

IMFINZI^{MC}

Cancer du poumon à petites cellules

Avis transmis au ministre en mai 2021

Marque de commerce : Imfinzi

Dénomination commune : Durvalumab

Fabricant : AZC

Forme : Solution pour perfusion intraveineuse

Teneurs : 50 mg/ml (2,4 ml et 10 ml)

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas ajouter d'indication reconnue à Imfinzi^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de première intention du cancer du poumon à petites cellules de stade étendu (CPPC-E).

Évaluation

L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription ([CSEMI](#)). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les aspects prévus à la Loi sur l'INESSS. Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences de l'inscription du médicament sur la liste sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé. Pour les médicaments oncologiques, le Comité de l'évolution de la pratique en oncologie ([CEPO](#)) participe à l'évaluation et à la délibération concernant la valeur thérapeutique. Ce comité est composé d'hématologues et d'oncologues médicaux, de chirurgiens, de radio-oncologues et de pharmaciens spécialisés en oncologie. L'appréciation de la valeur globale tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques telles la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et autres experts, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le durvalumab est un anticorps monoclonal, humanisé et sélectif, dirigé contre le ligand de mort cellulaire programmé de type 1 (PD-L1) exprimé à la surface des cellules tumorales et des cellules présentatrices d'antigènes. Cet anticorps inhibe l'interaction entre le PD-L1 et les récepteurs PD-1 et

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

CD80 (B7.1), tous deux exprimés à la surface des lymphocytes T infiltrant la tumeur. En inhibant cette liaison, le durvalumab permet l'activation des lymphocytes T cytotoxiques spécifiques à la tumeur dans le microenvironnement tumoral, ce qui stimule l'immunité antitumorale. Le durvalumab est notamment indiqué, en association avec l'étoposide et le carboplatine ou le cisplatine, pour le traitement de première intention des adultes atteints d'un CPPC-E. Il s'agit de la première évaluation du durvalumab par l'INESSS pour cette indication.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer du poumon est le deuxième type de cancer le plus fréquemment diagnostiqué, et la première cause de décès par cancer au Québec et au Canada. Au Québec, en 2020, il est estimé par la Société canadienne du cancer qu'environ 9 000 nouveaux cas de cancer du poumon ont été diagnostiqués et que 6 700 personnes sont décédées des suites de cette maladie. On retrouve deux grands types de cancer du poumon, soit le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) et le CPPC, ce dernier représentant environ 12 % des cancers du poumon. La majorité des personnes atteintes d'un CPPC sont diagnostiquées à un stade avancé de la maladie et le taux de survie à trois ans de ces personnes est de 5 % (Société canadienne du cancer 2020). Le développement de métastases cérébrales chez les patients présentant un CPPC est fréquent et associé à un mauvais pronostic. L'incidence de métastases cérébrales est estimée à environ 18 % au moment du diagnostic et atteindrait environ 58 % en deux ans (Chen 2016).

Le traitement du CPPC-E repose principalement sur une chimiothérapie à base d'un sel de platine, soit le cisplatine ou le carboplatine, en association avec l'étoposide. Le traitement est administré pendant quatre à six cycles selon la réponse au traitement et la tolérance à ce dernier. Dans certains cas, une radiothérapie pancréenne prophylactique peut être envisagée suivant la chimiothérapie de première intention afin de prévenir la progression de la maladie au système nerveux central. Bien qu'une forte proportion de patients présentent une réponse tumorale objective à la chimiothérapie de première intention, la plupart rechutent rapidement. Avec la chimiothérapie actuelle, la survie médiane globale des patients atteints d'un CPPC-E est de 7 à 11 mois (Société canadienne du cancer 2021).

L'atézolizumab, anticorps monoclonal dirigé contre le PD-L1 notamment indiqué pour le traitement du CPPC-E, a récemment été évalué par l'INESSS ([INESSS 2019](#)). Lors de ces travaux, la valeur thérapeutique de l'atézolizumab a été reconnue pour le traitement de première intention des adultes atteints d'un CPPC-E, en association avec une chimiothérapie à base d'étoposide et d'un sel de platine, mais une recommandation de refus d'inscription a été émise, notamment en raison de sa non-efficacité. Le ministre a sursis à sa décision d'inscription.

Besoin de santé

Le traitement de première intention du CPPC-E repose depuis plus de 20 ans sur une chimiothérapie à base d'un sel de platine et d'étoposide. Bien que la maladie réponde généralement bien à cette dernière, la plupart des patients rechutent rapidement et décèdent dans les mois subséquents. Ainsi, il existe un besoin de nouveaux traitements bien tolérés pouvant réduire les symptômes de la maladie, améliorer la qualité de vie, réduire les métastases cérébrales, prolonger la survie, et dont la voie d'administration est commode pour les patients.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Analyse des données

Parmi les données analysées, l'étude CASPIAN (Paz-Ares 2019, Goldman 2020, Goldman 2021) a été retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude CASPIAN est un essai de phase III, à répartition aléatoire, multicentrique et à devis ouvert. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'ajout du durvalumab, avec ou sans tremelimumab, à une chimiothérapie composée d'un sel de platine et d'étoposide. Cette étude a été réalisée sur 805 adultes atteints d'un CPPC-E et n'ayant jamais reçu de traitement systémique pour la maladie avancée. Les sujets devaient avoir un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1 et présenter des métastases cérébrales, si ces dernières étaient traitées ou asymptomatiques et si les patients ne recevaient pas de stéroïdes ni d'anticonvulsivants. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon le type de sel de platine prévu (carboplatine ou cisplatine), lequel était à la discrétion des investigateurs. Les patients ont été répartis en trois groupes pour recevoir par perfusion intraveineuse l'un des traitements suivants :

- Chimiothérapie composée d'étoposide et de carboplatine ou de cisplatine;
- Durvalumab en association avec la chimiothérapie;
- Durvalumab avec tremelimumab, en association avec la chimiothérapie.

Compte tenu de l'indication reconnue par Santé Canada, l'association du durvalumab avec le tremelimumab, en ajout à la chimiothérapie, n'est pas considérée dans les présents travaux.

Pendant la période d'induction, le durvalumab était administré à la dose de 1 500 mg au jour 1 de chaque cycle de 21 jours, en association avec une chimiothérapie comprenant de l'étoposide à la dose de 80 à 100 mg/m² administré aux jours 1 à 3 de chaque cycle, et du carboplatine à une dose de 5 ou 6 mg/ml/min (surface sous la courbe de 5 ou 6) administré au jour 1 de chaque cycle ou du cisplatine à la dose de 75 à 80 mg/m² administré au jour 1 de chaque cycle. Les patients du groupe durvalumab pouvaient recevoir jusqu'à 4 cycles de traitement d'induction, suivis d'un traitement d'entretien au durvalumab en monothérapie tous les 28 jours, alors que ceux qui recevaient uniquement la chimiothérapie pouvaient recevoir jusqu'à 6 cycles de traitement ainsi qu'une irradiation crânienne prophylactique en consolidation, à la discrétion des investigateurs. Le durvalumab était administré jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, la dose de carboplatine, de cisplatine ou d'étoposide pouvait être réduite, mais pas celle du durvalumab.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie globale. Une analyse intermédiaire dans les groupes d'intérêt (n = 537) a été réalisée lorsqu'environ 62 % du nombre total de décès attendus ont été observés. Le seuil de signification statistique de cette analyse a été établi à 0,0178 selon la méthode de Lan-DeMets O'Brien-Fleming. Les analyses des paramètres secondaires ne sont pas contrôlées pour l'erreur de type 1 compte tenu du fait que la séquence hiérarchisée a initialement été brisée lors de l'analyse de survie globale avec l'association comprenant le tremelimumab. Les principaux résultats d'efficacité de l'analyse intermédiaire et de l'analyse finale, selon une population en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principaux résultats d'efficacité de l'étude CASPIAN (Paz-Ares 2019, Goldman 2021)

Paramètre d'efficacité	Durvalumab\ étoposide\platine ^a (n = 268)	Étoposide\platine ^a (n = 269)	RRI (IC95 %) ou valeur p
ANALYSE INTERMÉDIAIRE (SUIVI MÉDIAN DE 14,2 MOIS)			
Survie médiane globale	13 mois	10,3 mois	0,73 (0,59 à 0,91) p = 0,0047 ^b
Survie globale à 12 mois ^{c,d}	54 %	40 %	nd
Survie médiane sans progression	5,1 mois	5,4 mois	0,78 (0,65 à 0,94) ^e
Réponse tumorale objective confirmée ^{d,f}	68 %	58 %	nd
Durée médiane de la réponse confirmée ^d	5,1 mois	5,1 mois	nd
ANALYSE FINALE (SUIVI MÉDIAN DE 25,1 MOIS)			
Survie médiane globale	12,9 mois	10,5 mois	0,75 (0,62 à 0,91) p = 0,0032 ^e
Survie globale à 24 mois ^{c,d}	22,2 %	14,4 %	nd
Survie sans progression à 24 mois ^{c,d}	11 %	2,9 %	nd
Réponse tumorale objective confirmée maintenue à 24 mois ^{d,f}	13,5 %	3,9 %	nd

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; nd : Non disponible; RRI (IC95 %) : Rapport des risques instantanés.

a Carboplatine ou cisplatine, au choix des investigateurs.

b Le résultat obtenu est statistiquement significatif, avec un seuil prédéfini de signification de 0,0178.

c Exprimé en proportion de patients.

d Analyse *post-hoc*.

e Analyse de nature descriptive.

f Proportion de patients présentant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) version 1.1 (Eisenhauer 2009).

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est jugée de bonne qualité méthodologique.
- L'essai n'est pas réalisé à l'insu des sujets ni des investigateurs, ce qui pourrait influencer les paramètres subjectifs tels que l'innocuité, la qualité de vie et certaines évaluations cliniques. Toutefois, compte tenu du caractère objectif du paramètre principal (survie globale) et du profil d'innocuité caractéristique de l'atézolizumab, le devis ouvert est jugé acceptable.
- Le paramètre d'évaluation principal est jugé pertinent puisqu'il correspond à l'objectif ultime du traitement du CPPC-E.
- La durée médiane de suivi est jugée adéquate dans le contexte du traitement du CPPC-E.
- Les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été relevés :

- La chimiothérapie à base d'étoposide et de carboplatine ou de cisplatine est un comparateur pertinent, puisqu'il s'agit du standard de soin actuel en première intention de traitement. De plus, le nombre de cycles de chimiothérapie administrés reflète la pratique clinique.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci ont un âge médian de 63 ans, un statut de performance selon l'ECOG de 0 (35 %) ou 1 (65 %), 70 % d'entre eux sont des hommes et la grande majorité sont des fumeurs (46 %) ou d'anciens fumeurs (47 %). Environ 10 % des sujets présentaient des métastases cérébrales, ce qui est plus faible que ce qui est observé dans la pratique clinique.
- La proportion de patients ayant reçu une radiothérapie pancréatique prophylactique en consolidation est plus faible que ce qui est observé au Québec, mais les experts consultés estiment que ce facteur n'entache pas la validité externe de l'essai.
- Les experts soulignent que l'étude exclut les patients présentant d'emblée un état de santé altéré (ECOG de 2 ou plus), ce qui pourrait représenter de 15 à 20 % des patients à traiter au Québec.
- La population étudiée est globalement représentative de celle qui serait traitée au Québec à ce stade de la maladie.

Les résultats obtenus lors de l'analyse intermédiaire, après un suivi médian de 14,2 mois, démontrent qu'en première intention de traitement, l'ajout du durvalumab à une chimiothérapie composée d'un sel de platine et d'étoposide prolonge de façon statistiquement significative la survie globale chez les patients atteints d'un CPPC-E. L'ampleur de l'effet ne peut cependant être appréciée avec précision. En effet, le croisement des courbes de Kaplan-Meier entraîne une incertitude quant à l'interprétation du rapport des risques instantanés, car l'hypothèse de proportionnalité des risques n'est pas satisfaite. Néanmoins, les résultats de cette analyse et de l'analyse finale, réalisée après un suivi médian de 25,1 mois, indiquent que l'ajout du durvalumab à la chimiothérapie procure un gain de survie médiane globale d'un peu plus de deux mois, ce qui est jugé modeste, mais cliniquement significatif dans le contexte de cette maladie. De plus, malgré l'absence d'analyse statistique, la proportion de patients en vie à 12 et 24 mois semble en faveur de l'association avec le durvalumab. Ainsi, les diverses mesures de survie globale sont cohérentes et appuient l'ajout du durvalumab à la chimiothérapie. Les résultats des analyses de sous-groupes suggèrent que le durvalumab procure des bénéfices sur la survie globale dans tous les sous-groupes prédéfinis. Ces résultats demeurent toutefois de nature exploratoire et doivent être interprétés avec prudence, notamment en raison du faible nombre de sujets dans certains sous-groupes.

Les résultats sur la survie sans progression, le taux de réponse objective confirmée et la durée de la réponse doivent être interprétés avec précaution, notamment en raison de leur nature exploratoire. En ce qui concerne la survie sans progression, notons que l'interprétation du rapport des risques instantanés est limitée par la non-proportionnalité des risques. Aussi, compte tenu du délai d'action du durvalumab par rapport à la chimiothérapie, les valeurs médianes de la survie sans progression et de la durée de la réponse constituent des mesures peu informatives. Par ailleurs, la signification clinique des différences observées sur le taux de réponse tumorale objective, ainsi que sur la survie sans progression et la durée de la réponse à 24 mois, est incertaine. Ainsi, ces résultats ne permettent pas de distinguer l'efficacité des traitements à l'étude.

En ce qui a trait à l'innocuité, l'incidence des effets indésirables de grade 3 ou 4 est similaire entre les deux groupes. Les plus fréquents dans le groupe recevant le durvalumab en ajout à la chimiothérapie, comparativement à celui recevant uniquement la chimiothérapie, sont la neutropénie (24 % contre 33 %) et l'anémie (9 % contre 18 %). Ces résultats doivent toutefois être interprétés avec précaution compte tenu du fait que les patients recevant le durvalumab ne pouvaient recevoir que quatre cycles de

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

chimiothérapie et que ceux recevant la chimiothérapie seule pouvaient recevoir jusqu'à six cycles. Les effets indésirables à médiation immunitaire de grade 3 ou 4 ont été rares avec le durvalumab. De l'avis des experts, le profil d'innocuité du durvalumab est favorable et l'ajout de ce médicament à un régime de chimiothérapie ne semble pas entraîner davantage d'effets indésirables.

Les données de qualité de vie, issues de l'étude CASPIAN, ont été publiées séparément (Goldman 2020). Les questionnaires utilisés, soit le *Quality of Life Questionnaires Core 30* (QLQ-C30) et le *Quality-of-Life – Lung Cancer module 13* (QLQ-LC13) de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (OERTC), sont reconnus et validés. Les événements d'intérêt pour les analyses incluaient la toux, la dyspnée, les douleurs thoraciques, la fatigue ainsi que la perte d'appétit. Notons que les taux de questionnaires remplis sont demeurés supérieurs à 60 % jusqu'au cycle 23 dans le groupe recevant le durvalumab, mais seulement jusqu'au cycle 7 dans le groupe recevant la chimiothérapie seule. En raison de la différence quant à la proportion de patients ayant rempli les questionnaires et du devis ouvert de l'étude, ces données doivent être interprétées avec précaution. L'INESSS est toutefois d'avis que l'ajout du durvalumab à la chimiothérapie ne semble pas avoir d'effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients.

Perspective du patient

Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de lettres reçues au cours de l'évaluation d'organismes de bienfaisance enregistrés au Québec ou au Canada (Association pulmonaire du Québec, Lung Cancer Canada et Lung Health Foundation). Les éléments rapportés par ces organisations reposent sur les résultats de scans environnementaux, de sondages ou d'entrevues téléphoniques menés auprès de patients atteints d'un CPPC ainsi que de leurs proches aidants.

Le diagnostic d'un CPPC-E est dévastateur dans la vie des patients puisqu'à ce stade, la maladie est incurable et réduit considérablement l'espérance de vie. Les personnes atteintes de ce cancer font souvent état d'une fatigue importante, d'essoufflement, d'infections et de douleur à la poitrine, ce qui affecte leurs capacités de s'acquitter de leurs activités quotidiennes et de travailler. Les symptômes de la maladie et les effets indésirables des traitements de chimiothérapie ont un impact significatif sur la personne atteinte, à un point tel que les patients se sentent comme un boulet pour leurs proches. De plus, les répercussions psychologiques qu'entraîne le mauvais pronostic de survie ne sont pas négligeables. Les proches aidants doivent concilier la tâche de soutenir la personne malade ainsi que leurs autres obligations. Les options de traitement disponibles pour ce type de cancer sont peu nombreuses. Ainsi, les patients témoignent d'un besoin de nouvelles thérapies qui pourraient contrôler la maladie, retarder la progression, réduire les symptômes, améliorer la qualité de vie et permettre de vivre plus longtemps. Un traitement efficace ciblant les métastases au cerveau est également recherché par les patients.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de clinicien. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

La chimiothérapie à base d'un sel de platine et d'étoposide constitue depuis plus de 20 ans le traitement standard en première intention du CPPC-E. La plupart des essais cliniques réalisés au cours des dernières années n'ont pas pu apporter de nouvelles perspectives thérapeutiques pour le traitement de première

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

intention de ce cancer. Ainsi, les résultats de l'étude CASPIAN, où l'ajout du durvalumab à la chimiothérapie a montré un gain de survie médiane globale d'un peu plus de deux mois, représentent une avancée intéressante, particulièrement dans le contexte où les patients atteints d'un CPPC-E présentent une survie médiane globale d'un peu moins d'un an avec la chimiothérapie actuelle. Les cliniciens mentionnent toutefois que le durvalumab ne semble pas réduire les symptômes de la maladie ni améliorer la qualité de vie. Globalement, l'ampleur des bénéfices du durvalumab est jugée modeste.

Les cliniciens soulignent que des bénéfices similaires à ceux du durvalumab ont été obtenus dans l'étude IMpower133 avec l'atézolizumab, en ajout à la chimiothérapie. Malgré l'absence d'étude comparant ces deux traitements, les cliniciens estiment que l'efficacité et l'innocuité du durvalumab sont comparables à celles de l'atézolizumab pour le traitement de première intention du CPPC-E.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO pouvant exercer leur droit de vote sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du durvalumab, en association avec une chimiothérapie à base d'étoposide et d'un sel de platine, est reconnue pour le traitement de première intention du cancer du poumon à petites cellules de stade étendu (CPPC-E).

Motifs de la position unanime

- L'ajout du durvalumab à une chimiothérapie à base d'étoposide et de cisplatine ou de carboplatine permet de prolonger de façon statistiquement significative la survie globale des patients. Le gain de survie médiane globale d'un peu plus de deux mois est jugé modeste, mais cliniquement significatif considérant le mauvais pronostic des patients atteints d'un CPPC-E.
- Les données ne permettent pas de distinguer l'efficacité du durvalumab, en ajout à une chimiothérapie, par rapport à une chimiothérapie seule, sur la survie sans progression, le taux de réponse objective et la durée de la réponse.
- Le durvalumab est bien toléré et ne semble pas augmenter la toxicité du traitement de chimiothérapie.
- L'ajout du durvalumab à la chimiothérapie ne semble pas modifier la qualité de vie des patients.
- Étant donné son efficacité modeste à prolonger la survie globale des patients, le durvalumab comblerait partiellement l'important besoin de santé des patients atteints d'un CPPC-E.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix soumis d'une fiole contenant 120 ou 500 mg de durvalumab est respectivement de 938,67 et 3 911,11 \$. Ce médicament s'administre à une dose de 1 500 mg ou de 20 mg/kg (pour les patients ayant un poids corporel \leq 30 kg), au jour 1 de chaque cycle de 21 jours. Lorsqu'associé à l'étoposide et au carboplatine ou au cisplatine (cycles 1 à 4), le coût de traitement pour chaque cycle varie de 11 775 à 11 815 \$. Pour les cycles subséquents, son coût de traitement est de 11 733 \$, car administré en monothérapie. Ces coûts sont supérieurs à ceux des chimiothérapies (45 à 81 \$). Notons que ces chimiothérapies sont administrées pendant 4 à 6 cycles de 21 jours, alors que le durvalumab est donné jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. L'utilisation de la forme

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

orale plutôt que la forme injectable d'étoposide augmente les coûts de traitements de 189 à 253 \$ par cycle. Les coûts sont calculés pour un patient d'une surface corporelle moyenne de 1,85 m² et les pertes sont considérées selon la durée de la stabilité du médicament.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse coût-utilité non publiée a été soumise par le fabricant. Celle-ci a notamment pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) de l'association durvalumab/étoposide/carboplatine ou cisplatine comparativement à l'association étoposide/carboplatine ou cisplatine pour le traitement de première intention du CPPC-E. Cette analyse :

- se base sur un modèle de survie cloisonnée en trois états de santé, soit la survie sans progression de la maladie, la survie après la progression de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 10 ans, représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité des patients;
- s'appuie principalement sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude CASPIAN. Les données de survie sont extrapolées sur la durée de l'horizon temporel présumant des distributions paramétriques aux données observées;
- retient des valeurs d'utilité estimées au moyen du questionnaire *EuroQol Group 5-Dimensions 5-Level* (EQ-5D-5L), tirées de l'étude CASPIAN. Ces dernières sont attribuées en fonction du délai de survenue du décès;
- est réalisée selon une perspective sociétale dans laquelle sont inclus notamment les coûts d'acquisition des médicaments et de leur administration, de la prémédication, du suivi médical, des tests de laboratoire, des examens d'imagerie, des traitements subséquents, de la prise en charge des effets indésirables et des irradiations crâniennes prophylactiques. À ceux-ci s'ajoutent les coûts associés aux soins de fin de vie ainsi que les coûts indirects relatifs aux déplacements des patients et des proches aidants.

Selon le fabricant, le RCUI de l'association durvalumab/étoposide/carboplatine ou cisplatine comparativement à l'association étoposide/carboplatine ou cisplatine est estimé à ■■■ \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné). Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, celui-ci pourrait varier de ■■■ à ■■■ \$/QALY gagné. Selon une approche probabiliste, le RCUI est estimé en moyenne à ■■■ \$/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 100 000 \$/QALY gagné est ■■■.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate, notamment quant au modèle retenu et aux comparateurs inclus. Il a toutefois relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du RCUI. Parmi les modifications apportées, notons les suivantes :

- Gain de survie globale : La réduction du risque de décès générée par le modèle est plus importante que celle démontrée dans l'étude. Afin d'amoinrir ce gain et d'améliorer la validité de l'extrapolation, l'INESSS n'a pas considéré de différence entre les traitements sur les premiers mois durant lesquels les courbes de Kaplan-Meier se superposent dans l'étude clinique. En outre, le fabricant estime que la distribution paramétrique log-logistique constitue la meilleure extrapolation des données de survie globale. Selon l'INESSS, cette distribution est trop optimiste, car elle suppose une survie plus longue qu'attendue chez ces patients. En effet, selon les experts consultés, la survie globale à cinq ans serait quasi nulle. Ainsi, les courbes de survie globale sont

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

extrapolées à l'aide d'une distribution qui génère des résultats plus conservateurs, tout en assurant une meilleure plausibilité clinique.

- Gain de survie sans progression : Le fabricant a considéré un gain médian de survie sans progression de ■ mois, mais l'INESSS ne reconnaît pas de différence cliniquement significative à l'ajout du durvalumab à l'association étoposide/carboplatine ou cisplatine, concernant ce paramètre. Toutefois, ce bénéfice supposé du fabricant a peu d'impact sur les résultats, car seule la durée de traitement est influencée, les valeurs d'utilité ne changeant pas en fonction de l'état de santé.
- Coûts en ressources : Des ajustements ont été faits par l'INESSS quant aux traitements subséquents, en retirant notamment certains jugés non pertinents dans le contexte clinique au Québec. Des modifications ont été également apportées quant au suivi des patients et à la fréquence d'utilisation de certains examens d'imagerie (tomodensitométrie et radiographie pulmonaire) jugés sous-estimés, selon les experts consultés.

De plus, une limite importante à l'analyse a été relevée. Celle-ci provient de l'incertitude entourant les valeurs d'utilité. Celles retenues par le fabricant sont tirées de l'analyse des questionnaires soumis aux patients au cours de l'étude CASPIAN. Cependant, l'INESSS estime, en accord avec les experts consultés, que ces valeurs d'utilité sont trop élevées chez les patients avec CPPC-E. De fait, cela est très peu plausible compte tenu du caractère agressif de la maladie. Ces valeurs sont d'ailleurs plus élevées que celles provenant des études de Huang (2017) et de Weng (2020) effectuées sur les patients atteints d'un CPNPC, dont l'évolution est moins agressive. Toutefois, aucune meilleure donnée n'a été retrouvée dans la littérature pour la population atteinte de CPPC-E. Ainsi, du fait de la trop grande incertitude entourant les valeurs d'utilité, l'INESSS juge plus approprié de présenter les résultats de son analyse sans scénario de base. Il a considéré les valeurs du fabricant pour quantifier la borne inférieure du ratio. Considérant les observations précédentes, le résultat obtenu dans cette analyse pourrait être sous-estimé. Les valeurs tirées de l'étude de Labbé (2017), spécifiques à la population atteinte d'un CPPC-E, mais mesurées sur un faible nombre de patients, sont retenues pour estimer la borne supérieure du ratio.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant le durvalumab, en ajout à l'association étoposide et carboplatine ou cisplatine, à cette association employée seule pour le traitement de première intention du cancer du poumon à petites cellules de stade étendu

Perspective sociétale	Δ AVG	Δ QALY	Δ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DE BASE				
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES ^a				
1. Gain de survie globale	0,24	0,20	118 961	586 915
2. Gain de survie sans progression	0,42	0,35	87 355	251 304
3. Valeurs d'utilité	0,42	0,26	123 422	470 136
4. Coûts en ressources	0,42	0,35	125 011	359 630
BORNE INFÉRIEURE				
1+2+4	0,24	< 0,20	88 806	> 439 156 ^b
BORNE SUPÉRIEURE				
1+2+3+4	0,24	0,13	88 806	699 105
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	La probabilité est de 0 % que le RCUI soit \leq 100 000 \$/QALY gagné, et ce, peu importe la borne considérée.			

Δ AVG : Différence d'années de vie gagnées; Δ Coût : Différence de coût; Δ QALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; MSSS : Système public de soins de santé et de services sociaux; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

a D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de base du fabricant.

b La perspective de l'analyse a un impact marginal sur les résultats : le RCUI selon la perspective d'un MSSS est comprise entre au moins 436 499 et 694 875 \$/QALY gagné.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le RCUI serait d'au moins 439 156 \$/QALY gagné et pourrait atteindre 699 105 \$/QALY gagné. À noter que ce ratio varie en fonction des valeurs d'utilité retenues, lesquelles sont empreintes d'incertitudes importantes ayant justifié le choix de ne pas présenter de scénario de base. Par ailleurs, la probabilité que le ratio soit inférieur ou égal à 100 000 \$/QALY gagné est nulle.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Par rapport à la chimiothérapie standard pouvant être administrée pendant six cycles au maximum, le durvalumab s'administre jusqu'à la progression de la maladie. Ainsi, comparativement à la chimiothérapie, l'administration prolongée du durvalumab augmenterait les besoins en ressources hospitalières, de même que le nombre de visites en milieu hospitalier pour les patients et leurs proches aidants.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement du durvalumab pour le traitement de première intention du CPPC-E. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de cas incidents de cancer du poumon au Québec (sur 3 ans)	■, ■ et ■	9 144, 9 216 et 9 289
Proportion de patients avec CPPC	■ %	15 %
Proportion de patients avec CPPC de stade étendu	■ %	67 %
Proportion de patients qui reçoivent un traitement de première intention	■ %	70 %
Nombre de patients admissibles au traitement (sur 3 ans)	■, ■ et ■	643, 648 et 654
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du durvalumab (sur 3 ans)	■, ■ et ■ %	65, 75 et 85 %
Provenance de ses parts de marché	EP (proportionnellement)	EP (proportionnellement)
Proportion des patients qui reçoivent l'EP		
≥ 4 cycles	■ %	85 %
≥ 5 cycles	■ %	63 %
6 cycles	■ %	57 %
COÛT DES TRAITEMENTS (OU FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS)		
Durée de traitement		
Durvalumab/EP	■ mois	7,79 mois
EP	■ mois	3,09 mois
Coût moyen par personne traitée par le durvalumab	■ \$	105 473 \$

CPPC : Cancer du poumon à petites cellules; EP : Étoposide + sel de platine (carboplatine ou cisplatine).

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de ■ patients, un impact budgétaire net sur 3 ans de ■ \$ est estimé sur le budget des établissements de santé.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. En effet, l'approche épidémiologique, les principales références de même que les différentes hypothèses ont été jugées bien documentées et plausibles. Toutefois, il a apporté des modifications sur certaines valeurs et celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Nombre de cas incidents de cancer du poumon au Québec : Le fabricant, dans ses estimations, a exclu de la population québécoise totale adulte les personnes non assurées bénéficiant des services de santé, avant d'y appliquer le taux d'incidence annuel. L'INESSS a plutôt appliqué ce taux à toute la population québécoise adulte rapportée par Statistique Canada. Cette modification a pour effet d'augmenter la population admissible.
- Proportion de patients avec CPPC : Le fabricant a déduit cette proportion par calcul en se basant sur les données issues du rapport sur le cancer du poumon de 2020 des statistiques canadiennes sur le cancer et de l'étude de Brenner (2020). Bien que cette approche soit adéquate, l'INESSS a retenu directement la valeur publiée par la Société canadienne du cancer dans son rapport de 2018. Cette modification a pour effet d'augmenter le nombre de patients ciblés.
- Proportion de patients qui reçoivent un traitement de première intention : Le fabricant a obtenu ces données à partir des données en vie réelle de l'Alberta. Toutefois, cette proportion serait sous-estimée pour le Québec, selon les experts consultés. Ainsi, l'INESSS a revu cette valeur à la

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

hausse, ce qui est également en conformité avec les évaluations antérieures. Cette modification a pour effet d'augmenter l'impact budgétaire.

- Parts de marché du durvalumab : Les parts de marché du fabricant seraient sous-estimées la première année et surestimées au cours des années suivantes. Les mêmes parts retenues lors de l'évaluation de l'atézolizumab ont été considérées, car elles demeurent toujours d'actualité, selon les experts consultés. En effet, aucune nouvelle option de traitement n'a été démontrée efficace depuis plusieurs décennies pour le CPPC-E et l'atézolizumab n'est pas inscrit sur la *Liste des médicaments-établissements*. Ainsi, il est plausible que le durvalumab prenne presque tout le marché. Ces modifications ont pour effet d'augmenter l'impact budgétaire.

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue à Imfinzi^{MC} sur la Liste des médicaments – Établissements pour le traitement de première intention du CPPC-E (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements ^a	20 050 763 \$	46 511 791 \$	57 950 716 \$	124 513 270 \$
Nombre de personnes	418	511	596	1 460 ^b
IMPACT NET				
Établissements	19 988 317 \$	46 376 720 \$	57 795 128 \$	124 160 165 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^c			85 138 399 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^d			156 087 066 \$

CPPC-E : Cancer du poumon à petites cellules de stade étendu.

- a L'impact brut considère l'association durvalumab + étoposide/carboplatine ou cisplatine. Lorsque seul le durvalumab est considéré, l'impact brut sur 3 ans est de 124 263 058 \$.
- b Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse selon laquelle certains patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.
- c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction de 20 % des parts de marché du durvalumab (52, 60 et 68 %) et une diminution de la proportion de patients traités pour leur CPPC-E à 60 % au cours des trois années.
- d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une hausse de 10 % des parts de marché du durvalumab (71,5, 82,5 et 93,5 %) et d'une augmentation de la proportion de patients traités pour leur CPPC-E à 80 % au cours des trois années.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 124,2 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé dans les trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue au durvalumab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle, en moyenne, 508 patients recevraient un traitement chacune des années, et qu'au terme des 3 premières années, 1 460 patients auraient reçu le durvalumab.

Coût d'opportunité lié à l'inscription et exemples économiques

L'ajout d'une indication reconnue au durvalumab, dont le coût de traitement individuel est très élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 41,3 M\$ pour le traitement de 508 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'ajout d'une indication reconnue à ce médicament. Les établissements ont l'obligation d'atteindre l'équilibre budgétaire. L'inscription de nouveaux médicaments ou l'ajout de nouvelles indications sur la *Liste des médicaments – Établissements* leur impose un fardeau économique qui devient de plus en plus difficile à gérer.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Coût d'opportunité lié à l'ajout d'une indication reconnue au durvalumab – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 41 386 722 \$

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement du cancer du poumon à petites cellules de stade étendu	81 470 \$ en coût additionnel moyen par patient	508 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	83 \$/heure	498 635 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	74 736 \$/place	554 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 \$/lit	552 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	241 \$/jour	171 729 jours

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis de ne pas inscrire Imfinzi^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de première intention du cancer du poumon à petites cellules de stade étendu (CPPC-E).

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- L'ajout du durvalumab à une chimiothérapie à base d'étoposide et de carboplatine ou de cisplatine permet de prolonger la survie médiane globale des patients d'un peu plus de deux mois. L'ampleur de ce gain est jugée modeste, mais cliniquement significative considérant le mauvais pronostic des patients atteints d'un CPPC-E.
- Le durvalumab ne semble pas augmenter la toxicité associée à la chimiothérapie ni modifier la qualité de vie des patients.
- Étant donné son efficacité modeste à prolonger la survie globale des patients atteints d'un CPPC-E, le durvalumab comblerait partiellement leur important besoin de santé.
- Comparativement à l'association étoposide/carboplatine ou cisplatine, le ratio coût-utilité incrémental du durvalumab en ajout à cette association serait d'au moins 439 156 \$/QALY gagné et pourrait atteindre 699 105 \$/QALY gagné, ce qui en fait une option non efficiente.
- Il s'agit d'un médicament très coûteux et l'ajout d'une indication reconnue engendrerait des coûts supplémentaires de 124,2 M\$ pour les établissements de santé, au cours des trois premières années.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du durvalumab, en association avec une chimiothérapie à base d'étoposide et d'un sel de platine, pour le traitement de première intention du CPPC-E ne constituerait pas une décision responsable, juste et équitable.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Les analyses du présent avis reposent sur le prix soumis par le fabricant et ne tiennent pas compte de l'entente d'inscription confidentielle. À partir de ces analyses, chaque réduction de 1 % du prix du durvalumab diminue le RCUI d'environ 4 400 à 7 000 \$/QALY gagné et l'impact budgétaire net sur trois ans d'environ 1,3 M\$.
- L'INESSS a reconnu en 2019, la valeur thérapeutique de l'atézolizumab ([INESSS 2019](#)) en association avec l'étoposide/carboplatine ou cisplatine pour le traitement de première intention du CPPC-E. Le coût de traitement par cycle de 21 jours de cette association est inférieur (6 491 à 6 522 \$) à celui avec le durvalumab (11 775 à 11 815 \$). Toutefois, il n'existe aucune comparaison directe ou indirecte permettant de statuer quant à l'efficacité ou l'innocuité différentielles entre ces produits.
- Advenant une entente d'inscription pour Imfinzi^{MC}, l'indication reconnue proposée pour le traitement de première intention du CPPC-E serait la suivante :
 - ◆ en association avec une chimiothérapie à base d'étoposide et d'un sel de platine, pour le traitement de première intention du cancer du poumon à petites cellules de stade étendu, chez les personnes :
 - dont les métastases au système nerveux central, si présentes, sont traitées ou asymptomatiques;
 - et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie selon les critères iRECIST, confirmée par imagerie.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Brenner DR, Weir HK, Demers AA, et coll.** Projected estimates of cancer in Canada in 2020. *Cmaj* 2020; 192 (9): E199-E205.
- **Chen Y, Li J, Hu Y, et coll.** Prophylactic cranial irradiation could improve overall survival in patients with extensive small cell lung cancer. *Strahlenther Onkol* 2016;192:905-12.
- **Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y, et coll.** Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(1):51-65.
- **Goldman JW, Garassino MC, Chen Y, et coll.** Patient-reported outcomes with first-line durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomized, controlled, open-label, phase III study. *Lung Cancer.* 2020;149:46-52.
- **Huang M, Lou Y, Pellissier J, et coll.** Cost effectiveness of pembrolizumab vs. standard-of-care chemotherapy as first-line treatment for metastatic NSCLC that expresses high levels of PD-L1 in the United State. *Pharmacoeconomics.* 2017;35(8):831-844.
- **Weng X, Luo S, Lin S, et coll.** Cost-utility analysis of pembrolizumab versus chemotherapy as first-line treatment for metastatic non-small cell lung cancer with different PD-L1 expression levels. *Oncol Res.* 2020 ;28(2):117-125.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Labbé C, Leung Y, Silva Lemes JG, et coll.** Real-World EQ5D health utility scores for patients with metastatic lung cancer by molecular alteration and response to therapy. Clin Lung Cancer 2017;18(4):388-95.
- **Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et coll.** Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2019;394(10212):1929-39.
- **Société canadienne du cancer.** Cancer du poumon [site Web]. 2021; Disponible au lien suivant : <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/lung/prognosis-and-survival/small-cell-lung-cancer-survival-statistics/?region=qc> (consulté en avril 2021).
- **Société canadienne du cancer.** Statistiques canadiennes sur le cancer - Rapport spécial de 2020 sur le cancer du poumon. Toronto (ON); 2020. Disponible au lien suivant : <https://action.cancer.ca/fr/research/cancer-statistics/canadian-cancer-statistics> (consulté en avril 2021).
- **Société canadienne du cancer.** Statistiques canadiennes sur le cancer. Province-statistiques spécifiques. 2020 ; Disponible au lien suivant : https://cdn.cancer.ca/-/media/files/research/cancer-statistics/2020-statistics/canadian-cancer-statistics/by-province/res-cancerstatistics-canadiancancerstatistics-qc-specific-stats-2020_fr.pdf?rev=a1faf1dc4f714a30a1a0190f81d5c4a6&hash=3DB34F394606887EFD3F0D96A54AD5C4 (consulté en avril 2021).

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).