



Recommandation en vue du remboursement  
de l'ACMTS

# Le trémélimumab (Imjudo) en combinaison avec le durvalumab (Imfinzi)

**Indication** : Dans le traitement de première intention du carcinome hépatocellulaire inopérable chez l'adulte ayant besoin d'un traitement à action générale.

**Promoteur** : AstraZeneca Canada

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



## Résumé

### Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Imjudo combiné à Imfinzi?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments de rembourser le trémélimumab (Imjudo) en combinaison avec le durvalumab (Imfinzi) dans le traitement du carcinome hépatocellulaire (CHC) inopérable, sous réserve de certaines conditions.

### Quels sont les patients admissibles?

Imjudo en combinaison avec Imfinzi ne doit être remboursé que dans le traitement d'un cancer du foie ne pouvant être retiré par chirurgie, chez l'adulte qui présente un score de Child-Pugh de catégorie A et qui a besoin d'un traitement à action générale. Les personnes admissibles doivent être en assez bonne santé (bon indice fonctionnel, selon l'évaluation d'un spécialiste).

### Quelles sont les conditions de remboursement?

Imjudo en combinaison avec Imfinzi ne doit être remboursé qu'en traitement de première intention et il ne doit pas être administré avec d'autres anticancéreux à action générale. Imjudo en combinaison avec Imfinzi ne doit être prescrit que par un clinicien possédant une expertise et une expérience du traitement du CHC inopérable, et son prix doit être réduit.

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

- Les données probantes issues d'un essai clinique de phase III montrent que le traitement par Imjudo en combinaison avec Imfinzi permet de prolonger la vie des patients sans nouvelle croissance tumorale.
- Imjudo en combinaison avec Imfinzi répond aux besoins des patients, comme il offre un autre traitement qui fonctionne, qui prolonge la vie du patient après le début du traitement et dont les effets secondaires sont maîtrisables. De plus, cette combinaison répond au besoin non comblé des patients atteints d'un CHC inopérable présentant un risque élevé de saignements et inadmissibles au traitement par l'atézolizumab en combinaison avec le bévacicumab.
- À la lumière de l'évaluation menée par l'ACMTS sur les données d'économie de la santé, Imjudo en combinaison avec 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, Imjudo en combinaison avec Imfinzi devrait coûter aux régimes d'assurance



## Résumé

médicaments publics 18 402 899 \$ sur les trois prochaines années. Toutefois, l'impact budgétaire réel est incertain étant donné la différence entre les estimations du promoteur et celles de l'ACMTS.

### Autres renseignements

#### Qu'est-ce que le carcinome hépatocellulaire?

Le CHC est le type le plus courant de cancer du foie et se présente lorsque des cellules tumorales se forment dans les tissus du foie. Il évolue habituellement de manière discrète, ce qui le rend difficile à détecter avant l'atteinte d'un stade avancé de la maladie. La majorité des tumeurs hépatiques détectées chez les patients à un stade avancé sont inopérables, ce qui signifie que la tumeur ne peut pas être retirée par chirurgie. Le CHC est une forme grave de cancer du foie qui représente environ 72 % des cancers de ce type au Canada. On estime que 3 500 nouveaux patients recevront un diagnostic de cancer primitif du foie et que 1 650 personnes en mourront en 2022.

#### Besoins non comblés en contexte de carcinome hépatocellulaire

Malgré les traitements actuellement disponibles contre le CHC, de nouvelles options thérapeutiques sont nécessaires pour retarder la récurrence ou l'aggravation de la maladie, prolonger la vie des patients et améliorer leur qualité de vie.

#### Combien coûte Imjudo en combinaison avec Imfinzi?

On s'attend à ce que le traitement par Imjudo en combinaison avec Imfinzi coûte environ 34 320 \$ pour le premier cycle de 28 jours, puis 11 733 \$ par cycle par la suite. Le prix du premier cycle est plus élevé en raison de la première dose unique de Imjudo.

## Recommandation

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS recommande le remboursement du tréméliumab combiné au durvalumab dans le traitement de première intention du carcinome hépatocellulaire (CHC) inopérable chez l'adulte ayant besoin d'un traitement à action générale, seulement si les conditions énumérées au [tableau 1](#) sont respectées.

## Justification

Les données issues d'une étude mondiale de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire, à simple insu (promoteur) et menée en mode ouvert (HIMALAYA; N = 1 324, dont 393 patients traités par le tréméliumab combiné au durvalumab et 389 traités par le sorafénib) montrent que le traitement par le tréméliumab combiné au durvalumab procure un avantage clinique additionnel chez les adultes atteints d'un CHC inopérable. L'étude HIMALAYA montre que le traitement par le tréméliumab combiné au durvalumab est associé à une amélioration statistiquement significative et cliniquement importante de la survie globale (SG), avec une SG médiane de 16,4 mois (IC à 95 % de 14,2 à 19,6 mois) dans le groupe traité par le tréméliumab combiné au durvalumab comparativement à 13,8 mois (IC à 95 % de 12,3 à 16,1 mois) dans le groupe traité par le sorafénib (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,78; IC à 96,02 % de 0,65 à 0,93; P = 0,0035). Le taux de SG à 36 mois est de 30,7 % (IC à 95 % de 25,8 % à 35,7 %) dans le groupe traité par le tréméliumab combiné au durvalumab et de 20,2 % (IC à 95 % de 15,8 % à 25,1 %) dans le groupe traité par le sorafénib. Dans l'essai HIMALAYA, le taux de réponse objective (TRO) est de 20,1 % dans le groupe recevant le traitement à l'étude et de 5,1 % dans le groupe recevant le sorafénib (rapport de cotes [RC] = 4,69; IC à 95 % de 2,85 à 8,04). Le délai médian entre la répartition aléatoire et l'obtention de la réponse est de 2,2 mois (intervalle interquartile [IIQ] de 1,8 à 4,0 mois) dans le groupe recevant le tréméliumab combiné au durvalumab et de 3,8 mois (IIQ de 1,9 à 8,4 mois) dans le groupe recevant le sorafénib. Le profil d'innocuité du tréméliumab combiné au durvalumab concorde avec le profil d'innocuité connu des autres inhibiteurs de point de contrôle utilisés en immunoncologie et est considéré comme maîtrisable. Cette combinaison répond au besoin non comblé des patients atteints d'un CHC inopérable présentant un risque élevé de saignements et inadmissibles à l'atézolizumab en combinaison avec le bévacizumab.

Les patients font valoir un besoin de traitements efficaces qui prolongent la vie, améliorent la qualité de vie et dont les effets secondaires sont maîtrisables. Le CEEP conclut que le tréméliumab combiné au durvalumab répond à certains des besoins des patients, comme il offre une option thérapeutique additionnelle efficace, améliore la SG et a des effets secondaires maîtrisables. Les patients soulèvent un besoin de traitements qui maintiennent la qualité de vie; bien que la fréquence des traitements serait réduite comparativement à l'atézolizumab combiné au bévacizumab, aucune conclusion ferme ne peut être tirée quant à l'effet du tréméliumab combiné au durvalumab sur la qualité de vie liée à la santé (QVLS) puisque les résultats sont fondés sur une grande quantité de données manquantes dans les deux groupes.

D'après le prix indiqué par le promoteur pour le tréméliumab et le durvalumab et les prix courants accessibles au public pour les autres médicaments, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du

trémélimumab en combinaison avec le durvalumab est de 265 036 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée par rapport au sorafénib. À ce RCED, le traitement combiné à l'étude n'est pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ chez la population visée par l'indication. Une réduction du prix du trémélimumab et du durvalumab est nécessaire afin que le traitement soit considéré comme rentable à ce seuil.

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

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
<b>Amorce du traitement</b>		
<p>1. Le trémélimumab en combinaison avec le durvalumab est remboursé dans le traitement de première intention chez les patients de 18 ans ou plus qui répondent à tous les critères suivants :</p> <p>1.1. CHC inopérable confirmé;</p> <p>1.1.1. maladie ne se prêtant plus à un traitement local (p. ex. chimioembolisation transartérielle ou chirurgie).</p> <p>1.2. score de Child-Pugh de catégorie A;</p> <p>1.3. bon indice fonctionnel;</p> <p>1.4. besoin d'un traitement à action générale.</p>	<p>Les données probantes de l'étude HIMALAYA montrent que le traitement par le trémélimumab en combinaison avec le durvalumab, comparativement au sorafénib, procure un avantage clinique additionnel chez les adultes atteints d'un CHC confirmé, ayant une fonction hépatique préservée et un indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1.</p>	<p>Les cliniciens pourraient envisager d'utiliser le traitement par le trémélimumab combiné au durvalumab chez les personnes ayant indice fonctionnel ECOG supérieur à 1 à leur discrétion.</p>
<p>2. Les patients ne sont pas admissibles au traitement par le trémélimumab en combinaison avec le durvalumab s'ils présentent l'une ou l'autre des caractéristiques suivantes :</p> <p>2.1. ont déjà reçu un traitement à action générale contre le CHC inopérable;</p> <p>2.2. présentent une maladie auto-immune ou inflammatoire grave.</p>	<p>Aucune donnée probante sur l'efficacité du trémélimumab en combinaison avec le durvalumab chez les patients qui présentent ces caractéristiques n'a été relevée. Ces caractéristiques concordent avec celles de la population de l'étude HIMALAYA et avec les commentaires des cliniciens experts.</p>	—
<b>Arrêt du traitement</b>		
<p>3. Le traitement par le trémélimumab en combinaison avec le durvalumab cesse si l'une des situations suivantes se présente :</p> <p>3.1. perte du bénéfice clinique;</p> <p>3.2. apparition d'effets toxiques inacceptables.</p>	<p>Dans l'étude HIMALAYA, le traitement est permis au-delà de l'évolution de la maladie si le patient est cliniquement stable et tire un avantage clinique du traitement. Selon les cliniciens experts, le traitement par le trémélimumab en combinaison avec le durvalumab doit être arrêté en cas d'évolution de la maladie ou d'effets secondaires immunitaires graves et réfractaires.</p>	<p>D'après les cliniciens experts, dans la pratique clinique, l'évaluation tumorale par imagerie (TDM multiphasique et IRM) serait effectuée tous les 3 à 4 mois pour évaluer la réponse au traitement.</p>

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
<b>Prescription</b>		
4. Le trémélimumab en combinaison avec le durvalumab n'est prescrit que par un clinicien possédant une expertise et une expérience du traitement du CHC inopérable.	Cette condition vise à ce que le traitement soit prescrit seulement aux patients chez qui il est approprié et à ce que les effets indésirables soient pris en charge rapidement de façon optimale.	—
5. Le trémélimumab en combinaison avec le durvalumab n'est pas remboursé s'il est administré en combinaison avec d'autres anticancéreux à action générale.	Il n'y a pas de données probantes sur le traitement par le trémélimumab en combinaison avec le durvalumab et d'autres anticancéreux à action générale.	—
<b>Prix</b>		
6. Une baisse de prix.	Le RCED du trémélimumab en combinaison avec le durvalumab est de 265 036 \$ l'AVAQ gagnée comparativement au sorafénib. Une réduction de prix de 50 % est nécessaire pour que le RCED du trémélimumab en combinaison avec le durvalumab passe sous la barre des 50 000 \$ l'AVAQ gagnée comparativement au sorafénib.	—
<b>Faisabilité de l'adoption</b>		
7. La faisabilité de l'adoption du trémélimumab combiné au durvalumab doit être abordée.	Au prix indiqué, il faut se pencher sur l'ampleur de l'incertitude de l'impact budgétaire pour assurer la faisabilité de l'adoption, étant donné la différence entre l'estimation du promoteur et celle de l'ACMTS.	—

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux de l'ACMTS; CHC = carcinome hépatocellulaire; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; IRM = imagerie par résonance magnétique; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; TDM = tomodensitométrie

## Points de discussion

- Le CEEP reconnaît qu'au moment de la conception de l'étude HIMALAYA, le sorafénib était le seul traitement approuvé chez les patients atteints d'un CHC inopérable inadmissibles au traitement locorégional ou dont la maladie avait évolué après un traitement locorégional et n'ayant pas déjà reçu de traitement à action générale. Au moment où l'étude a été menée, le sorafénib était aussi considéré comme le traitement de référence. L'utilisation du sorafénib à titre de traitement de référence concorde avec les études évaluant d'autres traitements de première intention contre le CHC inopérable. Toutefois, le sorafénib n'est plus le traitement de référence le plus courant et a été remplacé par d'autres traitements, comme l'atézolizumab en combinaison avec le bévacicumab et le lenvatinib. Par conséquent, il se peut que les résultats de l'essai ne soient pas directement généralisables au traitement de référence actuel. Le sorafénib demeure toutefois une option

thérapeutique chez certains patients (p. ex. présentant un risque de saignements, intolérants au lenvatinib ou à l'atézolizumab en combinaison avec le bévacizumab).

- Le trémélimumab en combinaison avec le durvalumab serait approprié chez les patients atteints d'un CHC inopérable et présentant un risque élevé de saignements qui ne sont pas admissibles à l'atézolizumab en combinaison avec le bévacizumab puisque le trémélimumab en combinaison avec le durvalumab n'entraîne aucune augmentation de la toxicité hépatique ou du risque de saignements dans l'étude HIMALAYA. Le passage de l'atézolizumab en combinaison avec le bévacizumab au trémélimumab en combinaison avec le durvalumab devrait se faire en fonction des événements chez les patients présentant des effets secondaires graves, comme une protéinurie grave et une perforation gastro-intestinale, mais seulement en l'absence d'évolution de la maladie.
- Le traitement par le trémélimumab en combinaison avec le durvalumab nécessiterait moins de visites et moins de temps en clinique que l'atézolizumab en combinaison avec le bévacizumab puisque les patients seraient traités toutes les quatre semaines par un seul médicament, à l'exception du premier cycle; quant à l'atézolizumab en combinaison avec le bévacizumab, les patients sont traités toutes les trois semaines et reçoivent deux médicaments. Cette réduction des visites et du temps en clinique se traduirait en une réduction des répercussions générales sur les services de chimiothérapie si les patients sont traités par le trémélimumab en combinaison avec le durvalumab plutôt que par l'atézolizumab en combinaison avec le bévacizumab.
- Deux comparaisons indirectes ajustées par appariement (CIAA) avec comparateur commun soumises par le promoteur évaluent l'efficacité et l'innocuité du trémélimumab en combinaison avec le durvalumab par rapport à d'autres traitements de première intention (atézolizumab en combinaison avec le bévacizumab, et lenvatinib) chez les patients atteints d'un CHC inopérable. Cependant, aucune conclusion ne peut être tirée de ces CIAA en raison des limites méthodologiques et de l'imprécision des estimations de l'effet. Ainsi, le rapport cout/efficacité du trémélimumab en combinaison avec le durvalumab comparativement à celui de l'atézolizumab en combinaison avec le bévacizumab et du lenvatinib est incertain. Pour tenir compte de cette incertitude, une réduction plus importante du prix que celle mentionnée au [tableau 1](#) pourrait être nécessaire.
- Le CEEP discute du cout initial élevé du trémélimumab au premier cycle de traitement comparativement aux options thérapeutiques actuelles, qui aura un impact budgétaire immédiat sur le système de santé.
- Le CEEP note la différence entre l'estimation de l'impact budgétaire du promoteur et celle de l'ACMTS. Deux principales sources d'incertitude sont responsables de cet écart. D'abord, le promoteur surestime la proportion de patients atteints d'un CHC ayant une maladie de stade C selon la Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) au diagnostic. Ensuite, le promoteur suppose que le traitement par le trémélimumab en combinaison avec le durvalumab serait poursuivi après l'évolution de la maladie, alors que selon les commentaires des cliniciens experts, pour tous les traitements, la plupart des patients passeraient à un traitement de deuxième intention en cas d'évolution de la maladie. Cette incertitude doit être prise en compte au moment de la négociation du prix et de la mise en œuvre de la recommandation.



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

### Membres du Comité

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

**Date de la réunion** : Le 9 août 2023

**Absences** : Trois membres sont absents.

**Conflits d'intérêts** : Aucun

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 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.