

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Durvalumab (Imfinzi)

Indication : En combinaison avec une chimiothérapie à base de gemcitabine dans le traitement du cancer des voies biliaires localement avancé ou métastatique.

Promoteur : AstraZeneca Canada

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 chez un 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. Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. 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'une cour 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 d'Imfinzi?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Imfinzi dans le traitement du cancer des voies biliaires (CVB) localement avancé ou métastatique, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Imfinzi en combinaison avec une chimiothérapie à base de gemcitabine et de sels de platine ne doit être remboursé que dans le traitement du CVB localement avancé ou métastatique chez le patient n'ayant jamais reçu de traitement. Les patients doivent être en assez bonne santé (bon indice fonctionnel, selon l'évaluation d'un spécialiste).

Quelles sont les conditions de remboursement?

Imfinzi ne doit être remboursé que s'il est utilisé en combinaison avec une chimiothérapie à base de gemcitabine et de sels de platine, s'il est prescrit par un spécialiste expérimenté dans la prise en charge du CVB et si son coût est réduit. Il ne doit pas être remboursé dans le traitement du cancer de l'ampoule de Vater.

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

- Les données probantes issues d'un essai clinique montrent que les personnes recevant le traitement par Imfinzi combiné à la gemcitabine et au cisplatine vivent plus longtemps que les personnes traitées par la gemcitabine et le cisplatine seuls.
- Imfinzi répond à certains des besoins mentionnés par les patients. Il offre une autre option thérapeutique qui retarde l'évolution de la maladie et est associé à des effets secondaires maîtrisables.
- À la lumière de l'évaluation menée par l'ACMTS sur les données d'économie de la santé, Imfinzi ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Une réduction du prix est donc requise.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Imfinzi devrait coûter aux régimes publics d'assurance médicaments environ 1,36 million de dollars sur les trois prochaines années;

Autres renseignements

Qu'est-ce que le cancer des voies biliaires?

Les CVB sont des cancers rares qui prennent naissance dans les conduits cholédoques à l'intérieur et à l'extérieur du foie, ainsi que dans la vésicule biliaire. On recense environ 400 nouveaux cas de CVB au Canada chaque année, bien que ce nombre ait augmenté au cours des 20 dernières années.

Besoins non comblés en contexte de cancer des voies biliaires

Le traitement du CVB localement avancé ou métastatique n'a pas changé au cours des 10 dernières années, et on n'observe aucune amélioration des résultats du traitement. De nouveaux traitements qui prolongent la survie et qui améliorent la qualité de vie sont nécessaires.

Combien coûte Imfinzi?

Le traitement par Imfinzi devrait coûter environ 11 733 \$ par cycle.

Recommandation

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS recommande le remboursement du durvalumab en combinaison avec une chimiothérapie à base de gemcitabine et de sels de platine dans le traitement de première intention du cancer des voies biliaires (CVB) localement avancé (inopérable) ou métastatique chez l'adulte, sous réserve des conditions énoncées au [tableau 1](#).

Justification

Un essai international de phase III, à double insu et à répartition aléatoire (TOPAZ-1) mené auprès d'adultes atteints d'un CVB localement avancé ou métastatique n'ayant jamais été traité montre que le traitement par le durvalumab combiné à la gemcitabine et au cisplatine procure une amélioration statistiquement significative de la survie globale (SG) comparativement au placebo combiné à la gemcitabine et au cisplatine (SG médiane de 12,9 mois [intervalle de confiance (IC) à 95 % de 11,6 à 14,1 mois] comparativement à 11,3 mois [IC à 95 % de 10,1 à 12,5 mois]; rapport des risques instantanés [RRI] : 0,76 [IC à 95 % de 0,64 à 0,91]). Des analyses complémentaires de la SG à 12 mois (54,3 % contre 47,1 %), 18 mois (34,8 % contre 24,1 %) et 24 mois (23,6 % contre 11,5 %) appuient l'avantage lié à la survie du durvalumab combiné à la gemcitabine et au cisplatine. Le durvalumab est aussi associé à une amélioration de la survie sans progression (SSP) (RRI : 0,75 [IC à 95 % de 0,63 à 0,89]) et à un profil d'effets toxiques maîtrisables sans enjeux d'innocuité graves additionnels. Selon les résultats de l'essai TOPAZ-1, il n'y aurait pas d'effet néfaste sur la qualité de vie liée à la santé (QVLS).

Le durvalumab en combinaison avec la gemcitabine et le cisplatine répond à un besoin thérapeutique important du CVB localement avancé ou métastatique, dont le pronostic est mauvais. Au cours de la dernière décennie, il n'y a pas eu d'avancées dans les traitements et donc les résultats pour les personnes qui sont atteintes de ce cancer ont peu évolué. Les patients et les cliniciens soulignent le besoin d'avoir des traitements qui prolongent la survie et maintiennent la qualité de vie (QV) et ayant moins d'effets secondaires que les traitements actuels. À la lumière de l'ensemble des données probantes présentées, le CEEP conclut que le durvalumab combiné à la gemcitabine et au cisplatine répond à certains des besoins ciblés par les patients, notamment l'amélioration de la survie et un profil d'effets toxiques semblable à celui des traitements actuellement offerts.

Si l'on se fie au prix indiqué par le promoteur pour le durvalumab combiné à la gemcitabine et au cisplatine et aux prix courants accessibles au public pour tous les autres coûts des médicaments, le rapport coût/efficacité différentiel (RCED) du traitement à l'étude est de 665 692 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée comparativement à la gemcitabine et au cisplatine seuls. Le durvalumab combiné à la gemcitabine et au cisplatine n'est pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée chez l'adulte recevant un traitement de première intention contre le CVB localement avancé ou métastatique. Une réduction du prix du durvalumab est nécessaire lorsqu'il est utilisé en combinaison avec la gemcitabine et le cisplatine afin d'être considéré comme rentable à ce seuil.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Guide de mise en œuvre
Amorce du traitement		
1. Le traitement par le durvalumab combiné à une chimiothérapie à base de gemcitabine et de sels de platine est seulement amorcé chez les adultes répondant aux critères suivants : 1.1. CVB localement avancé (inopérable) ou métastatique, y compris le cancer intrahépatique, extrahépatique et de la vésicule biliaire; 1.2. en traitement de première intention de la maladie inopérable ou métastatique au diagnostic initial, ou plus de 6 mois après la fin d'un traitement d'appoint ou d'une intervention chirurgicale à visée curative; 1.3. patients présentant un bon indice fonctionnel.	Les données probantes de l'essai TOPAZ-1 montrent que le traitement par le durvalumab combiné à la gemcitabine et au cisplatine procure une amélioration statistiquement significative de la SG comparativement à la gemcitabine et au cisplatine seuls chez les personnes ayant un CVB localement avancé ou métastatique n'ayant jamais été traité. L'essai TOPAZ-1 porte sur des patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1.	Il faudrait essayer de confirmer le diagnostic de CVB au moyen d'un examen histologique. Il serait raisonnable pour les autorités de la santé d'envisager le remboursement du durvalumab combiné à la chimiothérapie à base de gemcitabine et de sels de platine chez les personnes qui reçoivent actuellement une chimiothérapie de première intention sans signe de progression de la maladie; le durvalumab peut être amorcé chez ces personnes pour une période limitée. Les cliniciens croient qu'il est raisonnable d'utiliser le durvalumab chez les personnes ayant un bon indice fonctionnel ECOG.
2. Le traitement par le durvalumab combiné à une chimiothérapie à base de gemcitabine et de sels de platine n'est pas amorcé chez les personnes ayant un cancer de l'ampoule de Vater.	Les patients atteints d'un cancer de l'ampoule de Vater sont exclus de l'essai TOPAZ-1. Dans son examen, l'ACMTS ne relève aucune donnée probante qui montre l'innocuité et les bénéfices potentiels du traitement chez les patients présentant un cancer de l'ampoule de Vater.	—
Arrêt du traitement		
3. Le traitement par le durvalumab en combinaison avec une chimiothérapie à base de gemcitabine et de sels de platine cesse dans l'une des éventualités suivantes : 3.1. progression objective de la maladie; 3.2. apparition d'effets toxiques inacceptables.	Dans l'essai TOPAZ-1, le traitement par le durvalumab cesse en cas de progression de la maladie ou d'effets indésirables graves ou intolérables, ce qui concorde avec la pratique clinique. Cependant, dans l'essai TOPAZ-1, le traitement par le durvalumab peut être poursuivi malgré la progression de la maladie à la discrétion du chercheur si un avantage clinique est maintenu. Les cliniciens experts notent qu'il est improbable qu'un avantage clinique soit observé en présence d'une progression d'après l'avantage sur la SG observé.	—

Condition de remboursement	Justification	Guide de mise en œuvre
4. Les patients font l'objet d'une évaluation clinique toutes les 3 à 4 semaines au début, et un examen d'imagerie est pratiqué conformément aux normes de pratique locales.	Dans l'essai TOPAZ-1, la réponse au traitement est évaluée toutes les 6 semaines (pour les 24 premières semaines) puis toutes les 8 semaines par la suite. D'après les commentaires des cliniciens, on évalue les changements des symptômes ou de l'état fonctionnel toutes les 3 semaines, et la réponse au traitement toutes les 9 à 12 semaines au moyen d'un examen d'imagerie transversale.	—
Prescription		
5. Le durvalumab combiné à une chimiothérapie à base de gemcitabine et de sels de platine est prescrit par un clinicien ayant une expertise dans la prise en charge du CVB.	Cette condition permet de veiller à ce que le durvalumab combiné à la gemcitabine et au cisplatine soit prescrit seulement aux patients appropriés, et à ce que les effets secondaires soient pris en charge adéquatement.	—
Prix		
6. Une baisse de prix.	Le RCED du durvalumab combiné à la gemcitabine et au cisplatine est de 665 692 \$ l'AVAQ gagnée comparativement à la gemcitabine et au cisplatine. Une réduction de 93 % du prix du durvalumab est nécessaire pour que le durvalumab combiné à la gemcitabine et au cisplatine atteigne un RCED de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée comparativement à la gemcitabine et au cisplatine.	—
Faisabilité de l'adoption		
7. La faisabilité de l'adoption du durvalumab combiné à la chimiothérapie à base de gemcitabine et de sels de platine doit être abordée.	Au prix soumis, l'impact budgétaire du durvalumab combiné à la gemcitabine et au cisplatine devrait être supérieur à 40 millions de dollars au cours des trois premières années.	—

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CEEP = Comité d'experts en examen du PPEA; CVB = cancer des voies biliaires; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; SG = survie globale

Points de discussion

- Le CEEP délibère sur le durvalumab combiné à la gemcitabine et au cisplatine en tenant compte du critère relatif au besoin important non comblé décrit à la section 9.3.1 des Procédures relatives aux examens en vue du remboursement à l'ACMTS. Le CEEP tient compte de la gravité de la maladie, de la progression rapide ainsi que de l'absence de traitements émergents prometteurs au cours de la dernière décennie et des options de traitements efficaces limitées. Les données probantes disponibles montrent que le durvalumab combiné à la gemcitabine et au cisplatine procure une amélioration statistiquement significative de la SG médiane comparativement à la gemcitabine et au cisplatine. Le comité considère que les différences de survie dans les analyses de la SG

à 12 mois (54,3 % contre 47,1 %), à 18 mois (34,8 % contre 24,1 %) et à 24 mois (23,6 % contre 11,5 %) évoquent des améliorations cliniquement importantes de la SG au cours de la période de suivi de l'essai TOPAZ-1.

- Le CEEP discute des options thérapeutiques actuelles dans ce contexte et reconnaît que le traitement de référence du CVB localement avancé ou métastatique depuis 2010 est la gemcitabine et le cisplatine, sans options de traitement de deuxième intention de référence. La majorité des personnes atteintes d'un CVB ne se rendent pas au traitement de deuxième intention, car la maladie progresse rapidement. D'ailleurs, le traitement de deuxième intention par le 5-fluorouracil (5-FU) et l'oxaliplatine ne procure qu'un modeste avantage lié à la survie.
- Bien que les données probantes disponibles de l'essai TOPAZ-1 concernent le traitement de première intention (c.-à-d. le cancer métastatique n'ayant jamais été traité), il serait raisonnable de financer l'ajout du durvalumab, sur une période limitée, au traitement de première intention par la chimiothérapie à base de gemcitabine et de sels de platine lorsqu'il est déjà amorcé, pourvu qu'il n'y ait pas de signes probants de progression de la maladie.
- Le profil d'innocuité du durvalumab combiné à la gemcitabine et au cisplatine est semblable à celui de la gemcitabine et du cisplatine dans l'essai TOPAZ-1, et aucun enjeu d'innocuité grave additionnel n'a été soulevé. On s'attend à ce que les effets secondaires soient maîtrisables d'un point de vue clinique.
- Il y a une disparité apparente entre la population visée par l'indication approuvée par Santé Canada et la population représentée dans l'analyse pharmacoéconomique. La monographie du durvalumab approuvée par Santé Canada ne précise pas l'intention de traitement dans laquelle le médicament doit être utilisé; cependant, les données probantes disponibles de l'essai TOPAZ-1 ne concernent que l'utilisation en première intention. Par conséquent, l'efficacité clinique comparative du durvalumab, et donc son rapport coût/efficacité, en intention de traitement ultérieure est inconnue. Selon les cliniciens experts, il est fort improbable que le durvalumab soit utilisé en intention de traitement ultérieure, puisqu'aucun traitement de rechange efficace n'est actuellement disponible, et on s'attend plutôt à ce que le durvalumab combiné à la gemcitabine et au cisplatine change le paradigme de traitement actuel.
- Le CEEP discute de la signification statistique des résultats et note que malgré la modification à la méthode d'analyse du critère d'évaluation principal à l'analyse finale, l'alpha prédéterminé a été atteint et, par conséquent, les résultats sont considérés comme statistiquement significatifs.
- Selon la monographie, pour les personnes pesant 30 kg ou moins, la posologie recommandée est de 20 mg/kg en combinaison toutes les 3 semaines pendant 8 cycles, suivis de 20 mg/kg en monothérapie toutes les 4 semaines jusqu'à ce que le poids de la personne augmente à plus de 30 kg. Dans l'essai TOPAZ-1, les personnes reçoivent le durvalumab à une posologie fixe de 1 500 mg toutes les 3 semaines en combinaison avec la gemcitabine et le cisplatine pour un maximum de 8 cycles, suivi de 1 500 mg toutes les 4 semaines en monothérapie jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'effets toxiques inacceptables. L'estimation de la réduction du prix et de l'impact budgétaire est calculée au moyen d'une dose de 1 500 mg (surface corporelle moyenne supposée de 1,8 m² et poids moyen supposé de 75 kg).

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

Comité d'experts en examen du PPEA de l'ACMTS

Membres du Comité

Les D^{rs} Maureen Trudeau (présidente), Jennifer Bell, Matthew Cheung, Winson Cheung, Michael Crump, Leela John, Christian Kollmannsberger, Christopher Longo, Catherine Moltzan, Anca Prica, Adam Raymakers, Patricia Tang, Marianne Taylor et W. Dominika Wranik, MM. Daryl Bell et Cameron Lane, et M^{me} Amy Peasgood.

Date de la réunion : Le 7 décembre 2022

Absences : Aucune.

Conflits d'intérêts : Aucun.