



Recommandation en vue du remboursement
de l'ACMTS

Association trifluridine- tipiracil (Lonsurf)

Indication : En combinaison avec le bévacizumab, dans le traitement du cancer colorectal métastatique chez l'adulte jugé inapte à recevoir les traitements actuellement offerts ou en ayant déjà reçu, notamment la chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine ou d'irinotécan, les médicaments biologiques antagonistes du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (anti-VEGF) et, en présence de gène *RAS* de type sauvage, les médicaments antagonistes du récepteur du facteur de croissance épidermique (anti-EGFR).

Promoteur : Taiho Pharma Canada

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.



Résumé

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Lonsurf?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Lonsurf, combiné au bévacicumab dans le traitement du cancer colorectal métastatique chez l'adulte jugé inapte à recevoir les traitements actuellement offerts ou les ayant déjà reçus, notamment la chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine ou d'irinotécan, les médicaments biologiques antagonistes du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (anti-VEGF) et, en présence de gène RAS de type sauvage, les antagonistes du récepteur du facteur de croissance épidermique (anti-EGFR), sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Lonsurf ne doit être remboursé que chez l'adulte atteint d'un adénocarcinome confirmé à l'examen histologique non résécable ou qui s'est propagé à d'autres parties du corps, s'il y a eu progression de la maladie ou si la personne atteinte a présenté une intolérance après un ou deux schémas de chimiothérapie. Pour que la personne atteinte soit admissible, son état de santé général (indice fonctionnel) doit être bon, elle ne doit pas avoir de trouble neurologique instable associé au système nerveux central (CNS) ou avoir besoin de stéroïdes en doses croissantes pour maîtriser une lésion du CNS.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Lonsurf doit être remboursé en combinaison avec le bévacicumab, et son prix doit être réduit. Il doit être prescrit par un médecin spécialisé dans le diagnostic et le traitement du cancer colorectal métastatique. Le traitement par Lonsurf combiné au bévacicumab doit être cessé si la maladie s'aggrave ou si de graves effets secondaires apparaissent.

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

- Selon les données probantes d'un essai clinique, par rapport à Lonsurf en monothérapie, la combinaison Lonsurf et bévacicumab entraîne une amélioration d'importance clinique et statistiquement significative de la survie globale (SG) et de la survie sans progression (SSP).
- Les résultats d'une comparaison de traitements indirecte portent à croire que la combinaison Lonsurf et bévacicumab améliore davantage la SG et la SSP que le traitement symptomatique optimal. Cependant, le bienfait clinique découlant des données probantes est incertain.



Résumé

- La combinaison Lonsurf et bévacicumab répond à certains des besoins soulevés par les patients, notamment la prolongation de la survie avec des effets secondaires pouvant être pris en charge.
- À la lumière de l'évaluation menée par l'ACMTS sur les données d'économie de la santé, Lonsurf combiné au bévacicumab ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Une réduction du prix de Lonsurf et du bévacicumab est donc requise.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Lonsurf en combinaison avec le bévacicumab devrait coûter aux régimes publics d'assurance médicaments environ 111 millions de dollars sur les trois prochaines années. Le véritable impact budgétaire comporte cependant des incertitudes.

Autres renseignements

Qu'est-ce que le cancer colorectal?

Le cancer colorectal est un cancer qui prend naissance dans les membranes du rectum ou du colon sous forme d'excroissances anormales appelées polypes, qui peuvent finir par devenir cancéreuses. Quand le cancer se propage à d'autres organes, comme le foie, les poumons ou les nœuds lymphatiques, on l'appelle cancer colorectal métastatique. Les symptômes du cancer colorectal métastatique dépendent de la localisation de la tumeur et peuvent comprendre de la douleur, des saignements rectaux et des troubles intestinaux.

Besoins non comblés en contexte de cancer colorectal métastatique

À l'heure actuelle, les patients atteints de cancer colorectal métastatique qui ne répondent pas bien au traitement ou dont la maladie s'aggrave après un traitement anticancéreux de deuxième intention n'ont pas beaucoup d'options thérapeutiques à leur disposition. Ces patients ont besoin de nouveaux traitements qui soient efficaces tout en entraînant le moins possible d'effets secondaires.

Combien coûte Lonsurf?

Le traitement par Lonsurf combiné au bévacicumab devrait coûter environ 7 488 \$ par cycle de 28 jours.

Recommandation

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS recommande le remboursement de l'association trifluridine-tipiracil, en combinaison avec le bévacicumab, dans le traitement du cancer colorectal métastatique chez l'adulte jugé inapte à recevoir les traitements actuellement offerts ou en ayant déjà reçu, notamment la chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine ou d'irinotécan, les médicaments biologiques antagonistes du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (anti-VEGF) et, en présence de gène *RAS* de type sauvage, les antagonistes du récepteur du facteur de croissance épidermique (anti-EGFR), sous réserve des conditions énoncées au [tableau 1](#).

Justification

Selon un essai multicentrique de phase III mené en mode ouvert (essai SUNLIGHT; N = 492), l'association trifluridine-tipiracil en combinaison avec le bévacicumab entraîne une plus longue survie des adultes atteints de cancer colorectal métastatique qui ont reçu jusqu'à deux schémas de chimiothérapie et dont la maladie s'aggrave ou qui n'ont pas toléré le dernier traitement reçu par rapport à l'association trifluridine-tipiracil seule. Plus précisément, l'association trifluridine-tipiracil en combinaison avec le bévacicumab a entraîné une amélioration d'importance clinique et statistiquement significative de la survie globale (SG) et de la survie sans progression (SSP) par rapport à l'association trifluridine-tipiracil seule. Après une durée médiane de suivi de 14,2 mois (écart interquartile de 12,6 à 16,4), la SG médiane des patients ayant reçu l'association trifluridine-tipiracil en combinaison avec le bévacicumab était de 10,78 mois (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 9,36 à 11,83), contre 7,46 mois (IC à 95 % de 6,34 à 8,57) chez les patients ayant reçu uniquement l'association trifluridine-tipiracil, avec un rapport des risques instantanés (RRI) de 0,61 (IC à 95 % de 0,49 à 0,77; $p < 0,001$). La SSP médiane était de 5,55 mois (IC à 95 % de 4,50 à 5,88) dans le groupe ayant reçu l'association trifluridine-tipiracil en combinaison avec le bévacicumab, contre 2,4 mois (IC à 95 % de 2,07 à 3,22) dans le groupe ayant reçu uniquement l'association trifluridine-tipiracil, avec un RRI de 0,44 (IC à 95 % de 0,36 à 0,54; $p < 0,001$). De plus, le profil d'innocuité de l'association trifluridine-tipiracil en combinaison avec le bévacicumab correspond au profil d'innocuité établi de l'association trifluridine-tipiracil seule et est jugé maîtrisable.

Le CEEP remarque le manque de données probantes comparatives directes, étant donné que l'essai de comparaison SUNLIGHT (association trifluridine-tipiracil seule) n'est pas financé par les fonds publics au Canada. Par conséquent, le comité a examiné les résultats d'une comparaison de traitements indirecte (CTI) soumise par le promoteur et comparant l'association trifluridine-tipiracil en combinaison avec le bévacicumab au traitement symptomatique optimal (TSO). Malgré les limites de la CTI (principalement dues à l'hétérogénéité des études incluses), ses résultats portent à croire que l'association trifluridine-tipiracil en combinaison avec le bévacicumab donne de meilleurs résultats de SG et de SSP que le TSO, bien que l'amplitude du bienfait clinique par rapport au TSO soit incertaine.

Par conséquent, l'association trifluridine-tipiracil en combinaison avec le bévacizumab répond à certains des besoins soulevés par les patients qui ont épuisé les autres traitements remboursés par les régimes d'assurance médicaments publics, soit prolonger la survie tout en entraînant des effets secondaires maîtrisables.

Le comité a examiné la rentabilité de l'association trifluridine-tipiracil en combinaison avec le bévacizumab par rapport au TSO d'après les données d'une CTI soumise par le promoteur. D'après le prix indiqué par le promoteur pour l'association trifluridine-tipiracil en combinaison avec le bévacizumab, et les prix accessibles au public pour les autres médicaments, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du traitement à l'étude est de 195 000 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) comparativement au TSO. Étant donné le cout de la combinaison de traitements (7 488 \$ pour 28 jours), la durée du traitement par l'association trifluridine-tipiracil en combinaison avec le bévacizumab dans la réanalyse de l'ACMTS et le manque de données probantes robustes appuyant un bienfait de survie après la progression de la maladie, aucune réduction de prix de l'association trifluridine-tipiracil ne permettrait d'atteindre un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée pour la combinaison de traitements.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Amorce du traitement		
1. Les adultes répondent à tous les critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> 1.1. adénocarcinome confirmé à l'examen histologique non résecable ou métastatique; 1.2. progression de la maladie ou intolérance après un ou deux schémas de chimiothérapie dans le traitement du cancer colorectal avancé; <ul style="list-style-type: none"> 1.2.1. les traitements antérieurs comprennent la fluoropyrimidine, l'irinotécan, l'oxaliplatine, un anticorps monoclonal anti-VEGF ou, en présence du gène <i>RAS</i> de type sauvage, un anticorps monoclonal anti-EGFR; 1.2.2. les patients ayant reçu une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante chez qui la maladie a rechuté pendant le traitement ou dans les 6 mois suivants 	D'après les données probantes de l'essai pivot SUNLIGHT, l'association trifluridine-tipiracil en combinaison avec le bévacizumab a entraîné une amélioration de la SG et de la SSP chez les patients répondant à ces critères. Les antécédents de traitement indiqués dans cette condition reflètent l'expérience des patients ayant participé à l'essai SUNLIGHT et correspondent aux traitements que reçoivent les patients dans la pratique clinique au Canada.	Pour la condition 1.2, le CEEP reconnaît que les cliniciens et les patients pourraient vouloir avoir accès à l'association trifluridine-tipiracil en combinaison avec le bévacizumab en traitement de troisième intention et d'intentions ultérieures. Pour la condition 1.2.1, les patients pourraient recevoir l'association trifluridine-tipiracil en combinaison avec le bévacizumab, qu'ils aient ou non été exposés au bévacizumab antérieurement.

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
peuvent compter ce traitement adjuvant ou néoadjuvant comme l'un des deux schémas de chimiothérapie au maximum nécessaires pour être admissible au traitement.		
2. Les patients présentent un bon indice fonctionnel.	L'essai SUNLIGHT porte sur des patients présentant un indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1.	Les patients présentant un indice fonctionnel ECOG supérieur à 1 pourraient recevoir un traitement, à la discrétion du médecin traitant.
3. Le traitement par l'association trifluridine-tipiracil en combinaison avec le bévacizumab n'est pas remboursé dans les cas suivants : 3.1. présence de troubles neurologiques instables liés à des métastases symptomatiques au SNC; 3.2. besoin de stéroïdes en doses croissantes pour maîtriser une lésion au SNC.	Les patients correspondant à ces cas étaient exclus de l'essai pivot SUNLIGHT. Par conséquent, aucune donnée probante portant sur l'innocuité et l'efficacité de l'association trifluridine-tipiracil en combinaison avec le bévacizumab n'a été examinée chez ces patients.	—
Arrêt du traitement		
4. Le traitement par l'association trifluridine-tipiracil en combinaison avec le bévacizumab est arrêté si l'une des situations suivantes se présente : 4.1. progression de la maladie à l'examen clinique ou radiologique; 4.2. effets toxiques intolérables.	Lors de l'essai SUNLIGHT, le traitement a été abandonné chez les patients dont la maladie présentait une progression radiologique, une progression clinique ou des effets toxiques inacceptables, selon la première éventualité. Selon les observations des cliniciens experts, cela concorde avec la pratique clinique.	—
Prescription		
5. L'association trifluridine-tipiracil en combinaison avec le bévacizumab n'est prescrite que par un clinicien spécialisé dans le diagnostic et le traitement du cancer colorectal métastatique.	Cette condition vise à s'assurer que le traitement n'est prescrit qu'aux personnes chez qui il est approprié et que les effets indésirables sont maîtrisés de façon optimale et rapide.	—
6. Le traitement par l'association trifluridine-tipiracil en combinaison avec le bévacizumab n'est pas administré en concomitance avec d'autres traitements à action générale.	Aucune donnée probante n'a été examinée pour montrer que l'association trifluridine-tipiracil en combinaison avec le bévacizumab entrainerait des bienfaits supplémentaires lors d'une utilisation concomitante avec d'autres traitements anticancéreux à action générale.	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Prix		
7. Le prix est réduit.	<p>Le RCED de l'association trifluridine-tipiracil en combinaison avec le bévacicumab s'élève à 195 000 \$ l'AVAQ gagnée comparativement au TSO. Étant donné le coût (7 488 \$ pour 28 jours) et la durée du traitement par l'association trifluridine-tipiracil en combinaison avec le bévacicumab et le manque de données probantes robustes appuyant un bienfait de survie après la progression de la maladie, selon la réanalyse de l'ACMTS, aucune réduction de prix de l'association trifluridine-tipiracil ne permettrait d'atteindre un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée pour la combinaison de traitements.</p> <p>Si une réduction du prix est appliquée aux médicaments du schéma thérapeutique combiné, une réduction d'au moins 77 % (soit une réduction de 77 % du prix de l'association trifluridine-tipiracil et du prix du bévacicumab) serait nécessaire que son RCED passe sous la barre des 50 000 \$ l'AVAQ gagnée par rapport au TSO.</p>	—
Faisabilité de l'adoption		
8. La faisabilité de l'adoption de l'association trifluridine-tipiracil en combinaison avec le bévacicumab est examinée.	<p>Au prix soumis, on s'attend à ce que l'impact budgétaire différentiel de l'association trifluridine-tipiracil en combinaison avec le bévacicumab soit supérieur à 40 000 000 \$ la troisième année.</p> <p>Au prix indiqué, il faut se pencher sur l'ampleur de l'incertitude de l'impact budgétaire pour assurer la faisabilité de l'adoption, puisque l'ACMTS n'a pas été en mesure d'effectuer une réanalyse.</p>	—

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR = récepteur du facteur de croissance épidermique; RCED = rapport coût/efficacité différentiel; SG = survie globale; SNC = système nerveux central; SSP = survie sans progression; TSO = traitement symptomatique optimal; VEGF = facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

Points de discussion

- Le CEEP reconnaît le besoin d'une nouvelle option thérapeutique destinée aux patients atteints d'un cancer colorectal métastatique chez qui la maladie progresse après un traitement deuxième intention. Les options thérapeutiques actuellement disponibles sont limitées dans cette population,

les traitements existants ayant une efficacité limitée et entraînant d'importants effets toxiques. D'après les données probantes examinées, l'association trifluridine-tipiracil en combinaison avec le bévacicumab comble une lacune thérapeutique.

- Le CEEP délibère sur les résultats de l'essai SUNLIGHT en matière de qualité de vie liée à la santé (QVLS), évaluée au moyen du questionnaire sur la qualité de vie Core 30 de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC QLQ-30) et du questionnaire EQ-5D à 5 niveaux (EQ-5D-5L). L'incertitude des critères d'évaluation de certains domaines empêche de tirer des conclusions définitives quant à l'amélioration de la QVLS entraînée par l'association trifluridine-tipiracil en combinaison avec le bévacicumab par rapport à l'association trifluridine-tipiracil seule.
- Dans l'essai SUNLIGHT, certains patients (29 % des patients du groupe recevant la combinaison de traitement et 20 % des patients du groupe recevant l'association trifluridine-tipiracil seule) ont reçu en concomitance un facteur de croissance granulocytaire pour la prévention et le traitement de la neutropénie. Quant aux différences dans le remboursement des facteurs de croissance en soins palliatifs, le CEEP propose que les régimes d'assurance médicaments publics envisagent de donner accès aux facteurs de croissance granulocytaires à tous les patients admissibles au traitement par l'association trifluridine-tipiracil en combinaison avec le bévacicumab.
- Le CEEP discute de l'ampleur de l'impact budgétaire qui pourrait découler de l'introduction de l'association trifluridine-tipiracil en combinaison avec le bévacicumab. L'impact budgétaire de 110 993 278 \$ estimé par le promoteur sur trois ans est incertain. Des éléments comme la durée du traitement, la taille du marché et la proportion de la population admissible au remboursement par les régimes d'assurance médicaments publics ont des répercussions sur l'impact budgétaire. Des négociations tarifaires et la mise en œuvre de critères d'abandon du traitement pourraient aider à réduire l'impact budgétaire.

Comité d'experts en examen du PPEA

Membres du Comité

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

Date de la réunion : Le 10 janvier 2024

Absences : Un membre est absent.

Conflits d'intérêts : Un membre ne participe pas en raison d'un conflit d'intérêts.

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, par là, 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 le 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 à des fins non commerciales est autorisée 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 est subventionnée par les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.