Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
Québec

IMFINZI[MC] – Cancer du poumon non à petites cellules

Avis transmis à la ministre en février 2019

Marque de commerce : Imfinzi
Dénomination commune : Durvalumab
Fabricant : AZC
Forme : Solution pour perfusion intraveineuse
Teneurs : 50 mg/ml (2,4 ml et 10 ml)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre d'inscrire Imfinzi[MC] sur la *Liste des médicaments - Établissements* pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé et inopérable, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique.

Indication reconnue

- en monothérapie, pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules au stade localement avancé et inopérable, chez les personnes :

  - dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base d'un sel de platine; et
  - dont le traitement de chimioradiothérapie antérieur s'est terminé au cours des 6 dernières semaines; 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.

  La durée maximale du traitement est de 12 mois.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

À l'intention du public

Le durvalumab (Imfinzi[MC]) est une immunothérapie utilisée pour traiter le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) lorsque la maladie est avancée, inopérable et qu'elle n'a pas progressé après un traitement combinant une radiothérapie avec une chimiothérapie (chimioradiothérapie). Il s'agit d'un type de cancer fréquent, grave et qui progresse rapidement. Sans traitement, les patients vivent rarement plus de cinq ans. La chimioradiothérapie permet de contrôler initialement la maladie, mais chez la plupart des patients, le cancer progresse et des métastases apparaissent. Le durvalumab vise à augmenter le taux de guérison, à prolonger le bienfait initial obtenu avec la chimioradiothérapie et à retarder l'évolution de la maladie vers le stade métastatique.

L'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité du durvalumab repose sur une étude de bonne qualité. Chez les personnes atteintes d'un CPNPC avancé et inopérable, les résultats démontrent que le durvalumab, administré après une chimioradiothérapie, prolonge la survie médiane sans progression de 11,2 mois et prolonge la vie, comparativement à un placebo. Il comblerait un besoin de santé jugé important à ce stade de la maladie.

Le coût de traitement par le durvalumab est élevé. Le rapport entre son coût et son efficacité (les effets sur la durée de vie et la qualité de vie) est aussi élevé lorsqu'il est comparé à l'absence de traitement. Par ailleurs, l'INESSS estime qu'au cours des trois prochaines années, le durvalumab entraînerait des dépenses additionnelles pour les établissements de santé d'environ 90,5 M$ pour le traitement de 1 280 patients.

L'INESSS est conscient de l'importance, pour les patients et leurs proches, de prolonger la vie et de conserver une bonne qualité de vie, le plus longtemps possible. Dans un contexte de ressources limitées, il doit formuler des recommandations pour que ces ressources soient investies de façon responsable, afin d'aider le plus de personnes possible dans l'ensemble du système de santé. Dans ce cas, puisque le prix d'Imfinzi[MC] est élevé, l'INESSS recommande à la ministre de ne rembourser le durvalumab qu'à la condition que son utilisation soit encadrée et que le fabricant contribue à réduire le fardeau économique pour le système de santé.

Évaluation

L'appréciation de la valeur thérapeutique a été effectuée par les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) en collaboration avec les membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), composé d'hématologues et oncologues médicaux, de radio-oncologues, de chirurgiens et de pharmaciens spécialisés en oncologie. En ce qui a trait aux autres critères prévus par la loi, les membres du CEPO ont été consultés à propos des hypothèses cliniques intégrées à l'analyse pharmacoéconomique, ainsi qu'au sujet des aspects éthiques et sociétaux, en vue d'une recommandation par le CSEMI.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le durvalumab est un anticorps monoclonal, humanisé et sélectif, qui cible 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 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. Santé Canada a émis un avis de conformité conditionnel pour le durvalumab, dans l'attente des résultats d'études permettant d'avérer son bienfait clinique sur la survie globale, pour l'indication suivante : « pour le traitement des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé et inopérable, dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de sels de platine ». Il s'agit de la première évaluation de ce médicament par l'INESSS pour le traitement du CPNPC.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer du poumon est une maladie grave. Il représente le cancer le plus fréquemment diagnostiqué (hommes et femmes combinés) et la première cause de décès par cancer au Québec et au Canada. En 2017, il est estimé qu'environ 8 700 nouveaux cas de cancer du poumon ont été diagnostiqués au Québec et que 6 700 personnes sont décédées des suites de cette maladie. Il existe deux grands types de cancer du poumon, soit le cancer du poumon à petites cellules et le CPNPC, ce dernier représentant environ 80 à 85 % des cas. Le pronostic des patients atteints de CPNPC est sombre, avec un taux de survie à cinq ans ajusté selon l'âge de 17 % (Société canadienne sur le cancer 2017).

Les patients atteints d'un CPNPC localement avancé représentent une population hétérogène et seulement 10 à 20 % des cas sont résécables. Pour les patients admissibles à la chirurgie, une approche thérapeutique combinant la résection avec ou sans la radiothérapie ou la chimiothérapie est généralement employée selon la taille tumorale et l'atteinte ganglionnaire. Le traitement standard du CPNPC localement avancé et inopérable est une chimioradiothérapie concomitante ou séquentielle, selon l'état de santé général du patient. Les chimiothérapies principalement utilisées au Québec pour ce traitement sont le cisplatine combiné soit à la vinorelbine, à la vinblastine, au pemetrexed (le pemetrexed n'est actuellement pas inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* et n'a pas reçu d'avis de conformité de Santé Canada pour cette indication) ou à l'étoposide, ou l'association carboplatine/paclitaxel avec ou sans consolidation. À ce stade de la maladie, les traitements sont à visée curative.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude PACIFIC (Antonia 2017 et 2018) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude PACIFIC est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo ayant pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du durvalumab, comparativement à celles d'un placebo, comme traitement de consolidation après une chimioradiothérapie. Elle a été réalisée sur 713 des patients atteints d'un CPNPC localement avancé et inopérable, dont la maladie n'a pas progressé après deux cycles ou plus de chimioradiothérapie concomitante à base d'un sel de platine. Ces personnes devaient notamment présenter un statut de

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

performance selon l'ECOG de 0 ou 1. Les sujets ont été enrôlés sans égard à leur niveau d'expression du PD-L1, au type histologique de la tumeur et à la présence d'altérations géniques tumorales telles que le réarrangement ALK ou la mutation du gène EGFR. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon l'âge (< 65 ans contre ≥ 65 ans), le sexe et l'histoire tabagique. Les patients ont été répartis au cours des 42 jours suivant une chimioradiothérapie concomitante, selon un ratio 2:1, pour recevoir le durvalumab à raison de 10 mg/kg ou un placebo, par perfusion intraveineuse toutes les 2 semaines pendant 12 mois ou jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Ceux ayant terminé les 12 mois de traitement et ayant présenté une maladie stable, une réponse partielle ou une réponse complète pouvaient être réexposés au durvalumab ou au placebo sur une période de 12 mois en cas de progression locorégionale ultérieure.

Les deux paramètres d'évaluation principaux sont la survie sans progression évaluée par un comité indépendant et la survie globale. Le plan statistique prévoit deux analyses pour la survie sans progression (l'une intermédiaire, l'autre finale) et trois analyses pour la survie globale (deux intermédiaires et une finale). Les deux paramètres d'évaluation principaux, ainsi que la survie globale à 24 mois et le taux de réponse objective, ont été testés selon un ordre hiérarchisé et leurs seuils de signification statistique ont été ajustés pour la multiplicité des analyses. Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude PACIFIC (Antonia 2017 et 2018)

Paramètre d'efficacité	Durvalumab (n = 476)	Placebo (n = 237)	RRI (IC) ou valeur p
ANALYSE INTERMÉDIAIRE DE LA SURVIE SANS PROGRESSION – SUIVI MÉDIAN 14,5 MOIS			
Survie médiane sans progression[a]	16,8 mois	5,6 mois	0,52 (0,39 à 0,70)[b] p < 0,001[c]
Survie médiane sans progression évaluée par les investigateurs[d]	n.d.	n.d.	0,61 (0,50 à 0,76)[e]
PREMIÈRE ANALYSE INTERMÉDIAIRE DE LA SURVIE GLOBALE – SUIVI MÉDIAN 25,2 MOIS			
Survie médiane globale	Non atteinte	28,7 mois	0,68 (0,469 à 0,997)[f] p = 0,0025[g]
Survie médiane sans progression[a]	17,2 mois	5,6 mois	0,51 (0,41 à 0,63)[e]
Survie globale à 24 mois[h]	66,3 %	55,6 %	p = 0,005[i]
Réponse objective[a,h,j]	30 %	17,8 %	p < 0,001[k]

IC : Intervalle de confiance; n.d. : Non déterminé; RRI : Rapport des risques instantanés.

a Évaluation par un comité indépendant selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) version 1.1. (Eisenhauer 2009).
b Intervalle de confiance à 98,9 %; l'erreur alpha a été ajustée sur la base du nombre exact d'événements.
c Les résultats obtenus ont atteint le seuil de signification statistique prédéfini de 0,011035.
d Évaluation selon les critères d'évaluation RECIST version 1.1. (Eisenhauer).
e Intervalle de confiance à 95 %.
f Intervalle de confiance à 99,73 %; l'erreur alpha a été ajustée sur la base du nombre exact d'événements.
g Les résultats obtenus ont atteint le seuil de signification statistique préétabli de 0,00274.
h Résultats exprimés en pourcentage de patients.
i Les résultats obtenus n'ont pas atteint le seuil de signification statistique préétabli de 0,00274.
j Résultats basés sur un sous-groupe de la population en intention de traiter ayant une maladie mesurable au départ (443 patients du groupe durvalumab et 213 patients du groupe placebo).
k Résultats de nature exploratoire en raison de l'analyse hiérarchique prévue dans le plan statistique.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

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

- Cette étude est de niveau de preuve élevé et elle est jugée de bonne qualité méthodologique.
- Le placebo est un comparateur adéquat puisqu'en pratique, à la suite d'une chimioradiothérapie concomitante, les patients font l'objet d'une surveillance active.
- Les paramètres d'évaluation principaux sont d'importance clinique. Notons cependant que les traitements subséquents ont un effet confondant sur la survie globale. Puisque 22,4 % des patients du groupe placebo et 8 % des patients du groupe durvalumab ont reçu une immunothérapie en cas de progression, l'ampleur de la différence entre les groupes sur la survie globale pourrait avoir été affectée à la baisse. De plus, [redacted] % des patients du groupe durvalumab et [redacted] % des patients du groupe placebo ont été réexposés au régime qui leur avait été assigné originalement.
- L'évaluation de la réponse par le comité indépendant a été réalisée selon les critères standards *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST), qui ne sont pas spécifiques à l'immunothérapie.
- L'étude inclut un nombre suffisant de patients et les sujets sont généralement bien répartis entre les groupes.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci ont un âge médian de 64 ans, présentent un CPNPC épidermoïde (46 %) ou non épidermoïde (54 %), ont un statut de performance selon l'ECOG de 0 (49 %) ou 1 (51 %), sont majoritairement des hommes (70 %) et sont fumeurs ou anciens fumeurs (91 %).
- Les types de chimiothérapies et la dose de radiothérapie administrés dans le cadre de la chimioradiothérapie sont généralement représentatifs de la pratique clinique au Québec et la réponse à la chimioradiothérapie est similaire entre les deux groupes.
- Bien que les patients inclus présentent certaines caractéristiques qui diffèrent de celles qui seraient observées en pratique, telles qu'un pourcentage plus élevé de patients présentant un ECOG de 0 et une tumeur de type épidermoïde, les experts estiment que la population étudiée correspond globalement à celle qui serait traitée au Québec à ce stade de la maladie.

Les résultats obtenus lors de l'analyse intermédiaire de la survie sans progression, effectuée après un suivi médian de 14,5 mois, démontrent que le durvalumab prolonge significativement la survie médiane sans progression de 11,2 mois, par rapport au placebo. La diminution du risque de progression ou de décès est jugée importante et cliniquement significative. Il est à noter que les résultats sur la survie sans progression provenant de l'analyse menée par les investigateurs appuient ceux du comité indépendant. Les résultats des analyses de sous-groupes prédéfinies suggèrent un bénéfice en faveur du durvalumab dans tous les sous-groupes. Au moment de cette analyse, l'évaluation de la survie globale n'était pas planifiée.

Les résultats obtenus lors de la première analyse intermédiaire de la survie globale, effectuée après un suivi médian de 25,2 mois, démontrent que le durvalumab prolonge la survie médiane globale, par rapport au placebo. L'ampleur du gain est toutefois incertaine puisque la survie médiane globale n'est pas atteinte dans le groupe durvalumab. La diminution du risque de décès est jugée importante et cliniquement significative. Le pourcentage de patients en vie à 24 mois est supérieur dans le groupe durvalumab, mais la différence n'atteint pas le seuil de signification statistique. Les résultats des analyses de sous-groupes prédéfinies suggèrent que le durvalumab procure des bénéfices sur la survie dans tous les sous-groupes.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Par ailleurs, le durvalumab permet à une proportion plus importante de patients d'obtenir une réponse tumorale objective, comparativement au placebo, et cette dernière semble se maintenir dans le temps. Des bénéfices cliniques en faveur du durvalumab ont également été observés sur le délai médian avant la survenue du décès ou d'une métastase à distance, la fréquence de nouvelles lésions métastatiques et la seconde survie médiane sans progression. Tous ces résultats abondent dans le même sens et appuient l'efficacité du durvalumab comme traitement de consolidation après une chimioradiothérapie à base de sels de platine.

Le profil d'innocuité du durvalumab est jugé acceptable et ce médicament est généralement bien toléré. L'incidence des effets indésirables de grade 3 ou 4 est semblable entre les groupes (30,5 % dans le groupe durvalumab et 26,1 % dans le groupe placebo). Les plus fréquemment rapportés avec le durvalumab, par rapport au placebo, ont été la pneumonie (4,4 % contre 3,8 %), la pneumonite/pneumopathie radique (3,4 % contre 2,1 %) et l'anémie (2,9 % contre 3,4 %). Le durvalumab n'a pas entraîné d'augmentation de la toxicité pulmonaire, malgré le risque indépendant de toxicité pulmonaire associée à la radiothérapie, ce qui est jugé rassurant.

Niveau d'expression du PD-L1

Le niveau d'expression du PD-L1 a été analysé rétrospectivement sur les échantillons disponibles, prélevés avant la chimioradiothérapie. Les résultats indiquent une incertitude quant aux bénéfices du durvalumab sur la survie globale chez les patients présentant un niveau d'expression du PD-L1 < 1 % (rapports des risques instantanés : 1,36, intervalle de confiance à 95 % [0,79 à 2,34]). Toutefois, l'interprétation de ces analyses est limitée puisque l'expression du PD-L1 a été déterminée chez seulement 63 % des patients et la population n'a pas été stratifiée selon le niveau d'expression du PD-L1. Par conséquent, la preuve est insuffisante pour exclure certains patients de la population pouvant bénéficier d'un traitement de consolidation avec le durvalumab, en fonction de l'expression du PD-L1.

Perspective du clinicien

Aucune lettre de cliniciens n'a été reçue au cours de l'évaluation. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de l'opinion de ceux que l'INESSSS a consultés.

Le traitement standard du CPNPC localement avancé et inopérable consiste en une chimioradiothérapie concomitante ou séquentielle, suivie d'une période de surveillance active. La chimioradiothérapie permet de contrôler initialement la maladie, mais, chez la plupart des patients, le cancer progresse et peu d'entre eux sont en vie après cinq ans. Malgré la recherche effectuée au cours des dernières années pour optimiser le traitement actuel, peu de progrès ont été réalisés. Aucune étude n'a permis de démontrer qu'un traitement de chimiothérapie en induction ou en consolidation était efficace pour prolonger la vie des patients. L'arrivée d'une nouvelle stratégie de traitement efficace avec une immunothérapie à un stade de la maladie où les traitements sont encore à visée curative représente une avancée importante dans le traitement de ce cancer.

Dans l'essai PACIFIC, le durvalumab était utilisé en consolidation suivant une chimioradiothérapie concomitante à base de sels de platine. Cependant, il est plausible que les patients ne pouvant recevoir de chimiothérapie en concomitance avec la radiothérapie puissent également bénéficier du durvalumab. Rien ne porte à croire que l'efficacité du durvalumab serait différente lorsqu'il est

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

administré suivant une chimioradiothérapie séquentielle. Ainsi, il serait pertinent de permettre l'utilisation du durvalumab en consolidation suivant une chimioradiothérapie concomitante ou séquentielle.

Les cliniciens soulignent la toxicité parfois importante associée à la chimioradiothérapie. Un délai de six semaines avant l'introduction du traitement de consolidation devrait être adéquat pour permettre à la plupart des patients de récupérer des effets indésirables. Cependant, une certaine souplesse dans le délai d'introduction du traitement de consolidation est souhaitable.

L'arrivée du durvalumab pour le traitement du CPNPC à un stade non métastatique amène un questionnement sur la séquence de traitement ultérieure. Bien que quelques patients (3,8 % du groupe ayant reçu le durvalumab) aient été réexposés au durvalumab au cours de l'étude PACIFIC en cas de progression locorégionale ultérieure, les données obtenues ne permettent pas de conclure sur l'efficacité de la réexposition. L'étude n'était pas construite à cette fin et trop peu de patients ont été réexposés, ce qui limite l'interprétation. Seules des conclusions portant sur l'efficacité du durvalumab comme traitement de consolidation suivant une chimioradiothérapie peuvent être retenues. Cependant, en l'absence de progression pendant, ou peu après, le traitement de consolidation avec le durvalumab, les cliniciens jugent qu'il est raisonnable d'envisager qu'un traitement subséquent avec une immunothérapie ciblant le récepteur PD-1 ou le PD-L1 pourrait s'avérer efficace au stade localement avancé non résécable ou métastatique. Dans l'attente de données probantes concernant cette séquence de traitement, il serait pertinent de ne pas empêcher l'utilisation subséquente des immunothérapies lors de l'évolution de la maladie au stade métastatique. Par contre, lorsqu'une progression survient pendant, ou peu après, le traitement de consolidation avec le durvalumab, les cliniciens soulignent qu'un traitement ciblant le récepteur PD-1 ou le PD-L1 ne devrait pas être administré au stade localement avancé non résécable ou métastatique.

Perspective du patient

Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent des quelques lettres reçues de patients au cours de l'évaluation.

Le diagnostic d'un CPNPC de stade III est une grande source d'inquiétude, tant pour le patient que pour ses proches. À ce stade de la maladie, suivant la chimioradiothérapie, les patients ne reçoivent aucun traitement actif; leur condition est surveillée et des traitements à visée palliative peuvent être administrés lors de l'évolution de la maladie au stade métastatique. Par conséquent, ils témoignent d'un besoin pour une nouvelle thérapie qui augmenterait leurs chances de guérison, prolongerait leur vie, ou retarderait la progression de la maladie, tout en offrant un profil d'innocuité acceptable. Le durvalumab répond à ce besoin puisqu'il prolonge la vie des patients, apporte l'espoir d'une guérison et qu'il est bien toléré.

Besoin de santé

Actuellement, le traitement standard du CPNPC de stade III inopérable consiste en une chimioradiothérapie, suivie d'une période de surveillance active. Or, la maladie progresse chez la plupart des patients et peu d'entre eux sont en vie après cinq ans. Par conséquent, il existe un besoin de santé évident pour un traitement efficace contre le CPNPC de stade III inopérable, qui permettrait d'accroître les chances de guérison, de prolonger le bienfait initial procuré par la chimioradiothérapie et de retarder

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

la progression de la maladie vers le stade métastatique. Le durvalumab pourrait combler ce besoin de santé jugé important.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du durvalumab est démontrée pour le traitement du CPNPC localement avancé et inopérable, chez les patients dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de sels de platine.

Motifs de la position unanime

- Les données provenant de l'étude PACIFIC permettent de reconnaître les bénéfices cliniques du durvalumab comme traitement de consolidation après une chimioradiothérapie. Les membres sont d'avis de reconnaître les bénéfices cliniques du durvalumab suivant une chimioradiothérapie concomitante ou séquentielle.
- Un gain de survie sans progression de 11,2 mois en faveur du durvalumab a été observé par rapport au placebo, ce qui est jugé cliniquement important.
- Le durvalumab améliore la survie des patients, comparativement au placebo. La diminution du risque de décès est jugée cliniquement significative.
- Le durvalumab est généralement bien toléré; il n'entraîne pas d'augmentation de la toxicité pulmonaire, malgré le risque indépendant de toxicité pulmonaire associée à la radiothérapie.
- La preuve est insuffisante pour exclure certains patients de la population pouvant bénéficier d'un traitement de consolidation avec le durvalumab, en fonction de l'expression du PD-L1.
- Les données ne permettent pas de conclure sur l'efficacité de la réexposition au durvalumab en cas de récidive locorégionale suivant la complétion du traitement de consolidation.
- En absence de progression pendant le traitement de consolidation avec le durvalumab, les membres sont d'avis qu'il est raisonnable d'envisager qu'un traitement subséquent avec une immunothérapie ciblant le récepteur PD-1 ou le PD-L1 pourrait s'avérer efficace au stade localement avancé non résécable ou métastatique. Par contre, lorsqu'une progression survient pendant le traitement de consolidation avec le durvalumab, une telle immunothérapie ne devrait pas être administrée au stade localement avancé non résécable ou métastatique.
- Le durvalumab comble un besoin de santé jugé important à ce stade de la maladie.

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

Le prix soumis d'une fiole contenant 120 mg ou 500 mg de durvalumab est respectivement de 938,67 $ et de 3 911,11 $. Le coût de chaque cycle de 14 jours de traitement, à la dose recommandée de 10 mg/kg au jour 1, est de 5 788 $. Ce médicament est administré sur une durée maximale de 12 mois, ce qui correspond à un coût de 150 488 $. Ces coûts sont calculés pour une personne d'un poids de 70 kg et les pertes en médicament sont considérées selon sa durée de stabilité.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental du durvalumab comparativement à la surveillance active, pour le traitement des patients atteints d'un CPNPC de stade III inopérable dont, la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de sels de platine. Cette analyse :

- se base sur un modèle de survie cloisonnée à trois états de santé, soit la survie sans progression, la progression de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 15 ans, représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité des patients;
- s'appuie sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude PACIFIC. Les données de survie sans progression et de survie globale sont extrapolées au moyen d'une approche paramétrique;
- inclut des valeurs d'utilité estimées à partir des données obtenues au questionnaire *EuroQol Group 5-dimensional 5-level* (EQ-5D-5L), tirées de l'étude PACIFIC pour l'état de survie sans progression. Celles associées à la progression de la maladie proviennent de l'étude Huang (2017). Notons que les valeurs d'utilité ont été estimées à l'aide d'une approche combinée selon le temps avant le décès (*time to death*) et selon l'état de santé;
- est réalisée selon la perspective d'un système public de soins de santé et de services sociaux dans laquelle sont considérés les coûts des médicaments, de la prise en charge des effets indésirables et de la maladie, des traitements subséquents ainsi que des soins de fin de vie. De plus, la perspective sociétale est considérée et les frais déboursés par les patients s'ajoutent aux coûts précédents.

Sur la base de l'analyse probabiliste, selon la perspective d'un système public de soins de santé et de services sociaux, le ratio coût-utilité incrémental du durvalumab s'établit à [redacted] $ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY) comparativement à la surveillance active. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 $/QALY gagné et 100 000 $/QALY gagné est de [redacted] % et [redacted] %, respectivement. Sur la base d'une approche déterministe, les analyses de sensibilité effectuées montrent que le ratio de [redacted] $/QALY gagné pourrait varier de [redacted] $/QALY gagné à [redacted] $/QALY gagné.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Il a toutefois relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du ratio coût-utilité incrémental et il a apporté notamment les modifications suivantes :

- Durée de l'immunothérapie à la progression de la maladie : Pour l'immunothérapie subséquente, le fabricant a opté pour la durée moyenne observée dans l'étude PACIFIC. Toutefois, la moitié des sujets était toujours en traitement durant l'analyse des données (suivi médian de 25,2 mois), ce qui laisse présager que la durée moyenne modélisée est sous-estimée. L'INESSS a donc considéré celle avec le pembrolizumab, utilisé en première intention au stade métastatique, retenue lors de l'évaluation de ce produit.
- Survie sans progression : Selon ce qui est modélisé par le fabricant, à 15 ans, les patients auraient progressé dans une proportion moins importante avec le durvalumab qu'avec la surveillance active. Toutefois, puisque les données de survie sans progression à long terme de PACIFIC sont limitées, avec un suivi médian de 25,2 mois, il est difficile de prédire qu'un tel gain sera observé après autant d'années. L'INESSS a considéré un scénario où la contribution du traitement adjuvant sur l'effet de traitement à long terme s'amenuise. Malgré cette incertitude, cette modification a un effet modeste sur le ratio coût-utilité différentiel.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- Valeur d'utilité : Certaines valeurs tirées de l'approche combinée dans l'état de survie sans progression sont jugées élevées par l'INESSS. Une valeur d'utilité estimée selon l'approche par état de santé a plutôt été considérée. Pour l'état de progression de la maladie, la valeur retenue par l'INESSS dans l'évaluation du pembrolizumab pour le traitement de première intention du CPNPC métastatique a été choisie. De plus, les valeurs d'utilité retenues par le NICE (2016) en fonction du temps avant le décès (*time to death*) pour le pembrolizumab ont fait l'objet d'une analyse de sensibilité.

Une limite importante à l'analyse a de plus été relevée. Bien que l'INESSS adhère au fait que le durvalumab diminue le risque de décès, comparativement à la surveillance active, l'ampleur du gain de survie globale générée par le modèle est incertaine. En effet, la survie globale médiane du durvalumab n'est pas atteinte dans l'étude PACIFIC.

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant le durvalumab à la surveillance active pour le traitement des patients atteints d'un CPNPC de stade III inopérable, dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de sels de platine

Perspective MSSS	**ΔAVG**	**ΔQALY**	**ΔCoût** ($)	**RCUI** ($/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DU FABRICANT	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES[a]				
1. Durée de l'immunothérapie à la progression de la maladie	1,33	1,15	110 230	96 023
2. Survie sans progression	1,33	1,11	122 160	109 584
3. Valeur d'utilité	1,33	1,13	120 689	106 391
4. Survie globale[b]	0,97	0,86	116 082	134 613
5. Horizon temporel[c]	1,17	1,02	117 946	116 061
SCÉNARIO DE BASE				
1+2+3	1,33	1,10	112 166	102 275[d]
BORNE INFÉRIEURE				
1+3[e]	1,33	1,13	110 230	97 171
BORNE SUPÉRIEURE				
1+2+3+4+5	0,88	0,74	106 027	142 539
ANALYSES DE SENSIBILITÉS PROBABILISTES	La probabilité est de : 1,1 % que le ratio soit ≤ à 50 000 $/QALY gagné et de 41,3 % qu'il soit ≤ à 100 000 $/QALY gagné.			

ΔAVG : Différence d'années de vie gagnées; ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; CPNPC : Cancer du poumon non à petites cellules; 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 Une distribution paramétrique plus conservatrice a été utilisée pour extrapoler la survie globale du durvalumab, ce qui réduit modestement son gain comparativement à la surveillance active.

c Un horizon temporel plus court de 12 ans est considéré afin de réduire l'incertitude sur les extrapolations à long terme.

d La perspective de l'analyse a un effet marginal sur les résultats : le ratio coût-utilité différentiel selon une perspective sociétale est de 107 971 $/QALY gagné.

e Les valeurs d'utilité proviennent d'une évaluation du NICE (2016) pour une population traitée au pembrolizumab pour le traitement de première intention du CPNPC métastatique.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le ratio coût-utilité incrémental le plus vraisemblable est de 102 275 $/QALY gagné. Selon les analyses de sensibilité effectuées, il pourrait se situer dans l'intervalle suivant : de 97 171 $/QALY gagné à 142 539 $/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 $/QALY gagné et à 100 000 $/QALY gagné est de 1,1 % et 41,3 %, respectivement.

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)

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant, visant le remboursement du durvalumab pour le traitement des patients atteints d'un CPNPC de stade III inopérable, dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de sels de platine. 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.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de personnes nouvellement diagnostiquées d'un cancer du poumon	8 793, 8 876 et 8 959	8 793, 8 876 et 8 959
Proportion de patients atteints d'un CPNPC	83,1 %	83 %
Proportion de patients atteints d'un CPNPC de stade III	20,8 %	20,8 %
Proportion de patients atteints d'un CPNPC de stade III non résécable	88,3 %	88 %
Proportion de patients atteints d'un CPNPC de stade III non résécable et traités	80,5 %	90 %
Proportion de patients atteints d'un CPNPC de stade III non résécable, traités et qui reçoivent de la chimioradiothérapie	33,1 %	50 %
Nombre de personnes à traiter (3 ans)	358, 361 et 364	603, 609 et 615
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du durvalumab (3 ans)	[redacted] %, [redacted] % et [redacted] %	60 %, 70 % et 80 %
COÛT DES TRAITEMENTS (OU FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS)		
Durée maximale de traitement	12 mois	12 mois
Coût moyen par personne traitée au durvalumab	[redacted] $	101 420 $
Traitements administrés au stade métastatique	Exclus du scénario de base, mais inclus dans une analyse de sensibilité	Inclus

CPNPC : Cancer du poumon non à petites cellules.

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de [redacted] patients, un impact budgétaire net sur trois ans de [redacted] $ est estimé sur le budget des établissements de santé. En analyse de sensibilité, un impact net de [redacted] $ est plutôt estimé; cette analyse tient compte des conséquences de l'inscription du durvalumab sur l'usage des thérapies administrées en cas de récidive de la maladie.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. L'INESSS a, par contre, modifié un ensemble de valeurs. Celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Proportion de patients atteints d'un CPNPC de stade III non résécable et traités : Selon les experts consultés, une minorité de patients ne pourront être traités à cette intention de traitement, notamment en raison de leur mauvais état de santé global. Ainsi, environ 90 % seraient traités à ce stade de la maladie, ce qui augmente les coûts.
- Proportion de patients qui reçoivent de la chimioradiothérapie : De l'avis des experts, environ 50 % des patients atteints d'un CPNPC de stade III non résécable et traités reçoivent une chimioradiothérapie. Cette augmentation de la proportion, comparativement à celle retenue par le fabricant, accroît substantiellement l'impact budgétaire.
- Parts de marché : Elles seraient sous-estimées, notamment en raison du fait que ce traitement est efficace et bien toléré. De plus, selon les experts, son régime posologique ne devrait pas freiner son adoption rapide au sein des établissements de santé. Ce changement accroît les coûts.
- Traitements administrés au stade métastatique : L'INESSS a inclus ces traitements dans son analyse afin de considérer que l'usage du durvalumab au stade III diminuerait ou retarderait notamment le recours à l'immunothérapie au stade métastatique. Il s'est basé sur les données de l'étude PACIFIC. Cette modification réduit l'impact budgétaire.

Impacts budgétaires de l'inscription d'Imfinzi[MC] à la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement des patients atteints d'un CPNPC de stade III inopérable, dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de sels de platine (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	23 550 803 $	44 461 644 $	54 850 616 $	122 863 063 $
Nombre de personnes	362	426	492	1 280
IMPACT NET				
Établissements	21 261 043 $	34 312 629 $	34 894 230 $	90 467 902 $
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles[a]			49 116 881 $
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés[b]			119 359 220 $

CPNPC : Cancer du poumon non à petites cellules.

a Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une proportion de patients atteints d'un CPNPC de stade III de 19 % (Comité consultatif de la Société canadienne du cancer, 2018), d'une proportion qui reçoit de la chimioradiothérapie de 33 % et de parts de marché plus faibles (54 %, 63 % et 72 %).

b Les estimations sont réalisées en tenant compte du fait que, parmi les patients atteints d'un CPNPC non résécable et traités, 60 % d'entre eux reçoivent de la chimioradiothérapie. De plus, des parts de marché plus élevées sont considérées (66 %, 77 % et 88 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 90,5 M$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé dans les trois premières années suivant l'inscription du durvalumab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 1 280 patients seraient traités au cours de ces années.

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

L'inscription du durvalumab, dont le coût de traitement individuel est élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 30,2 M$ pour le traitement

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

de 427 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'inscription du médicament. Les établissements ont l'obligation d'atteindre l'équilibre budgétaire. L'ajout de nouveaux médicaments à la *Liste des médicaments – Établissements* leur impose un fardeau économique qui devient de plus en plus difficile à gérer.

Coût d'opportunité lié à l'inscription du durvalumab – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 30 155 967 $

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement de consolidation du cancer du poumon non à petites cellules de stade III et inopérable	70 691 $ en coût additionnel moyen par patient	427 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	72 $/heure	418 833 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	68 841 $/place	438 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 $/lit	402 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	239 $/jour	126 176 jours

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis d'inscrire le durvalumab à la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du CPNPC localement avancé et inopérable, chez les patients dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de sels de platine, si certaines conditions sont respectées.

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

Motifs de la position unanime

- Le durvalumab permet d'améliorer, par rapport au placebo, la survie ainsi que la survie sans progression des patients atteints d'un CPNPC localement avancé et inopérable, dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de sels de platine.
- Le durvalumab présente un profil d'innocuité favorable.
- Le durvalumab comble un besoin de santé jugé important à ce stade de la maladie.
- Comparativement à la surveillance active, le ratio coût-utilité incrémental du durvalumab est de 102 275 $/QALY gagné, ce qui en fait une option non efficiente.
- Des coûts d'environ 90,5 M$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé au cours des trois premières années suivant son inscription.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive,

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

l'inscription du durvalumab pour le traitement de consolidation du CPNPC localement avancé et inopérable constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation est encadrée par une indication reconnue qui favorise un usage approprié et si le fabricant participe à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Chaque réduction de 1 % du prix du durvalumab diminue d'environ 924 $/QALY gagné le ratio coût-utilité incrémental et réduit de 1 108 355 $ l'impact budgétaire net sur trois ans.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et coll.** Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2017;377(20):1919-29.
- **Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et coll.** Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. N Engl J Med 2018;379(24):2342-50.
- **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer**: Statistiques canadiennes sur le cancer Rapport spécial de 2018 sur l'incidence du cancer selon le stade. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer; 2018.
- **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 States. Pharmacoeconomics 2017;35(8):831-44.
- **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**. Pembrolizumab for treating PD-L1-positive non-small-cell lung cancer after platinum-based chemotherapy [ID840]. Émis en juin 2016. 641 p. [En ligne. Page consultée le 15 janvier 2019] https://www.nice.org.uk/guidance/ta428/documents/committee-papers.

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

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).