

COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)

Recommandation finale au sujet de l'irinotécan liposomal (Onivyde) pour le traitement du cancer du pancréas métastatique

Médicament	Irinotécan liposomal (Onivyde)
Critère de remboursement demandé	Pour le traitement de l'adénocarcinome du pancréas métastatique, en association avec le 5-fluorouracile (5-FU) et la leucovorine (LV), chez le patient adulte ayant précédemment reçu un traitement à base de gemcitabine.
Demandeur	Shire Canada
Fabricant	Shire Canada
Date de l'avis de conformité	9 août 2017
Date de présentation de la demande	27 avril 2017
Parution de la recommandation initiale	2 novembre 2017
Parution de la recommandation finale	5 janvier 2018

Les ministères de la Santé provinciaux et territoriaux (à l'exception de celui du Québec) ont présidé à la création du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS, chargé d'évaluer les médicaments anticancéreux et de formuler des recommandations afin d'éclairer la prise de décisions sur le remboursement de ces médicaments. Le PPEA uniformise et clarifie l'évaluation des anticancéreux en examinant les preuves cliniques, la rentabilité et le point de vue des patients.

Recommandation finale du CEEP

Le Comité d'experts en examen du PPEA (CEEP) formule la présente recommandation finale après avoir réexaminé la recommandation initiale et la rétroaction des parties prenantes admissibles. La recommandation finale du CEEP remplace la recommandation initiale.

Cout du médicament	
<p>Cout approximatif du médicament par patient, par mois (28 jours) :</p> <p>Prix soumis de 1 000 \$ par fiole de 43 mg/10 ml</p> <p>Remarque : les couts sont calculés en fonction d'un poids moyen de 70 kg et d'une surface corporelle moyenne de 1,7 m².</p>	<p>Cout de l'irinotécan liposomal en association avec le 5-FU et la LV :</p> <ul style="list-style-type: none"> 6 819,94 \$ par cure de 28 jours

<p>Recommandation du CEEP</p>	<p>Le CEEP recommande le remboursement de l'irinotécan liposomal en association avec le 5-fluorouracile et la leucovorine (5-FU/LV) chez l'adulte atteint d'un adénocarcinome du pancréas localement avancé et non résécable ou métastatique dont la maladie a progressé malgré un traitement à base de gemcitabine, conditionnel à l'amélioration du rapport cout/efficacité pour en arriver à un niveau acceptable. Le remboursement doit s'effectuer dans le cas du patient dont l'indice fonctionnel est bon. Le traitement doit se poursuivre jusqu'à ce qu'il y ait progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.</p> <p>Le Comité formule cette recommandation, car il est convaincu du bénéfice clinique net du traitement combinant l'irinotécan liposomal et 5-FU/LV par rapport au traitement par 5-FU/LV seulement sur la base d'une amélioration modeste de la survie globale et de la survie sans progression. Le CEEP fait remarquer que ce traitement combiné est lié à une augmentation des effets toxiques, mais ceux-ci sont gérables.</p> <p>Le CEEP estime que l'association de l'irinotécan liposomal avec 5-FU/LV s'aligne sur les valeurs des patients du fait d'un besoin d'options thérapeutiques efficaces qui prolongent la survie.</p> <p>Le Comité arrive à la conclusion qu'au prix indiqué, le traitement combinant l'irinotécan liposomal et 5-FU/LV ne pourrait pas être rentable par rapport au traitement par 5-FU/LV seulement.</p>
<p>Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes</p>	<p>Ententes sur le prix pour améliorer le rapport cout/efficacité</p> <p>Étant donné que le CEEP est convaincu du bénéfice clinique net du traitement combinant l'irinotécan liposomal et 5-FU/LV chez le patient dont la maladie a progressé malgré un traitement à base de gemcitabine, les provinces et territoires voudront peut-être envisager des ententes sur le prix ou des structures de couts qui amélioreraient le rapport cout/efficacité pour atteindre un niveau acceptable.</p> <p>Données probantes insuffisantes pour appuyer l'utilisation de l'irinotécan liposomal chez le patient dont la maladie progresse après le traitement par un régime contenant de l'irinotécan</p> <p>À l'heure actuelle, les données probantes sont insuffisantes pour appuyer l'utilisation de l'irinotécan liposomal en association avec 5-FU/LV chez le patient dont la maladie a progressé après avoir reçu des schémas thérapeutiques contenant de l'irinotécan (p. ex., FOLFIRINOX). Le CEEP note également le manque de données probantes à l'appui de la substitution entre l'irinotécan liposomal et d'autres traitements combinés</p>

contenant de l'irinotécan.

Besoin limité dans le temps de l'irinotécan liposomal chez les patients en traitement de troisième intention et au-delà

Au moment de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement de l'irinotécan liposomal en association avec 5-FU/LV dans le traitement des patients atteints d'un cancer du pancréas métastatique dont la maladie a progressé pendant un traitement à base de gemcitabine, les provinces et territoires pourraient envisager de se pencher sur la question du besoin de courte durée et limité dans le temps du patient qui suit actuellement un traitement à base de gemcitabine en deuxième intention, à la discrétion clinique du médecin traitant.

Étiquetage clair de la dose et du conditionnement pour réduire autant que possible les risques d'erreur et de confusion avec l'irinotécan libre

Le CEEP constate que la dose d'irinotécan liposomal mentionnée dans la monographie du produit de Santé Canada est de 70 mg/m^2 , fondée sur l'irinotécan libre, et que dans l'essai clinique NAPOLI-1, la dose d'irinotécan liposomal mentionnée est de 80 mg/m^2 , ce qui équivaut à 70 mg/m^2 d'irinotécan libre. Le Comité fait remarquer que dès la mise en œuvre de la recommandation au sujet de l'irinotécan liposomal, la dose doit être clairement indiquée et le conditionnement doit le différencier clairement de l'irinotécan libre pour réduire autant que possible les risques de confusion entre les deux produits.

Résumé des délibérations du CEEP

En vertu du [cadre de délibération du CEEP](#), la recommandation au sujet du remboursement d'un médicament se fonde sur quatre critères :

Le bénéfice clinique	Les valeurs et les attentes des patients
L'évaluation économique	La faisabilité de l'adoption

Le cancer du pancréas occupe le dixième rang des cancers les plus fréquents au Canada, et l'on dénombre 5 200 nouveaux cas en 2016. Il est toutefois la quatrième cause de décès liés au cancer et à l'origine de 4 700 décès en 2016. Les patients connaissent souvent une détérioration rapide de leur état de santé et meurent peu de temps après le diagnostic. La majorité des patients présentent une maladie soit métastatique ou localement avancée et inopérable. Le principal traitement pour de tels patients est la chimiothérapie palliative. Bien que le traitement palliatif du cancer du pancréas avancé se soit considérablement amélioré au cours des dernières années, la survie médiane dépassant huit mois, la survie à long terme est rare chez la plupart des patients atteints d'un cancer du pancréas avancé, alors que moins de 20 % d'entre eux sont toujours vivants après 18 mois. En contexte de première intention et lorsque les patients sont suffisamment en forme pour supporter un traitement systémique, les options thérapeutiques sont le protocole FOLFIRINOX, la gemcitabine en association avec le nab-paclitaxel et la gemcitabine en monothérapie. Le Groupe d'orientation clinique (GOC) fait remarquer que les progrès réalisés en matière de traitement de deuxième intention du cancer du pancréas à un stade avancé sont modestes et qu'il existe peu d'essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) à ce sujet. En contexte de deuxième intention, les options de traitement sont l'oxaliplatine en association avec le 5-FU (OFF), le 5-FU en monothérapie ou la capécitabine. Les cliniciens inscrits constatent qu'il n'existe aucune donnée de haut niveau appuyant l'utilisation d'un schéma thérapeutique de préférence à un autre; toutefois, le choix du traitement de deuxième intention est influencé par le schéma de première intention. Les cliniciens inscrits et le GOC font état d'un besoin non comblé d'options de traitement de deuxième intention pour les patients atteints d'un cancer du pancréas métastatique dont la maladie a progressé après une chimiothérapie de première intention à base de gemcitabine, car il n'existe actuellement aucun traitement standard pour ce groupe de patients. Par conséquent, le CEEP est d'avis que des traitements plus efficaces et tolérables s'imposent dans le contexte où la maladie a progressé, contexte pour lequel les options thérapeutiques pour prolonger la survie sont limitées.

Le CEEP a délibéré sur les résultats d'un seul ECR, NAPOLI-1, qui compare l'irinotécan liposomal en monothérapie avec le traitement 5-FU/LV seul ou l'irinotécan liposomal plus 5-FU/LV avec 5-FU/LV seul. Le Comité a surtout concentré ses délibérations sur la comparaison entre l'irinotécan liposomal en association avec 5-FU/LV et 5-FU/LV seulement. Il constate que l'essai clinique NAPOLI-1 démontre une amélioration statistiquement significative de la survie globale (SG) favorable à l'association irinotécan liposomal et 5-FU/LV comparativement au 5-FU/LV seulement. Il considère que, pour une population de patients dont l'état de santé se détériore rapidement après une progression de la maladie et pour qui il existe peu d'options de traitement, une amélioration modeste de la SG de

1,9 mois est jugée importante sur le plan clinique. Il constate également une tendance comparable favorisant le traitement combiné dans tous les critères d'évaluation secondaires clés, dont la survie sans progression (SSP).

Le CEEP a discuté de la possibilité de généraliser les résultats de l'essai clinique NAPOLI-1 mené chez des patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique à ceux dont la maladie est localement avancée. En effet, le Comité fait remarquer que dans la pratique clinique, ces deux populations de patients reçoivent des traitements systémiques semblables, et que le passage de la maladie localement avancée inopérable à la maladie métastatique se produit souvent rapidement. Par conséquent, il est d'accord avec le GOC sur le fait que l'accessibilité au traitement doit s'élargir pour y inclure les patients dont la maladie est localement avancée et inopérable. Le CEEP a également discuté du fait que la majorité des patients qui ont participé à l'essai clinique NAPOLI-1 avaient un bon indice fonctionnel, et que dans la pratique clinique, les patients atteints d'un cancer du pancréas sont plus susceptibles d'avoir un indice fonctionnel qui est moins bon à ce stade de la maladie. Les cliniciens inscrits font également remarquer que les patients présentent souvent un mauvais indice fonctionnel dans le contexte où la maladie a progressé, et que bon nombre d'entre eux ne seraient pas suffisamment bien pour recevoir un traitement de deuxième intention. Par conséquent, le CEEP est d'avis que l'utilisation de l'irinotécan liposomal en association avec 5-FU/LV dans le contexte où la maladie a progressé doit se limiter aux patients ayant un bon indice fonctionnel, à la discrétion de l'oncologue traitant.

Le CEEP a délibéré sur le profil de toxicité de l'irinotécan liposomal utilisé en association avec 5-FU/LV, et constate que les évènements indésirables de grade 3 ou plus apparus en cours de traitement y sont plus fréquents qu'avec le traitement par 5-FU/LV seulement. Les évènements indésirables (EI) les plus fréquemment signalés parmi les patients recevant le traitement combiné sont la diarrhée, le vomissement, la nausée, la perte d'appétit et la fatigue. Il fait remarquer que la neutropénie fébrile est plus fréquente parmi les patients traités par le traitement combiné comprenant l'irinotécan liposomal. De plus, les patients pouvaient avoir recours aux facteurs de croissance pendant l'essai clinique NAPOLI-1. Le CEEP a discuté du fait que le recours aux facteurs de croissance est généralement faible dans le contexte des soins palliatifs, et que dans l'essai NAPOLI, 17 % des patients y ont eu recours, ce qui est, selon le Comité, beaucoup plus élevé que ce que l'on observe dans le contexte canadien. Il a également discuté du fait que les taux de neutropénie et de neutropénie fébrile sont peut-être beaucoup plus élevés dans la pratique clinique s'il n'y a pas de recours aux facteurs de croissance pendant le traitement combiné. Il a également pris en considération les commentaires des cliniciens inscrits, à savoir que l'irinotécan liposomal est, en fait, un nouveau mode de libération d'un vieux médicament et que les cliniciens savent donc déjà comment traiter les effets secondaires liés à l'irinotécan libre. Dans l'ensemble, le CEEP estime que les toxicités liées au traitement combiné sont attendues et gérables dans le contexte de la maladie et du médicament.

Le CEEP a discuté des données existantes sur la qualité de vie (QdV) provenant de l'essai clinique NAPOLI-1 et note qu'aucune amélioration ou détérioration importante n'est observée entre l'irinotécan liposomal en association avec 5-FU/LV et 5-FU/LV seul. Il fait cependant remarquer que les données sur la QdV doivent être interprétées avec prudence, car le taux d'observance est faible et il y a beaucoup de données manquantes pour cause d'abandon du traitement en raison de la progression de la maladie, des EI ou du décès. Dans l'ensemble, il en arrive à la conclusion que l'impact du traitement combiné sur la QdV demeure incertain.

Le CEEP estime que la comparaison avec le traitement par 5-FU/LV de l'essai clinique NAPOLI-1 est raisonnable dans ce contexte, mais a également examiné les résultats d'une métaanalyse en réseau (MR) fournie par le demandeur qui compare le traitement combiné irinotécan liposomal et 5-FU/LV avec d'autres comparateurs pertinents au Canada, dont 5-FU/LV, OFF, FOLFOX modifié, FOLFIRI modifié et les soins de soutien optimaux. Il a discuté de l'évaluation critique de la MR et s'entend avec l'équipe de méthodologie et le GOC pour dire que l'importante hétérogénéité entre les essais retenus rend les résultats très peu fiables et incertains. Par conséquent, l'efficacité comparative de l'irinotécan liposomal plus 5-FU/LV et d'autres médicaments anticancéreux demeure inconnue. Il fait également remarquer qu'il n'y a aucune comparaison entre l'irinotécan liposomal et l'irinotécan libre; l'efficacité comparative reste donc inconnue.

Lors du réexamen de la recommandation initiale, le CEEP s'est penché sur les commentaires du Groupe consultatif provincial (GCP) selon lesquels l'on ne sait pas si le bénéfice observé avec l'irinotécan liposomal utilisé en association est attribuable à la formulation ou à la molécule active d'irinotécan. Le GCP fait remarquer que des provinces et territoires ont rendu disponibles l'oxaliplatine générique et l'irinotécan libre en association avec 5-FU/LV, la capécitabine et la fluoropyrimidine comme options thérapeutiques, reconnaissant qu'il y a un manque de données probantes de haut niveau pour un traitement standard chez les patients ayant précédemment reçu un traitement à base de gemcitabine. Le CEEP réitère que malgré les options thérapeutiques offertes dans le contexte de deuxième intention, il n'existe aucun traitement standard ni aucune donnée de haut niveau favorisant l'utilisation d'un schéma thérapeutique de préférence à un autre. Il réitère également que le GOC et les cliniciens inscrits considèrent 5-FU/LV comme un comparateur raisonnable dans ce contexte. Le Comité réitère donc sa conclusion, à savoir que comparativement au 5-FU/LV seul, le traitement combiné irinotécan liposomal et 5-FU/LV démontre une amélioration

statistiquement significative et importante sur le plan clinique des critères d'évaluation importants dans la prise de décision, dont la SG et la SSP, chez les patients dont la maladie a progressé pendant un traitement à base de gemcitabine. Il fait également remarquer que l'utilisation de l'irinotécan liposomal en association avec 5-FU/LV se limitera à un petit groupe de patients ayant un indice fonctionnel acceptable qui leur permet de recevoir un traitement de deuxième intention dans le contexte où la maladie a progressé.

En outre, bien que le CEEP reconnaisse les préoccupations soulevées par le GCP et en ait discuté, il a également réfléchi sur l'impact que peut avoir ce type de rétroaction sur l'accès rapide des patients aux traitements. Il fait remarquer qu'au moment des délibérations sur la recommandation initiale du CEEP, il n'existait aucune donnée pour étoffer la comparaison entre l'irinotécan libre et l'irinotécan liposomal. Le CEEP reconnaît l'importance d'établir un juste équilibre entre l'obligation de prendre le temps qu'il faut pour examiner les préoccupations importantes soulevées par les parties prenantes et l'objectif de fournir un accès rapide au traitement pour les patients.

Dans l'ensemble, le CEEP en arrive à la conclusion qu'il y a un bénéfice clinique net du traitement combinant l'irinotécan liposomal et 5-FU/LV par rapport au traitement par 5-FU/LV seulement sur la base de l'amélioration modeste de la SG et de la SSP, de même qu'il faut plus d'options thérapeutiques efficaces pour les patients atteints d'un cancer du pancréas métastatique dont la maladie a progressé malgré un traitement à base de gemcitabine.

Le Comité a délibéré sur les observations de deux groupes de défense des intérêts des patients. Il transparaît de ces observations que les patients accordent de l'importance aux nouvelles options thérapeutiques efficaces qui améliorent la QdV et prolongent la survie. Le Comité constate que les patients attachent un grand prix à une amélioration modeste de la SG pour ces patients dont la santé se détériore rapidement après une progression de la maladie et pour qui il existe peu d'options thérapeutiques. De plus, les patients accordent beaucoup d'importance au fait de pouvoir choisir d'essayer de nouveaux traitements, mais tiennent également à trouver l'équilibre entre les bénéfices et les risques du traitement pharmacologique et l'impact global sur la QdV. Ils seraient prêts à essayer de nouveaux traitements, mais ils veulent avoir en compagnie de leur famille des discussions franches avec l'oncologue pour évaluer les risques et les bénéfices associés au traitement et pouvoir ainsi prendre des décisions éclairées et personnalisées à propos du traitement. Le CEEP fait remarquer que bien que les résultats de l'essai clinique NAPOLI ne démontrent pas une amélioration de la QdV, il semble que l'on n'ait observé aucune diminution notable non plus. Cependant, il constate que le taux d'observance est faible et qu'il manque beaucoup de données, ce qui accroît l'incertitude des résultats. Il note également que le profil de toxicité de l'irinotécan liposomal en association avec 5-FU/LV est considéré comme étant gérable par la plupart des patients. Dans l'ensemble, le CEEP en arrive à la conclusion que l'intention thérapeutique de l'irinotécan liposomal comme option de traitement efficace qui prolonge la survie s'aligne sur les valeurs des patients. Toutefois, le Comité est limité par les données sur la QdV présentées dans l'essai clinique NAPOLI et ne peut se prononcer avec certitude sur l'impact véritable du traitement par l'irinotécan liposomal en association avec 5-FU/LV sur la QdV.

Le CEEP a délibéré sur le rapport cout/efficacité de l'association irinotécan liposomal et 5-FU/LV par rapport au 5-FU/LV seul. Il fait remarquer que les estimations du Groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA sont plus élevées que celles du fabricant. Cela est principalement attribuable aux différences d'estimation des pertes de médicaments, à la source des couts du médicament, à l'utilisation du délai avant l'échec du traitement comme approximation de la durée du traitement et aux valeurs d'utilité provenant de la documentation. Il considère que l'utilisation du délai avant l'échec du traitement comme approximation de la durée du traitement ne tient pas compte des patients qui peuvent avoir interrompu le traitement par l'irinotécan liposomal en association avec 5-FU/LV avant qu'il y ait eu progression de la maladie à cause des EI, puis repris le traitement avant qu'il y ait progression. De plus, comme l'objectif du traitement par l'irinotécan liposomal en association avec 5-FU/LV est de poursuivre le traitement jusqu'à ce qu'il y ait progression de la maladie, le CEEP estime que l'utilisation de la SSP comme approximation de la durée du traitement est plus raisonnable. Le Comité a également discuté du fait que le modèle pharmacoeconomique ne tient pas compte du cout lié au recours aux facteurs de croissance qui peut s'avérer nécessaire pour traiter certains effets toxiques comme la neutropénie fébrile pendant le traitement combiné; le CEEP est donc d'avis que les couts liés au traitement de tels effets toxiques sont probablement sous-estimés dans ce modèle. En outre, le Comité constate que le cout de l'irinotécan liposomal est quatre fois plus élevé que celui de l'irinotécan libre; il estime donc qu'une réduction substantielle du prix de l'irinotécan liposomal serait nécessaire. Le CEEP en arrive à la conclusion qu'au prix indiqué, le traitement combiné ne pourrait pas être considéré comme une option rentable. Il est également d'accord avec l'évaluation du GOE concernant l'incertitude considérable des estimations sur l'efficacité provenant de la MR entre des comparateurs pertinents, comme les protocoles FOLFOX modifié et OFF et l'irinotécan liposomal en association avec 5-FU/LV.

Lors du réexamen de la recommandation initiale, le CEEP s'est penché sur les commentaires du GCP indiquant que l'on ne sait pas si le bénéfice observé avec l'irinotécan liposomal utilisé en association est attribuable à la formulation ou à la molécule active d'irinotécan. En l'absence d'une comparaison avec l'irinotécan libre, il est difficile de déterminer le véritable rapport cout/efficacité et l'utilité de financer l'irinotécan liposomal. Le CEEP réitère qu'il

n'existe actuellement aucune donnée qui compare l'irinotécan liposomal et l'irinotécan libre et que, par conséquent, on ne connaît pas l'efficacité comparative ni le rapport coût/efficacité relatif.

Le CEEP a abordé la faisabilité de mettre en œuvre une recommandation de remboursement du traitement combinant irinotécan liposomal et 5-FU/LV. Il fait remarquer que l'irinotécan liposomal est offert dans une fiole unique de 50 mg. Dans la plupart des cas, le partage des fioles ne sera pas réalisable étant donné le nombre peu élevé de patients atteints d'un cancer du pancréas qui recevront un traitement de deuxième intention; le Comité estime donc qu'il y aura une perte importante de médicament. Comme il s'agit d'un traitement systémique qui s'ajoute à la chimiothérapie, le CEEP mentionne la préoccupation du GCP selon laquelle le temps passé au fauteuil augmentera pour l'administration du traitement aux patients. Par ailleurs, le CEEP a discuté de la préoccupation du GCP concernant la différence posologique entre la monographie du produit de Santé Canada et la publication de l'essai clinique NAPOLI-1. Le Comité note que la dose indiquée dans la monographie du produit est de 70 mg/m², fondée sur l'irinotécan libre, et que l'essai clinique NAPOLI-1 mentionne que la dose de 80 mg/m² d'irinotécan liposomal équivaut à 70 mg/m² d'irinotécan libre. Il prévient que la dose doit être clairement indiquée et que le conditionnement doit le différencier clairement de l'irinotécan libre pour réduire autant que possible les risques de confusion entre les deux produits.

Le CEEP a également discuté de la place de l'association irinotécan liposomal et 5-FU/LV dans le traitement anticancéreux et fait remarquer qu'il existe peu de données probantes qui évaluent l'efficacité de ce traitement combiné chez les patients dont la maladie a progressé après avoir reçu des schémas thérapeutiques contenant de l'irinotécan (p. ex., FOLFIRINOX). Il fait remarquer que le GOC et les cliniciens inscrits ne préconisent pas l'emploi de l'irinotécan liposomal après un traitement ayant contenu de l'irinotécan comme FOLFIRINOX. Par conséquent, le CEEP en arrive à la conclusion que le traitement associant irinotécan liposomal et 5-FU/LV ne doit pas être envisagé chez les patients dont la maladie a progressé après un traitement à base d'irinotécan. En outre, le CEEP constate l'éventualité d'un besoin à court terme et limité dans le temps du traitement combiné pour le patient qui suit actuellement un traitement à base de gemcitabine en deuxième intention, à la discrétion clinique du médecin traitant.

Enfin, le CEEP a discuté de l'impact budgétaire et constate que le facteur qui influe le plus sur l'analyse d'impact budgétaire (AIB) est le coût de l'oxaliplatine dans le schéma thérapeutique des comparateurs (p. ex., FOLFOX modifié, OFF). Il constate également que l'utilisation du prix de l'oxaliplatine générique (environ 0,70 \$ par mg) dans le schéma thérapeutique des comparateurs au lieu du prix du médicament original augmente considérablement l'impact budgétaire, car le prix plus bas du schéma thérapeutique comparateur augmente l'écart différentiel. Parmi les autres facteurs influençant l'AIB, citons les hypothèses relatives à la part de marché, la durée du traitement et la posologie. Le Comité fait également remarquer que la perte de médicament n'est pas considérée dans l'AIB, mais que l'ajout de ces pertes augmenterait considérablement l'estimation de l'impact budgétaire.

Les preuves en bref

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS a délibéré sur ce qui suit :

- une revue systématique du PPEA;
- des volets du rapport d'orientation clinique précisant le contexte clinique;
- l'évaluation du modèle économique et de l'analyse de l'impact budgétaire (AIB) du fabricant;
- les conseils des Groupes d'évaluation clinique et économique du PPEA;
- les observations conjointes de Cancer du pancréas Canada (CPC) et de l'Organisation canadienne pour les maladies rares (CORD);
- les commentaires de cliniciens inscrits;
- les commentaires du Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA.

Des commentaires sur la recommandation initiale du CEEP transmis par :

- un groupe de cliniciens inscrits;
- le GCP.

La recommandation initiale du CEEP visait à recommander le remboursement de l'irinotécan liposomal (Onivyde) dans le traitement de l'adénocarcinome du pancréas métastatique en association avec le 5-fluorouracile (5-FU) et la leucovorine (LV) chez le patient adulte ayant précédemment reçu un traitement à base de gemcitabine. Les commentaires sur la recommandation initiale du CEEP indiquent que les cliniciens inscrits sont d'accord avec celle-ci, ce qui n'est pas le cas pour le GCP. Le demandeur et le groupe de défense des intérêts des patients n'ont fourni aucun commentaire sur la recommandation initiale du CEEP.

Bénéfice clinique global

Portée de la revue systématique du PPEA

La présente revue systématique vise à évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'irinotécan liposomal (Onivyde) dans le traitement de l'adénocarcinome du pancréas métastatique en association avec 5-FU/LV chez le patient adulte ayant précédemment reçu un traitement à base de gemcitabine.

Étude retenue : un essai clinique comparatif randomisé

La revue systématique du PPEA comprend un essai clinique comparatif randomisé (ECR) en mode ouvert, NAPOLI-1. L'article décrivant cet essai clinique utilise le terme irinotécan nanoliposomal pour faire référence à l'irinotécan liposomal. Au départ, les patients ont été répartis au hasard (1:1) pour recevoir soit l'irinotécan liposomal en monothérapie (120 mg/m² toutes les trois semaines) ou 5-FU/LV (2 000 mg/m² de 5-FU et 200 mg/m² de LV une fois par semaine pendant les quatre premières semaines d'une cure de six semaines) (version 1 du protocole). Toutefois, après une modification apportée au protocole, un troisième groupe s'ajoute à l'essai : l'irinotécan liposomal (80 mg/m²) plus 5-FU/LV (2 400 mg/m² et 400 mg/m²) toutes les deux semaines (version 2 du protocole). Ainsi, les patients ont été répartis au hasard dans un rapport 1:1:1 pour recevoir l'irinotécan liposomal en monothérapie (n = 151), 5-FU/LV (n = 119) ou l'irinotécan liposomal plus 5-FU/LV (n = 117); les patients ont été stratifiés selon le taux d'albumine de départ, l'indice fonctionnel de Karnofsky (IFK) et l'origine ethnique. Le cœur des délibérations du CEEP a porté sur la comparaison entre le traitement combiné irinotécan liposomal et 5-FU/LV et le traitement par 5-FU/LV. Les patients ont poursuivi leur traitement jusqu'à ce qu'il y ait progression de la maladie (détérioration radiologique ou clinique), apparition d'effets toxiques intolérables ou manifestation d'autres critères d'abandon.

La revue systématique du PPEA offre également des renseignements contextuels sur l'évaluation critique d'une méta-analyse en réseau (MR) qui met en opposition l'irinotécan liposomal et d'autres comparateurs, comme 5-FU/LV plus oxaliplatine, un schéma modifié du protocole FOLFIRI, 5-FU/LV plus irinotécan non liposomal et les soins de soutien optimaux. Le CEEP constate qu'aucune comparaison n'a été faite entre l'irinotécan libre (non liposomal) et l'irinotécan liposomal.

Population étudiée : indice fonctionnel de Karnofsky supérieur à 70; majorité des patients ont précédemment reçu un traitement contre les métastases

Les groupes de traitement sont en général bien équilibrés pour ce qui est des caractéristiques initiales. Les patients admissibles à l'essai clinique NAPOLI-1 présentent les éléments suivants : atteints d'un adénocarcinome du pancréas exocrine confirmé par un examen histologique ou cytologique; maladie au stade métastatique; progression documentée de la maladie après avoir reçu un traitement à base de gemcitabine; IFK ≥ 70; fonction rénale, hépatique et de la moelle osseuse adéquate. Un traitement antérieur à base d'irinotécan est permis.

Dans l'ensemble, l'âge médian des patients est de 63 ans (fourchette de 31 à 87); la majorité des patients sont des hommes (56,8 %) de race blanche (60,7 %) et présentent un IFK de 90 (40,5 %) ou de 80 (35,7 %). Par ailleurs, les patients sont plus susceptibles d'avoir une tumeur de la tête du pancréas (57,3 %) et deux foyers métastatiques mesurables (44,1 %). De plus, 44,6 % des patients ont précédemment reçu de la gemcitabine en monothérapie et 55,4 % ont reçu de la gemcitabine en association avec un autre traitement anticancéreux. Quelque 56 % des patients ont précédemment reçu un traitement contre les métastases et 32 % en ont déjà reçu au moins deux. Quelque 12 % des patients ont reçu un traitement à base de gemcitabine dans un contexte adjuvant, néoadjuvant ou localement avancé, mais n'ont pas reçu de traitement pour un stade métastatique de la maladie.

Le CEEP a discuté de la possibilité de généraliser les résultats de l'essai clinique NAPOLI-1 mené chez des patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique à ceux dont la maladie est localement avancée et inopérable. Il fait remarquer que dans la pratique clinique, ces deux populations de patients reçoivent des traitements systémiques semblables, et que le passage de la maladie du stade localement avancé et inopérable au stade métastatique se produit souvent rapidement. Par conséquent, il est d'accord avec le GOC sur le fait que l'accessibilité au traitement doit s'élargir pour y inclure les patients dont la maladie est localement avancée et inopérable. Le CEEP a également discuté du fait que la majorité des patients qui ont participé à l'essai clinique NAPOLI-1 avaient un IFK d'au moins 80, et que dans la pratique clinique, les patients atteints d'un cancer du pancréas sont plus susceptibles d'avoir un indice fonctionnel qui est moins bon à ce stade de la maladie. Par conséquent, le CEEP est d'avis que l'utilisation de l'irinotécan liposomal doit se limiter aux patients ayant un bon indice fonctionnel.

Principaux résultats quant à l'efficacité : différence statistiquement significative quant à la survie globale et à la survie sans progression favorisant l'association irinotécan liposomal et 5-FU/LV comparativement au 5-FU/LV seulement

Le CEEP a délibéré sur la survie globale (SG), le critère d'évaluation principal, de même que sur la survie sans progression (SSP), l'un des critères d'évaluation secondaires importants. Il constate une amélioration statistiquement significative de la SG qui favorise le groupe du traitement combiné irinotécan liposomal et 5-FU/LV (6,1 mois,

intervalle [IC] de confiance à 95 % de 4,76 à 8,87) comparativement au groupe 5-FU/LV (4,2 mois [IC à 95 % de 3,3 à 5,3]). Le traitement combinant l'irinotécan liposomal et 5-FU/LV est associé à une prolongation significative de la SG par rapport au traitement par 5-FU/LV (rapport des risques instantanés [RRI] de 0,67; IC à 95 % de 0,49 à 0,92; $P = 0,012$). Le Comité a discuté de l'ampleur du bénéfice clinique et constate qu'il est important sur le plan clinique pour les patients qui connaissent une détérioration rapide de leur santé après une progression de la maladie pendant qu'ils suivent un traitement à base de gemcitabine.

La SSP médiane pour le groupe du traitement combiné est de 3,1 mois (IC à 95 % de 2,7 à 4,2) et de 1,5 mois (IC à 95 % de 1,4 à 1,8) pour le groupe 5-FU/LV. Le traitement combiné est associé à une prolongation de la SSP comparativement au 5-FU/LV (RRI de 0,56; IC à 95 % de 0,41 à 0,75; $P = 0,0001$). Au moment de l'analyse finale de l'essai NAPOLI menée le 16 novembre 2015, la SSP était prolongée pour le traitement combinant l'irinotécan liposomal et 5-FU/LV par rapport au traitement 5-FU/LV seulement (3,09 mois [IC à 95 % de 2,69 à 4,17] comparativement à 1,46 mois [IC à 95 % de 1,41 à 1,84]; RRI de 0,57; IC à 95 % de 0,43 à 0,76; $P < 0,001$). Le CEEP est d'accord avec le GOC sur le fait que pour une population de patients aux options de traitement limitées, qui autrement font face à une détérioration rapide à la suite d'une progression de la maladie, les effets observés en fonction des principaux critères d'évaluation primaires et secondaires, par leur cohérence, représentent des résultats significatifs sur le plan clinique pour les patients.

Le CEEP note que dans une MR fournie par le demandeur, les traitements FOLFOX modifié et oxaliplatine plus 5-FU (OFF) sont considérés comme des comparateurs pertinents au Canada. Il a discuté de l'évaluation critique de la MR et s'entend avec l'équipe de méthodologie et le GOC pour dire que l'importante hétérogénéité entre les essais retenus rend les résultats très peu fiables et incertains.

Lors du réexamen de la recommandation initiale, le CEEP s'est penché sur les commentaires GCP selon lesquels l'on ne sait pas si le bénéfice observé avec l'irinotécan liposomal utilisé en association est attribuable à la formulation ou à la molécule active d'irinotécan. Le GCP fait remarquer que des provinces et territoires ont rendu disponibles l'oxaliplatine générique et l'irinotécan libre en association avec 5-FU/LV, la capécitabine et la fluoropyrimidine comme options thérapeutiques, reconnaissant qu'il y a un manque de données probantes de haut niveau pour un traitement standard chez les patients ayant précédemment reçu un traitement à base de gemcitabine. Le CEEP réitère que malgré les options thérapeutiques offertes dans le contexte de deuxième intention, il n'existe aucun traitement standard ni aucune donnée de haut niveau favorisant l'utilisation d'un schéma thérapeutique de préférence à un autre. Bien que l'oxaliplatine puisse être offerte dans certaines provinces et certains territoires, des données probantes provenant d'un ECR de phase III démontrent que l'ajout de l'oxaliplatine n'apporte aucun bénéfice relatif à la survie. Il réitère le fait que le GOC et les cliniciens inscrits considèrent le traitement par 5-FU/LV comme un comparateur raisonnable dans ce contexte. Le CEEP fait remarquer également que bien que l'irinotécan libre puisse être offert dans certaines provinces et certains territoires, il n'existe à l'heure actuelle aucune donnée probante pour appuyer l'utilisation de l'irinotécan libre en association avec 5-FU/LV dans le contexte où la maladie a progressé. En outre, le GOC et les cliniciens inscrits ne considèrent pas l'irinotécan libre comme un comparateur dans ce contexte. Le CEEP réitère sa conclusion, à savoir que comparativement au 5-FU/LV seul, le traitement combiné irinotécan liposomal et 5-FU/LV démontre une amélioration statistiquement significative et importante sur le plan clinique des critères d'évaluation importants dans la prise de décision, dont la SG et la SSP, chez les patients dont la maladie a progressé pendant un traitement à base de gemcitabine.

Qualité de vie : taux d'observance faibles, taux d'attrition élevés; aucune amélioration ou détérioration notable dans le groupe du traitement combiné irinotécan liposomal et 5-FU/LV comparativement à celui du traitement par 5-FU/LV

La qualité de vie (QdV) déclarée par le patient a été mesurée à l'aide du questionnaire sur la qualité de vie de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC QLQ-C30). Les résultats déclarés par les patients ont été mesurés au début de l'essai, puis toutes les six semaines jusqu'à la phase terminale de la maladie. À la 6^e et à la 12^e semaine, on n'observe aucune variation notable de la proportion de patients qui ont démontré une amélioration ou une détérioration de la QdV entre le groupe du traitement combiné irinotécan liposomal et 5-FU/LV et celui du traitement par 5-FU/LV. Le CEEP constate que cette situation est fort probablement due au manque considérable de données, qui provient des taux d'attrition élevés.

Innocuité : toxicité accrue pour le traitement combiné irinotécan liposomal et 5-FU/LV comparativement au traitement par 5-FU/LV

Le CEEP a discuté du profil de toxicité de l'irinotécan liposomal en association avec 5-FU/LV. Les patients qui ont été traités par l'irinotécan liposomal, peu importe le groupe de traitement, ont connu plus d'événements indésirables apparus en cours de traitement (EIAT) de grade 3 ou plus que ceux traités par 5-FU/LV. Le CEEP constate que 92 % des patients du groupe du traitement combiné et 87 % de ceux du groupe de la monothérapie ont connu un EI lié au médicament à l'étude comparativement à 69 % pour le groupe témoin 5-FU/LV. Les EIAT les plus fréquents sont la

diarrhée (combiné : 59 %; témoin : 26 %), les nausées (combiné : 51 %; témoin : 34 %) et les vomissements (combiné : 52 %; témoin : 26 %). La neutropénie fébrile a été observée chez 3 % des patients du groupe du traitement combiné irinotécan liposomal et 5-FU/LV et chez 4 % des patients du groupe irinotécan liposomal en monothérapie. Par ailleurs, 17 % des patients du groupe du traitement combiné et 12 % de ceux du groupe de la monothérapie ont eu recours aux facteurs de croissance, une pratique peu commune en chimiothérapie palliative au Canada.

Davantage de patients du groupe du traitement combiné (70,9 %) ont connu un EI qui a nécessité au moins une modification posologique comparativement aux groupes témoins (35,8 %). Les résultats sont comparables pour les patients qui ont connu au moins un EIAT qui s'est traduit par un report d'administration (combiné : 61,5 %; témoin : 32,1 %).

Seize patients sont décédés des suites d'un EI, dont cinq de ces décès sont liés au traitement, de l'avis du chercheur. Un décès attribuable à un EI de grade 5 lié au traitement s'est produit dans le groupe du traitement combiné (choc septique [N = 1]).

Commentaires des cliniciens inscrits : besoin non comblé après une progression de la maladie pendant le traitement à base de gemcitabine

Le CEEP constate que d'après les commentaires des cliniciens inscrits, il n'existe aucun traitement standard de deuxième intention pour les patients atteints d'un cancer du pancréas métastatique qui ont déjà reçu un traitement à base de gemcitabine; par conséquent, il y a un besoin à combler pour cette population de patients. Ces cliniciens font remarquer que dans certaines provinces, l'oxaliplatine en association avec le 5-FU, le 5-FU en monothérapie ou la capécitabine sont des options thérapeutiques, mais il n'existe aucune donnée de haut niveau pour appuyer leur utilisation. Toutefois, ils notent également que dans ce contexte, les patients ont souvent un faible indice fonctionnel, et il y en a beaucoup pour qui cet indice n'est peut-être pas suffisamment élevé pour recevoir un traitement de deuxième intention. Ils signalent qu'environ le quart ou le tiers de tous les patients qui ont reçu de la gemcitabine (avec ou sans nab-paclitaxel) seraient assez en forme pour recevoir un traitement combinant l'irinotécan liposomal et 5-FU/LV. Les cliniciens ayant soumis leurs commentaires déterminent que l'irinotécan liposomal devrait être utilisé selon l'essai clinique NAPOLI : en deuxième intention avec l'association 5-FU/LV (selon la posologie décrite dans l'essai) après un traitement de première intention à la gemcitabine (avec ou sans nab-paclitaxel) chez les patients dont l'indice fonctionnel est bon.

Les commentaires des cliniciens de l'Ontario font ressortir qu'il serait possible de traiter davantage de patients par l'association gemcitabine et nab-paclitaxel en traitement de première intention si le traitement combiné irinotécan liposomal et 5-FU/LV était approuvé comme traitement de deuxième intention. Comme la séquence d'administration de l'association LV, 5-FU, irinotécan et oxaliplatine (FOLFIRINOX) en première intention, suivie de la gemcitabine en association avec le nab-paclitaxel en traitement de deuxième intention n'est pas financée en Ontario, le taux d'utilisation de la gemcitabine en association avec le nab-paclitaxel en première intention est déjà très élevé. Au fil du temps, l'irinotécan liposomal en deuxième intention aura peu d'impact sur l'utilisation de l'association gemcitabine et nab-paclitaxel en première intention.

Besoin : plus d'options thérapeutiques efficaces qui améliorent la survie et offrent des profils de toxicité plus favorables

Le cancer du pancréas occupe le dixième rang des cancers les plus fréquents au Canada. Sa répartition est égale entre les hommes et les femmes et 5 200 nouveaux cas ont été enregistrés en 2016. Il est toutefois la quatrième cause de décès liés au cancer et à l'origine de 4 700 décès en 2016. La majorité des patients présentent une maladie soit métastatique ou localement avancée et inopérable. Le principal traitement pour ces patients est la chimiothérapie palliative. Bien que le traitement palliatif du cancer du pancréas avancé se soit considérablement amélioré au cours des dernières années, la survie médiane dépassant maintenant huit mois, la survie à long terme demeure inaccessible pour la plupart des patients atteints d'un cancer du pancréas avancé, dont moins de 20 % sont toujours vivants après 18 mois. Les cliniciens ont maintenant le choix entre le protocole FOLFIRINOX, la gemcitabine en association avec le nab-paclitaxel et la gemcitabine en monothérapie comme traitement de première intention des patients atteints d'un cancer du pancréas localement avancé et métastatique qui sont suffisamment en forme pour recevoir un traitement systémique. Jusqu'à maintenant, aucun médicament ni aucune association de médicaments n'est approuvé pour les patients qui ont déjà été traités, mais dont la maladie a tout de même progressé, et il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement standard dans ce contexte. Le CEEP constate que ce contexte d'« après une progression de la maladie » représente un besoin non comblé dans la prise en charge du cancer du pancréas avancé.

Valeurs et attentes des patients

Expérience des patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas : lourd fardeau symptomatique et mauvaise qualité de vie

Il ressort des commentaires des patients que le cancer du pancréas est un type de cancer rare dont la prévalence est très faible. Toutefois, le CEEP fait remarquer qu'il n'est pas considéré comme une maladie rare puisqu'il est la quatrième cause de décès liés au cancer et à l'origine de 4 700 décès en 2016. Il en ressort également que le diagnostic tombe souvent lorsque la maladie est déjà à un stade très avancé; il se peut donc que leur maladie ne soit pas traitable. Les patients ayant soumis leurs commentaires signalent un degré élevé de détresse en raison des symptômes liés au cancer, dont la nausée, les vomissements et la douleur. La majorité d'entre eux indiquent qu'un diagnostic de cancer du pancréas est dévastateur et qu'il a des répercussions importantes sur la QdV.

D'après Cancer du pancréas Canada et la CORD, les options thérapeutiques sont limitées pour les patients dont le cancer du pancréas est métastatique, et les traitements pharmacologiques actuels pour traiter les symptômes et la progression du cancer sont inefficaces. Les effets secondaires liés à tous les types de traitement sont considérés comme gérables et les patients les tolèrent.

Valeurs des patients au sujet du traitement : amélioration de la qualité de vie, options plus efficaces et meilleur équilibre entre les bénéfices et les risques du traitement pharmacologique

Cancer du pancréas Canada et la CORD indiquent que la majorité des répondants n'étaient pas au courant du nouveau traitement par l'irinotécan liposomal. Les patients et les aidants sont d'avis qu'il faut donner au patient le choix d'essayer le nouveau traitement susceptible de prolonger la vie. Les commentaires des patients indiquent qu'ils accordent de l'importance aux nouvelles options thérapeutiques efficaces qui améliorent la QdV et prolongent la survie. Le Comité constate que les patients attachent un grand prix à une amélioration modeste de la SG pour les patients dont la santé se détériore rapidement après une progression de la maladie et pour qui il existe peu d'options thérapeutiques. De plus, les patients accordent beaucoup d'importance au fait de pouvoir essayer de nouveaux traitements, mais tiennent également à trouver l'équilibre entre les bénéfices et les risques du traitement pharmacologique et l'impact global sur la QdV. Ils seraient également prêts à essayer de nouveaux traitements, mais le Comité constate également que les patients et leur famille veulent avoir des discussions franches avec l'oncologue pour évaluer les risques et les bénéfices associés au traitement et pouvoir ainsi prendre des décisions éclairées et personnalisées à propos du traitement. Il fait remarquer que les résultats de l'essai clinique NAPOLI ne démontrent pas une amélioration de la QdV, mais il semble que l'on n'ait observé aucune diminution notable non plus. Cette constatation est peut-être attribuable au faible taux d'observance et au manque considérable de données, ce qui augmente l'incertitude de ces résultats sur la QdV.

Huit répondants ayant eu une expérience directe avec l'irinotécan liposomal ont fait part de leurs commentaires. Tous font remarquer que l'irinotécan liposomal a des effets positifs sur la douleur et la fatigue. La plupart des répondants estiment que les effets secondaires sont gérables. Dans l'ensemble, le CEEP en arrive à la conclusion que l'intention thérapeutique de l'irinotécan liposomal comme option de traitement efficace qui prolonge la survie s'aligne sur les valeurs des patients. Toutefois, le Comité est limité par les données sur la QdV présentées dans l'essai clinique NAPOLI et ne peut se prononcer avec certitude sur l'impact véritable du traitement par l'irinotécan liposomal en association avec 5-FU/LV sur la QdV.

Évaluation économique

Modèle économique présenté : analyse cout/efficacité et analyse cout/utilité

Le Groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA a évalué les analyses cout/efficacité et cout/utilité du demandeur comparant l'irinotécan liposomal utilisé en association avec 5-FU/LV chez le patient atteint d'un cancer du pancréas métastatique ayant précédemment reçu un traitement à base de gemcitabine au 5-FU/LV seulement (NAPOLI-1, comparaison directe), ou au protocole FOLFOX modifié ou OFF (MR, comparaison indirecte des traitements).

Fondement du modèle économique : aucune extrapolation des résultats sur l'efficacité

Le modèle pharmacoéconomique comprend quatre états de santé : avant que la maladie n'ait progressé pendant le traitement, avant que la maladie n'ait progressé sans le traitement, après que la maladie ait progressé et décès. L'état « avant que la maladie n'ait progressé sans le traitement » correspond aux patients qui interrompent le traitement pour des raisons autres que la progression de la maladie.

Les couts pris en compte dans l'analyse comprennent ceux liés au traitement, à l'administration et à la gestion des EI.

L'effet clinique pris en considération dans l'analyse est fondé sur la SG, la SSP, le délai avant l'échec du traitement, la fréquence des EI et les utilités. Aucune extrapolation des résultats n'est nécessaire, puisque ces estimations reposent entièrement sur les données complètes de l'essai. À la fin de trois années de suivi complet, tous les patients de l'essai étaient décédés.

Couts liés au médicament : cout élevé de l'irinotécan liposomal

Le prix indiqué de l'irinotécan liposomal est de 1 000 \$ par fiole de 43 mg/10 ml. Le cout de l'irinotécan liposomal en association avec 5-FU/LV est de 243,57 \$ par jour ou de 6 819,94 \$ par cure de 28 jours, en supposant un poids corporel moyen de 70 kg.

Les couts des comparateurs pertinents, en supposant un poids corporel moyen de 70 kg, sont les suivants :

Le cout du schéma thérapeutique FOLFIRI est de 89,68 \$ par jour ou de 2 511,18 \$ par cure de 28 jours.

Le cout du schéma thérapeutique OFF est de 40,92 \$ par jour ou de 1 145,99 \$ par cure de 28 jours.

Le cout du schéma thérapeutique FOLFOX6 modifié est de 53,47 \$ par jour ou de 1 497,29 \$ par cure de 28 jours.

Le cout du schéma thérapeutique 5-FU/LV est de 35,87 \$ par jour ou de 1 004,49 \$ par cure de 28 jours.

Rapport cout/efficacité estimatif : non rentable au prix indiqué

Le CEEP a délibéré sur le rapport cout/efficacité de l'irinotécan liposomal utilisé en association avec 5-FU/LV et d'autres traitements possibles. Il constate que les meilleures estimations du GOE du PPEA (du seuil inférieur de 326 774 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité [AVAQ] au seuil supérieur de 335 528 \$ par AVAQ) sont beaucoup plus élevées que l'estimation du demandeur (182 719 \$ par AVAQ). Il ajoute que cet écart est principalement attribuable aux différences d'estimation des pertes de médicaments, à la source des couts du médicament, à l'utilisation du délai avant l'échec du traitement comme approximation de la durée du traitement et aux valeurs d'utilité provenant de la documentation. Le GOE a procédé à de nouvelles analyses pour pallier ces limitations dans le modèle soumis, à savoir :

- utiliser la SSP comme approximation de la durée du traitement, car l'objectif du traitement est qu'il se poursuive jusqu'à ce qu'il y ait progression de la maladie; aucun partage des fioles d'irinotécan liposomal pour tenir compte de la perte de médicament;
- inclure des désutilités, car les patients qui suivent le traitement combiné risquent de subir des EI en raison de la toxicité accrue;
- utiliser des utilités canadiennes pour refléter les valeurs d'utilité d'ici;
- éliminer le traitement après que la maladie ait progressé, car le GOC a relevé qu'actuellement en Ontario, aucun traitement ultérieur n'est financé pour un autre traitement d'intention, et il est probable que les patients dont la maladie progresse encore davantage ne soient pas admissibles à recevoir un autre traitement;
- obtenir les couts des médicaments auprès de Quintiles IMS pour une normalisation des prix;
- actualiser les couts et les effets de 1,5 % pour être conforme aux lignes directrices actuelles de l'ACMTS.

Le Comité a discuté du fait que le cout lié au recours aux facteurs de croissance, qui peut s'avérer nécessaire pour traiter des effets toxiques comme la neutropénie fébrile pendant le traitement combiné, ne fait pas partie du modèle soumis. Par conséquent, les couts de la prise en charge de tels effets toxiques sont probablement sous-estimés dans le modèle économique soumis. Par ailleurs, le CEEP remarque que le cout de l'irinotécan liposomal est quatre fois plus élevé que celui de l'irinotécan libre; il estime donc qu'une réduction substantielle du prix de l'irinotécan liposomal serait nécessaire pour améliorer le rapport cout/efficacité pour atteindre un niveau acceptable. Par conséquent, le CEEP fait remarquer qu'au prix indiqué, le traitement combiné ne peut pas être considéré comme une option rentable. Il est également d'accord avec l'évaluation du GOE concernant l'incertitude des estimations provenant de la MR entre des comparateurs pertinents, comme les protocoles FOLFOX modifié et OFF et l'irinotécan liposomal en association avec 5-FU/LV.

Lors du réexamen de la recommandation initiale, le CEEP s'est penché sur les commentaires du GCP indiquant que l'on ne sait pas si le bénéfice observé avec l'irinotécan liposomal utilisé en association est attribuable à la formulation ou à la molécule active d'irinotécan. En l'absence d'une comparaison avec l'irinotécan libre, il est difficile de déterminer le véritable rapport cout/efficacité et l'utilité de financer l'irinotécan liposomal. Le CEEP réitère le fait qu'il n'existe actuellement aucune donnée qui compare l'irinotécan liposomal et l'irinotécan libre et que, par conséquent, on ne connaît pas l'efficacité comparative ni le rapport cout/efficacité.

Faisabilité de l'adoption

Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : traitement de deuxième intention après une progression de la maladie pendant le traitement par la

gemcitabine; inutile pour les patients dont la maladie a progressé pendant l'administration de schémas thérapeutiques contenant de l'irinotécan

Le CEEP a abordé la faisabilité de mettre en œuvre une recommandation de remboursement de l'irinotécan liposomal en association avec 5-FU/LV. Il fait remarquer que l'irinotécan liposomal est offert dans une fiole unique de 50 mg. Dans la plupart des cas, le partage des fioles ne sera pas réalisable étant donné le nombre peu élevé de patients atteints d'un cancer du pancréas qui recevront un traitement de deuxième intention; il y aura donc une perte importante de médicament. Comme il s'agit d'un traitement systémique qui s'ajoute à la chimiothérapie, le CEEP mentionne la préoccupation du GCP selon laquelle le temps passé au fauteuil augmentera pour l'administration du traitement aux patients. Par ailleurs, le CEEP a discuté de la préoccupation du GCP concernant la différence posologique entre la monographie du produit de Santé Canada et la publication de l'essai clinique NAPOLI-1. Le Comité note que la dose indiquée dans la monographie du produit est de 70 mg/m², fondée sur l'irinotécan libre, et que l'essai clinique NAPOLI-1 mentionne que la dose de 80 mg/m² d'irinotécan liposomal équivaut à 70 mg/m² d'irinotécan libre. Il prévient que la dose doit être clairement indiquée et que le conditionnement doit le différencier clairement de l'irinotécan libre pour réduire autant que possible les risques de confusion entre les deux produits.

Le CEEP a également discuté de la place de l'association irinotécan liposomal et 5-FU/LV dans le traitement anticancéreux et fait remarquer qu'il existe peu de données probantes qui évaluent l'efficacité de ce traitement combiné chez les patients dont la maladie a progressé après avoir reçu des schémas thérapeutiques contenant de l'irinotécan (p. ex., FOLFIRINOX). Il fait remarquer que le GOC et les cliniciens inscrits n'approuvent pas l'emploi de l'irinotécan liposomal après un traitement ayant contenu de l'irinotécan comme FOLFIRINOX. Par conséquent, le CEEP en arrive à la conclusion que le traitement associant irinotécan liposomal et 5-FU/LV ne doit pas être envisagé chez les patients dont la maladie a progressé après un traitement à base d'irinotécan. En outre, le CEEP constate l'éventualité d'un besoin à court terme et limité dans le temps du traitement combiné pour le patient qui suit actuellement un traitement à base de gemcitabine en deuxième intention, à la discrétion clinique du médecin traitant.

Enfin, le CEEP a discuté de l'impact budgétaire et constate que le facteur qui influe le plus sur l'AIB est le coût de l'oxaliplatine dans le schéma thérapeutique des comparateurs (p. ex., FOLFOX modifié, OFF). L'utilisation du prix de l'oxaliplatine générique (environ 0,70 \$ par mg) au lieu du prix du médicament original augmente considérablement l'impact budgétaire, car le prix plus bas du schéma thérapeutique d'un comparateur augmente l'écart différentiel. Parmi les autres facteurs influençant l'AIB, citons les hypothèses relatives à la part de marché, la durée du traitement et la posologie. Les principales limites du modèle d'AIB sont l'absence des pertes d'irinotécan liposomal (partage de fioles). Le GOE n'a pas été en mesure de modifier ni d'explorer ces paramètres, mais l'ajout de ces pertes dans l'AIB augmenterait l'estimation de l'impact budgétaire.

Renseignements sur le médicament et la maladie

Médicament	<ul style="list-style-type: none"> L'irinotécan liposomal (Onivyde) est administré par perfusion intraveineuse à raison de 70 mg/m² sur une période de 90 minutes, suivi de la leucovorine (LV) à raison de 400 mg/m² par voie I.V. sur une période de 30 minutes, suivie du 5-fluorouracile (5-FU) à raison de 2 400 mg/m² par voie I.V. sur une période de 46 heures, toutes les deux semaines. Une fiole contient 43 mg d'irinotécan libre, qui équivaut à 50 mg d'irinotécan liposomal.
Cancer	<ul style="list-style-type: none"> Adénocarcinome du pancréas localement avancé et inopérable ou métastatique ayant précédemment reçu un traitement à base de gemcitabine.
Faits et chiffres sur la maladie	<ul style="list-style-type: none"> Le cancer du pancréas occupe le dixième rang des cancers les plus fréquents au Canada. Sa répartition est égale entre les hommes et les femmes et 5 200 nouveaux cas ont été enregistrés en 2016. Il est la quatrième cause de décès liés au cancer et à l'origine de 4 700 décès en 2016.
Traitement de référence actuel	<ul style="list-style-type: none"> FOLFIRI OFF FOLFOX modifié 5-FU/LV
Limite du traitement actuel	<ul style="list-style-type: none"> Aucun traitement standard pour cette population de patients Il n'existe pas de données de haut niveau permettant d'appuyer l'utilisation des traitements offerts actuellement.

Au sujet de la recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS formule ses recommandations conformément à son cadre de délibération. Voici les membres du Comité et leur fonction :

D ^{re} Maureen Trudeau, oncologue (présidente)	D ^r Craig Earle, oncologue
D ^{re} Catherine Moltzan, oncologue (vice-présidente)	Leela John, pharmacienne
D ^r Kelvin Chan, oncologue	D ^r Anil Abraham Joy, oncologue
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	D ^{re} Christine Kennedy, médecin de famille
D ^r Matthew Cheung, oncologue	Cameron Lane, patient substitut
D ^r Winson Cheung, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D ^r Avram Denburg, oncologue pédiatre	Carole McMahon, patiente
Mike Doyle, économiste de la santé	D ^{re} Marianne Taylor, oncologue

Tous les membres ont participé aux délibérations et au vote sur la recommandation initiale, à l'exception des personnes suivantes :

- D^r Kelvin Chan et Lauren Flay Charbonneau, qui n'étaient pas présents à la réunion;
- Cameron Lane, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de patient substitut.

Tous les membres ont participé aux délibérations et au vote sur la recommandation finale, à l'exception des personnes suivantes :

- D^r Avram Denburg et D^r Craig Earle, qui n'étaient pas présents à la réunion;
- Lauren Flay Charbonneau, qui n'a pas voté en raison d'un conflit d'intérêts;
- Cameron Lane, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de patient substitut.

Conflits d'intérêts

Les membres du CEEP sont tenus de se conformer aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts dans le cadre du PPEA; la déclaration de conflits d'intérêts de chaque membre paraît à la page du CEEP du site Web de l'ACMTS et les membres du CEEP doivent l'actualiser le cas échéant et divulguer les conflits d'intérêts au fur et à mesure. Pour ce qui est de l'examen de l'irinotécan liposomal (Onivyde) dans le traitement de l'adénocarcinome du pancréas métastatique, aucun membre n'est en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu et, conformément aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts, aucun membre n'a été exclu du vote. Pour ce qui est de la recommandation finale, un seul membre est en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu et, conformément aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts, un membre a été exclu du vote.

Sources d'information consultées

Pour éclairer ses délibérations, le CEEP a à sa disposition le rapport d'orientation clinique et le rapport d'orientation économique du PPEA, qui comprennent le résumé des observations de groupes de défense des intérêts de patients, de cliniciens inscrits et du Groupe consultatif provincial ainsi que la version originale des observations de groupes de défense des intérêts de patients. Les rapports d'orientation sont rédigés dans le cadre du processus d'examen du PPEA et sont diffusés sur le site Web. Pour plus de renseignements, veuillez consulter ces rapports d'orientation.

Consultation d'information du domaine public

Pour le PPEA, il est essentiel que les recommandations du CEEP s'appuient sur de l'information pouvant être diffusée publiquement. Toute l'information transmise au CEEP aux fins de délibération est traitée conformément aux lignes directrices de divulgation d'information dans le cadre du PPEA. Il n'y a pas ici d'information qui ne pouvait pas être dévoilée.

Usage de la présente recommandation

La présente recommandation du CEEP ne saurait tenir lieu d'avis ou de conseils professionnels. Elle se veut utile aux dirigeants et aux décideurs 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. La recommandation, à laquelle des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusée à titre d'information et d'éducation exclusivement et elle ne saurait remplacer le discernement ou le jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, un autre

jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions ni l'avis ou l'opinion en bonne et due forme d'un médecin.

Avis de non-responsabilité

Le PPEA n'offre pas de garantie, et ne saurait être tenu responsable, quant à l'exactitude, à l'exhaustivité ou à l'utilité de l'information, des médicaments, des thérapies, des traitements, des produits, des processus ou des services dont il est question ici. L'information est fournie telle quelle et il revient à l'utilisateur de la vérifier et de consulter un médecin pour savoir si elle s'applique dans son cas. Le PPEA ne saurait être tenu responsable de l'utilisation qui est faite de l'information contenue dans le présent document. Celui-ci se compose d'interprétations, d'analyses et d'opinions à propos de l'information provenant de sociétés pharmaceutiques, de comités de thérapie du cancer et d'autres sources. Le PPEA n'est pas responsable de l'utilisation de ces interprétations, analyses et opinions. Conformément aux principes directeurs qui ont présidé à la création du PPEA, toute constatation énoncée par lui n'est pas contraignante pour un organisme ou un bailleur de fonds. Le PPEA décline par les présentes toute responsabilité quant à l'utilisation faite des rapports qu'il produit (il est ici entendu que le mot « utilisation » désigne, sans toutefois s'y limiter, la décision d'un bailleur de fonds ou d'un autre organisme de faire sienne ou de passer outre une interprétation, une analyse ou une opinion énoncée dans un document du PPEA).