la SSP prévues pour l'encorafénib en combinaison avec le cétuximab et pour le cétuximab combiné au FOLFIRI ou à l'irinotécan ont été surestimées et manquent de validité apparente, selon l'expertise clinique de l'ACMTS.
- Le promoteur a indiqué des couts ponctuels associés aux EI, et a supposé que les valeurs d'utilité des états de santé reflèteraient l'influence des EI sur la qualité de vie et que tous les EI seraient pris en charge à l'hôpital.
- Des valeurs d'utilité propres à un traitement sont incluses dans le modèle du promoteur.
- Différentes hypothèses de durée du traitement après progression de la maladie pour l'ensemble des traitements.

Pour pallier les limites relevées, l'ACMTS a effectué de nouvelles analyses, dans lesquelles elle adopte notamment une nouvelle distribution paramétrique de la SG pour l'encorafénib en combinaison avec le cétuximab et pour le cétuximab combiné au FOLFIRI ou à l'irinotécan, et utilise les mêmes valeurs d'utilité selon l'état de santé pour l'ensemble des traitements. L'ACMTS n'a pas été en mesure de pallier le manque de données cliniques comparatives directes, la généralisabilité limitée des comparateurs du modèle, et l'incidence des EI. Selon les nouvelles analyses de l'ACMTS, le RCED de l'encorafénib en combinaison avec le cétuximab par rapport au FOLFOX est de 198 779 \$ l'AVAQ gagnée; le FOLFIRI et le cétuximab combiné au FOLFIRI ou à l'irinotécan font l'objet d'une dominance stricte pour le premier, généralisée pour le second. L'encorafénib n'est rentable à aucun prix à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée. Si le prix du cétuximab était réduit de plus de 60 %, le RCED pourrait être ramené au seuil de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée par une réduction de prix de l'encorafénib de 99 %. L'ACMTS n'a pas évalué le rapport cout/utilité de l'encorafénib en combinaison avec le panitumumab en raison du manque de données probantes cliniques dont elle dispose au sujet de cette combinaison. La monographie du produit de Santé Canada recommande l'utilisation de l'encorafénib en combinaison avec le cétuximab exclusivement chez cette population.

### Impact budgétaire

Le promoteur estime l'impact budgétaire différentiel du remboursement de l'encorafénib en combinaison avec le cétuximab à 97 946 588 \$ sur trois ans. L'ACMTS a relevé des limites dans l'analyse présentée et réalisé de nouvelles analyses, selon lesquelles cet impact serait plutôt estimé à 113 661 749 \$ sur trois ans. Si l'on tient compte des coûts supplémentaires (associés à l'administration, au traitement pharmacologique ultérieur, aux effets indésirables, aux tests de détection de mutation *BRAF*, etc.), l'impact budgétaire différentiel pourrait être encore plus élevé. L'ACMTS constate que cet impact est sensible à la proportion de cancers colorectaux qui sont métastatiques et à la proportion de CCRm porteurs d'une mutation *BRAF* V600E.

### Membres du Comité d'experts en examen du PPEA

Les D<sup>rs</sup> Maureen Trudeau (présidente), Catherine Moltzan (vice-présidente), Jennifer Bell, Kelvin Chan, Matthew Cheung, Winson Cheung, Michael Crump, Avram Denburg, Leela John, Christine Kennedy, Christian Kollmannsberger, Christopher Longo, Marianne Taylor et W. Dominika Wranik, MM. Daryl Bell et Cameron Lane, et M<sup>me</sup> Valerie McDonald.

**Date de la réunion :** Le 14 mai 2021

**Absences :** Aucune.

**Conflits d'intérêts :** Un membre n'a pas voté en raison d'un conflit d'intérêts.