

Recommandation sur le remboursement de l'ACMTS

Durvalumab (Imfinzi)

Indication : Dans le traitement de première intention du cancer du poumon à petites cellules de stade étendu chez l'adulte, en combinaison avec l'étoposide et le carboplatine ou le cisplatine

Promoteur : AstraZeneca Canada

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions

ISSN : 2563-6596

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement d'Imfinzi?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Imfinzi dans le traitement du cancer du poumon à petites cellules de stade étendu (CPPC-SE) chez l'adulte sous réserve de certaines conditions.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Imfinzi ne doit être remboursé que si le traitement est prescrit et encadré par un clinicien formé en oncologie et en immunothérapie, et si son prix est réduit.

Quels sont les patients admissibles?

Imfinzi ne doit être remboursé que chez les patients adultes n'ayant jamais reçu d'autres traitements contre un CPPC-SE.

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

- Les données probantes issues d'un essai clinique démontrent qu'Imfinzi, en combinaison avec une chimiothérapie contenant de l'étoposide et un sel de platine, améliore la survie comparativement à une chimiothérapie (étoposide-sel de platine) seule, et qu'il a des effets secondaires maîtrisables; il s'agit là de deux critères d'évaluation importants pour les patients.
- Si on se fie aux prix courants accessibles au public, Imfinzi, utilisé en combinaison avec une chimiothérapie contenant de l'étoposide et un sel de platine, n'est pas considéré comme rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée, chez la population indiquée, comparativement à une chimiothérapie (étoposide-sel de platine) seule. D'après les données probantes économiques, une réduction de prix de 88 % est nécessaire pour qu'Imfinzi soit rentable au seuil établi.
- D'après les prix courants accessibles au public, l'impact budgétaire estimé d'Imfinzi, utilisé en combinaison avec une chimiothérapie contenant de l'étoposide et un sel de platine, est de 283 millions de dollars sur trois ans.

Renseignements additionnels

Qu'est-ce que le CPPC-SE?

Au Canada, le CPPC représente entre 12 % et 15 % des cas de cancer du poumon, et le taux de survie attendu à cinq ans est de 7 %. Parmi les cas de CPPC, environ deux tiers sont des CPPC-SE, un type de tumeur caractérisé par une infiltration importante dans les poumons, des métastases et un mauvais pronostic.

Besoins non comblés des patients atteints de CPPC-SE

Il existe très peu d'options de traitement pour les patients atteints de CPPC-SE. Bien que la plupart des patients répondent à la chimiothérapie en première intention, la majeure partie d'entre eux connaîtront une rechute dans les mois suivants. Par la suite, beaucoup de patients ne sont pas en assez bonne santé pour recevoir une chimiothérapie en deuxième intention; ceux qui reçoivent ce traitement n'en tirent pas beaucoup de bienfaits.

Combien coûte Imfinzi?

Le traitement par Imfinzi devrait coûter environ 12 588 \$ à 12 783 \$ par cycle de 21 jours les quatre premiers cycles, où il est utilisé en combinaison avec une chimiothérapie contenant de l'étoposide et un sel de platine; il coûtera ensuite 11 733 \$ par cycle de 28 jours en monothérapie.

Recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA (CEEP) de l'ACMTS recommande le remboursement du durvalumab en combinaison avec une chimiothérapie contenant de l'étoposide et un sel de platine (cisplatine ou carboplatine) dans le traitement du cancer du poumon à petites cellules de stade étendu (CPPC-SE) chez l'adulte, sous réserve des conditions énoncées dans le tableau 1.

Justification

Un essai clinique randomisé de phase III (CASPIAN, N = 805), mené en mode ouvert chez des adultes atteints de CPPC-SE, démontre que l'ajout du durvalumab à une chimiothérapie contenant de l'étoposide et un sel de platine (ci-après appelée « chimiothérapie EP ») entraîne une amélioration statistiquement significative d'importance clinique de la survie globale (SG) comparativement à une chimiothérapie EP seule. La SG médiane est de 13,0 mois (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 11,5 à 14,8) dans le groupe durvalumab et EP, comparativement à 10,3 mois (IC à 95 % de 9,3 à 11,2) dans le groupe EP (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,73; IC à 95 % de 0,59 à 0,91; P = 0,0047). Les patients font valoir un besoin de traitement prolongeant la survie et s'accompagnant d'effets secondaires maîtrisables, un besoin satisfait par le durvalumab. De plus, d'après les résultats de l'analyse des symptômes, le traitement par le durvalumab et une chimiothérapie EP pourrait être associé à une perte d'appétit moins importante que le traitement par une chimiothérapie EP seule. Les observations des patients et des cliniciens présentées au CEEP reflètent le fait que le CPPC-SE est une maladie d'évolution rapide ayant un mauvais pronostic et que les options de traitement sont actuellement limitées.

D'après le prix indiqué par le promoteur pour le durvalumab et les prix courants accessibles au public pour les autres médicaments, le rapport coût/efficacité différentiel (RCED) du durvalumab en combinaison avec une chimiothérapie EP est de 441 635 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée par rapport à une chimiothérapie EP seule. Le durvalumab n'est donc pas rentable au seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée dans le traitement de première intention du CPPC-SE. Une réduction de prix d'au moins 88 % est nécessaire pour que l'ajout du médicament à l'étude à une chimiothérapie EP soit considéré comme rentable au seuil établi.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification
Amorce du traitement	
1. Le patient n'a jamais reçu de traitement contre un CPPC-SE.	Les données probantes tirées de l'essai CASPIAN démontrent que le traitement de première intention par le durvalumab en combinaison avec une chimiothérapie EP prolonge la survie chez l'adulte atteint de CPPC-SE; cette condition reflète l'indication approuvée par Santé Canada.
2. Le patient a un bon indice fonctionnel à l'amorce du traitement par le durvalumab.	L'essai CASPIAN exclut les patients ayant un indice ECOG de départ supérieur à 1.

Condition de remboursement	Justification
Cessation	
1. Le remboursement cesse en cas de progression de la maladie selon les critères RECIST ou d'effets toxiques inacceptables selon une évaluation clinique effectuée tous les cycles de traitement ou selon l'imagerie réalisée tous les deux ou trois mois.	Dans l'essai CASPIAN, le traitement par le durvalumab cesse en cas de progression de la maladie ou d'effets indésirables graves ou intolérables. Cette condition reflète la pratique clinique.
Prescription	
1. Le traitement est prescrit et encadré par un clinicien formé en oncologie et en immunothérapie.	Cette condition vise à garantir que le durvalumab ne soit prescrit qu'aux patients chez qui il est approprié.
2. Le traitement par le durvalumab est offert dans un service de chimiothérapie avec ou sans hospitalisation, dans un centre de cancérologie ou un hôpital canadien.	Cette condition permet d'optimiser la prise en charge d'éventuels effets toxiques.
Prix	
1. Une baisse de prix.	Le traitement par le durvalumab en combinaison avec une chimiothérapie EP est plus cher que le traitement par une chimiothérapie seule. Le RCED du traitement combiné à l'étude est de 441 635 \$ l'AVAQ gagnée par rapport à une chimiothérapie EP seule. Une réduction du prix d'au moins 88 % est nécessaire pour que le durvalumab en combinaison avec une chimiothérapie EP soit considéré comme rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée.

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CPPC = cancer du poumon à petites cellules; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EP = étoposide et sel de platine; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; SE = stade étendu

Guide de mise en œuvre

1. L'essai CASPIAN porte uniquement sur des patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1, ce qui ne reflète pas la population de patients atteints de CPPC-SE au Canada. Il n'existe actuellement aucune donnée probante étayant l'avantage de l'ajout du durvalumab chez les patients ayant un indice supérieur à 1. Cependant, les cliniciens experts mentionnent que, chez les patients atteints de CPPC-SE ayant un indice ECOG de 2, on observe souvent une amélioration de l'état et de l'indice ECOG après un cycle de traitement. Par conséquent, il pourrait être raisonnable d'offrir le durvalumab aux patients ayant un indice ECOG de 2. Les cliniciens experts confirment que les patients ayant un indice de 3 ou 4 auraient du mal à tolérer la chimiothérapie, et que le durvalumab ne serait probablement pas approprié chez cette population.
2. Le durvalumab est destiné à l'administration en combinaison avec une chimiothérapie EP. En contexte de première intention, les patients ne recevraient d'autres chimiothérapies que s'ils ne pouvaient pas accéder à ce schéma. Le durvalumab s'administre selon les modalités décrites dans l'essai CASPIAN et la monographie. Le CEEP et les cliniciens experts conviennent que le durvalumab ne devrait pas être offert aux patients qui ont déjà commencé une chimiothérapie EP en première intention, ou à ceux qui ont terminé récemment une chimiothérapie EP.

3. Selon la posologie approuvée par Santé Canada, le durvalumab s'administre à raison de 1 500 mg en combinaison avec l'étoposide et le carboplatine ou le cisplatine toutes les trois semaines durant quatre cycles, puis à raison de 1 500 mg en monothérapie toutes les quatre semaines, jusqu'à la progression de la maladie ou à l'apparition d'effets toxiques inacceptables. Chez les patients pesant moins de 30 kg, il faut utiliser une posologie selon le poids correspondant à 20 mg/kg; les autres paramètres du traitement suivent celui décrit ci-dessus (avec chimiothérapie tous les 21 jours durant quatre cycles, puis en monothérapie toutes les quatre semaines), jusqu'à ce que le poids corporel dépasse les 30 kg. Il n'existe toutefois pas de données probantes appuyant l'utilisation d'une posologie selon le poids ou permettant de déterminer la dose maximale de durvalumab chez les patients atteints de CPPC-SE, parce que ces aspects ne sont pas abordés dans l'essai CASPIAN. Les régimes d'assurance médicaments publics devront se pencher sur l'éventuel impact budgétaire d'une posologie selon le poids.
4. Beaucoup de patients atteints de CPPC-SE présenteront tôt ou tard des métastases au cerveau, et on peut leur administrer une irradiation crânienne prophylactique (ICP). Selon les cliniciens experts, les gains de SG associés à ces traitements sont modestes, et il est difficile de déterminer quels patients sont susceptibles de tirer profit de l'ICP. Dans l'essai CASPIAN, l'ICP n'est permise que chez les patients du groupe recevant une chimiothérapie EP seule; ainsi, il n'existe pas de données probantes sur l'effet de l'ICP ajoutée au durvalumab chez les patients atteints de CPPC-SE.
5. Dans l'essai CASPIAN, les patients reçoivent le durvalumab jusqu'à ce qu'il y ait progression de la maladie. Comme les cliniciens experts, le CEEP estime que, si le traitement par le durvalumab était interrompu en raison d'un événement indésirable (EI), il serait raisonnable de reprendre le traitement après la résolution de l'EI, les EI étant souvent passagers.
6. Selon les réanalyses de l'ACMTS, l'impact budgétaire différentiel associé au remboursement du durvalumab serait de 283 353 601 \$ sur trois ans. Le Comité juge qu'il s'agit d'un impact considérable qui pourrait constituer un obstacle à la mise en œuvre. L'analyse d'impact budgétaire ne limite pas l'admissibilité des patients en fonction de leur indice ECOG.

Points de discussion

- Le retard de la progression et l'amélioration de la qualité de vie (QV) sont parmi les résultats les plus importants pour les patients. Dans l'essai CASPIAN, les résultats de survie sans progression (SSP) reflètent généralement les résultats de SG, et laissent croire que l'ajout du durvalumab pourrait offrir un avantage sur le plan de la SSP par rapport à une chimiothérapie EP seule. Il n'est toutefois pas possible de vérifier la signification statistique des résultats de SSP au sein du processus de comparaisons multiples, que ce soit à l'analyse intermédiaire ou à l'analyse finale. Par ailleurs, les résultats de l'essai CASPIAN pour ce qui est du délai avant la détérioration de la qualité de vie liée à la santé (QVLS) semblent indiquer que le durvalumab en combinaison avec une chimiothérapie EP pourrait avoir un effet bénéfique, mais qu'il existe une incertitude découlant de l'absence d'ajustement pour comparaisons multiples et des différences entre les groupes pour ce qui est de la proportion de patients répondant aux questionnaires sur la qualité de vie QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire Core 30) et QLQ-LC13 (Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13), de l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer).

Contexte

Le durvalumab a une indication approuvée par Santé Canada dans le traitement de première intention du CPPC-SE chez l'adulte, en combinaison avec l'étoposide et le carboplatine ou le cisplatine. Le durvalumab est un anticorps monoclonal humanisé qui bloque de manière sélective l'interaction entre le PD-L1 (ligand de mort cellulaire programmée 1) et la protéine PD-1 (protéine de mort cellulaire programmée 1) et le CD80 (classe de différenciation 80). Il est offert en flacons à usage unique et s'administre par perfusion intraveineuse sur une durée de 60 minutes. La posologie approuvée par Santé Canada chez les patients pesant plus de 30 kg est de 1 500 mg en combinaison avec l'étoposide et le carboplatine ou le cisplatine, toutes les trois semaines pour quatre cycles, puis de 1 500 mg en monothérapie toutes les quatre semaines, jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables.

Sources d'information utilisées par le Comité

Pour formuler sa recommandation, le CCEM s'est penché sur les renseignements ci-dessous :

- une revue portant sur un essai clinique randomisé de phase III mené chez des adultes atteints de CPPC-SE;
- des observations de patients recueillies par deux groupes de défense des intérêts des patients : Cancer pulmonaire Canada et la Fondation santé pulmonaire;
- les commentaires de deux cliniciens spécialistes possédant une expertise dans le diagnostic et le traitement du CPPC-SE;
- les observations de deux groupes de cliniciens : Cancer pulmonaire Canada et le comité consultatif sur les médicaments pulmonaires d'Action Cancer Ontario;
- un examen du modèle pharmacoéconomique et du rapport présentés par le promoteur.

Observations des patients

Deux groupes de défense des intérêts des patients (Cancer pulmonaire Canada et la Fondation santé pulmonaire) ont présenté des observations dans le cadre de cet examen. Les points de vue des patients ont été extraits d'analyses de l'environnement et recueillis dans le cadre d'entretiens avec des patients, des membres de la famille ou des aidants ainsi que d'enquêtes en ligne. Voici le résumé des principales observations présentées :

- La tombée du diagnostic de cancer du poumon et le traitement qui s'ensuit ont des répercussions majeures sur la vie du patient et de sa famille. Plus de la moitié des répondants sondés par la Fondation santé pulmonaire confiaient éprouver alors des problèmes concernant le travail, les tâches quotidiennes et la vie sociale. Les aidants doivent parfois s'absenter du travail pour s'occuper de leur proche malade, ce qui joue sur leur productivité au travail et leurs finances, et est source de stress mental. Le poids émotif et physique que supportent les aidants durant et après le traitement peut miner leur capacité à s'acquitter de leurs rôles familiaux et professionnels ainsi qu'à s'adonner aux activités qu'ils aiment.

- Les taux de survie sont très faibles, et il n'y a pas d'options de traitement s'accompagnant d'effets secondaires maîtrisables. Le traitement du CPPC n'a pas évolué depuis 30 ans, ce qui représente un important besoin non comblé. Certains patients ont déjà subi une immunothérapie, mais aucun n'a reçu le durvalumab. Selon les patients, l'immunothérapie permet à beaucoup de gens d'espérer une issue meilleure et semble améliorer la QV, avec ses effets secondaires plus maîtrisables que ceux d'autres types de traitements. Les patients disent se sentir mieux dans les quelques jours suivant leur premier traitement d'immunothérapie. Étant donné que le cancer du poumon, et particulièrement le CPPC, entraîne de lourds symptômes, il s'agirait d'un avantage thérapeutique important.
- Les principaux aspects importants pour les patients sont les suivants : maîtrise du cancer et arrêt ou retard de la progression, effets secondaires maîtrisables, atténuation des symptômes, retard de la détérioration de l'état, prolongation de la survie avec une bonne QV, possibilité de suivre le traitement durant une période prolongée.

Observations des régimes d'assurance médicaments

Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS ont répondu aux questions des régimes d'assurance. Au sujet de l'administration du durvalumab au Canada, les cliniciens indiquent que le médicament devrait être administré selon les modalités décrites dans l'essai pivot CASPIAN et la monographie. Pour ce qui est de l'éventuel arrêt du traitement d'entretien par le durvalumab, les cliniciens experts jugent que le traitement devrait se poursuivre jusqu'à la progression de la maladie ou à l'apparition d'EI graves ou intolérables, ou jusqu'à ce que le patient exprime le désir de cesser le traitement. Les cliniciens estiment peu probable que les patients aient du mal à tolérer quatre cycles de chimiothérapie EP au début du traitement par le durvalumab. S'il faut interrompre temporairement l'administration de durvalumab en raison d'un EI à médiation immunitaire, il serait raisonnable de le reprendre une fois l'EI résolu. Les cliniciens experts ne croient pas qu'il existe des données probantes appuyant l'utilisation d'une posologie selon le poids pour le durvalumab en contexte de CPPC-SE.

Données probantes cliniques

Essais cliniques

La revue systématique porte sur un essai clinique randomisé de phase III en mode ouvert se penchant sur le durvalumab comme traitement de première intention du CPPC-SE chez l'adulte. Dans l'essai CASPIAN, 805 patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1:1 dans trois groupes : un recevant le durvalumab et le trémélimumab en combinaison avec l'étoposide et le carboplatine ou le cisplatine, un recevant le durvalumab en combinaison avec l'étoposide et le carboplatine ou le cisplatine, et un recevant seulement l'étoposide et le carboplatine ou le cisplatine. Les patients reçoivent le durvalumab, avec ou sans trémélimumab, en combinaison avec une chimiothérapie EP toutes les trois semaines durant quatre cycles. Ensuite, le durvalumab est administré en monothérapie toutes les quatre semaines jusqu'à la progression de la maladie. Dans le groupe témoin, les patients reçoivent entre quatre et six cycles de chimiothérapie à intervalles de trois semaines, ainsi qu'une éventuelle ICP, à la discrétion du chercheur. Le choix du type de platine utilisé dans la chimiothérapie (cisplatine ou carboplatine) est également laissé au chercheur.

Critères d'évaluation

L'ACMTS établit les critères d'évaluation à priori dans le protocole de sa revue systématique. Le Comité a examiné ceux que voici : la SG, la SSP, la durée de réponse, le taux de réponse objective, la QVLS et l'évolution des symptômes. Dans l'essai CASPIAN, le critère d'évaluation principal est la SG; la SSP est un critère d'évaluation secondaire important, mais ne fait pas l'objet d'un véritable test de la signification statistique. La QVLS et les symptômes sont évalués à l'aide des questionnaires EORTC QLQ-C30 et EORTC QLQ-L13. Le questionnaire EORTC QLQ C30 sert à évaluer la QV des patients atteints de cancer participant à un essai clinique; il compte cinq échelles fonctionnelles, trois échelles de symptômes et six items individuels. Cet instrument comprend également une échelle état de santé global/QV. Aux échelles fonctionnelles, plus le score est élevé, meilleure est la capacité fonctionnelle; aux échelles de symptômes, un score élevé reflète plutôt un important fardeau. Le questionnaire QLQ-LC13 est un module spécifique au cancer du poumon qui porte sur les symptômes et les effets secondaires de traitements pertinents dans ce contexte.

Efficacité

L'essai CASPIAN atteint son critère d'évaluation principal, soit la SG, à l'analyse intermédiaire prédéfinie. La SG médiane est de 13,0 mois (IC à 95 % de 11,5 à 14,8) dans le groupe durvalumab et EP, comparativement à 10,3 mois (IC à 95 % de 9,3 à 11,2) dans le groupe EP (RRI = 0,73; IC à 95 % de 0,59 à 0,91; P = 0,0047). À l'analyse finale, la SG médiane est respectivement de 12,9 mois (IC à 95 % de 11,3 à 14,7) et de 10,5 mois (IC à 95 % de 9,3 à 11,2).

À l'analyse intermédiaire, la SSP médiane est de 5,1 mois (IC à 95 % de 4,7 à 6,2) dans le groupe durvalumab et EP, et de 5,4 mois (IC à 95 % de 4,8 à 6,2) dans le groupe EP. À l'analyse finale, la SSP médiane est respectivement de 5,1 mois (IC à 95 % de 4,7 à 6,2) et de 5,4 mois (IC à 95 % de 4,8 à 6,2). Il n'est toutefois pas possible de vérifier la signification statistique de ce critère d'évaluation dans le contexte du plan d'analyse multiple, à l'une ou l'autre des étapes d'analyse.

Le taux de réponse objective (TRO) non confirmée est de 79,5 % dans le groupe durvalumab et EP et de 70,6 % dans le groupe EP (rapport de cotes [RC] = 1,61; IC à 95 % de 1,086 à 2,401). Le TRO confirmée est respectivement de 67,9 % et de 58,0 % (RC = 1,53; IC à 95 % de 1,078 à 2,185). La durée de réponse est calculée à postériori chez le sous-groupe de patients ayant obtenu une réponse confirmée.

Le délai médian avant détérioration de l'état de santé global/QV est de 8,4 mois (IC à 95 % de 7,3 à 11,5) dans le groupe recevant le durvalumab et une chimiothérapie EP comparativement à 7,2 mois (IC à 95 % de 6,3 à 9,0) dans le groupe recevant une chimiothérapie EP seulement. Le modèle mixte utilisé pour l'analyse de mesures répétées des principaux symptômes aux questionnaires EORTC QLQ-C30 et EORTC QLQ-LC13 entre les valeurs de départ et la progression de la maladie ou les valeurs à 12 mois révèle une différence statistiquement significative sur le plan de la perte d'appétit, différence avantageant le traitement combiné à l'étude. Le changement moyen ajusté par rapport aux valeurs de départ est de -12,7 points dans le groupe durvalumab et EP, une évolution supérieure à la différence minimale d'importance; la différence estimée entre les groupes est de -4,5 points (IC à 95 % de -9,04 à -0,04; P = 0,009). Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes pour ce qui est des symptômes suivants : fatigue, toux, dyspnée, douleurs thoraciques.

Effets néfastes (innocuité)

En tout, 260 patients (98,1 %) du groupe recevant le durvalumab et une chimiothérapie EP et 258 patients (97,0 %) du groupe recevant une chimiothérapie EP seule ont subi un EI. Les EI les plus souvent signalés dans le groupe du traitement combiné et dans le groupe de la chimiothérapie sont la neutropénie (41,9 % et 46,6 %), l'anémie (38,5 % et 47,0 %), la nausée (33,6 % et 33,5 %) et l'alopécie (31,7 % et 34,2 %). Des EI ont donné lieu à un abandon du traitement à l'étude chez 10,2 % des patients du groupe recevant le durvalumab et une chimiothérapie EP et chez 9,4 % de ceux recevant une chimiothérapie EP. Une plus grande proportion des patients a subi un EI grave dans le groupe recevant une chimiothérapie seulement que dans celui recevant le durvalumab et une chimiothérapie (36,5 % comparativement à 32,1 %). Les EI graves les plus souvent signalés dans le groupe du traitement combiné et dans le groupe de la chimiothérapie sont la neutropénie fébrile (4,5 % et 4,5 %), l'anémie (1,9 % et 4,5 %), la pneumonie (2,3 % et 3,4 %) et la thrombopénie (0,4 % et 3,4 %). Au moment de l'analyse finale, 78,4 % des patients du groupe recevant le durvalumab et une chimiothérapie EP et 85,9 % de ceux recevant une chimiothérapie EP seulement sont décédés, la plupart des suites du CPPC-SE.

Les EI à médiation immunitaire sont plus fréquents dans le groupe recevant le traitement combiné que dans celui ne recevant que la chimiothérapie (53,2 % comparativement à 39,1 %), mais les cliniciens experts consultés par l'ACMTS indiquent que ce type de profil d'innocuité est attendu et concorde avec celui d'autres inhibiteurs de points de contrôle immunitaires. Les EI à médiation immunitaire les plus souvent signalés dans le groupe recevant le traitement combiné sont les réactions de nature endocrine (28,3 %) et la dermatite/éruption cutanée (19,2 %); dans le groupe recevant une chimiothérapie seule, on parle plutôt de diarrhée/colite (11,7 %) et de dermatite/éruption cutanée (9,4 %). Les réactions à la perfusion et l'hypersensibilité ainsi que les réactions anaphylactiques sont rares, et les infections ont une incidence semblable dans les deux groupes, soit 35,1 % des patients du groupe du durvalumab avec chimiothérapie EP et 30,8 % de ceux du groupe de la chimiothérapie.

Données probantes économiques

Cout et rapport cout/efficacité

Au prix indiqué de 938,67 \$ le flacon de 2,4 ml ou 3 911,11 \$ le flacon de 10 ml de durvalumab, le cout par patient du traitement par le durvalumab en combinaison avec une chimiothérapie EP varie entre 12 588 \$ et 12 783 \$ par cycle de 21 jours pour les quatre premiers cycles, selon le sel de platine choisi (carboplatine ou cisplatine); le traitement se poursuit par une monothérapie de durvalumab jusqu'à la progression de la maladie, au cout par patient de 11 733 \$ par cycle de 28 jours.

Le promoteur présente une analyse cout/utilité reposant sur un modèle à survie partitionnée à trois états évaluant le durvalumab en combinaison avec une chimiothérapie EP par rapport à une chimiothérapie EP seule chez les patients atteints de CPPC-SE confirmé par une analyse histologique ou cytologique causé par plusieurs nodules pulmonaires trop gros ou par un volume tumoral ou nodal trop important pour être traité par un plan de radiothérapie tolérable. L'analyse du promoteur adopte la perspective d'un système public de soins de santé au Canada. Les proportions de patients n'ayant pas connu de progression, ayant connu une progression ou étant décédés à tout moment au cours de l'horizon temporel de 10 ans sont

tirées de courbes de survies non mutuellement exclusives. L'efficacité clinique du durvalumab avec chimiothérapie EP est évaluée à l'aide de données de SSP et de SG de référence observées durant 24 mois dans l'essai CASPIAN.

L'ACMTS relève des limites importantes :

- L'essai CASPIAN exclut les patients ayant un indice ECOG supérieur à 1. Résultat : on ignore si les résultats peuvent être généralisés à la population de patients qu'on s'attendrait à voir en pratique clinique, et il est possible que les estimations de survie ne correspondent pas aux attentes chez la population qui recevrait le durvalumab.
- L'extrapolation de l'effet thérapeutique au-delà des deux années pour lesquelles des données d'observation sont disponibles comporte de l'incertitude et pourrait donner lieu à une surestimation de l'avantage sur le plan de la survie associé au durvalumab durant la période extrapolée.
- L'application par le promoteur de valeurs d'utilité de santé associées au délai avant décès repose sur des catégories qui ne correspondent pas aux moments où surviennent habituellement des changements importants dans la QV des patients; les coefficients de pondération d'utilité associés à toutes les catégories sont supérieurs à ce à quoi on s'attendrait étant donné la gravité du CPPC-SE. Il se peut donc que le gain différentiel d'AVAQ soit surestimé.
- L'utilisation de chimiothérapies ultérieures est sous-estimée, mais l'impact sur les résultats est mineur.

Les réanalyses de l'ACMTS utilisent des coefficients d'utilité propres aux états de santé afin de remédier à la possible surestimation du gain d'AVAQ associée à l'approche sur le délai avant décès utilisée dans le scénario de référence du promoteur. L'ACMTS modifie également la proportion de patients qui recevraient une chimiothérapie ultérieure afin qu'elle reflète les valeurs rapportées dans l'essai CASPIAN. Le scénario de référence de l'ACMTS concorde avec les résultats présentés par le promoteur. L'utilisation combinée du durvalumab et d'une chimiothérapie EP n'est pas considérée comme rentable au seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée, le RCED étant de 441 635 \$ l'AVAQ gagnée par rapport à la chimiothérapie seule. Une réduction de prix de 88 % serait nécessaire pour que le durvalumab soit considéré comme rentable au seuil établi.

L'ACMTS a relevé plusieurs limites qu'elle n'a pas pu résoudre. Il persiste une incertitude quant à la généralisabilité des résultats à la population de patients qui serait la plus susceptible de recevoir le traitement combiné dans la pratique clinique en raison de l'exclusion des patients ayant un indice ECOG supérieur à 1 de l'essai; de plus, le rapport coût/efficacité chez les patients ayant un indice ECOG supérieur (capacité fonctionnelle inférieure) est incertain. On note également une incertitude entourant l'extrapolation de courbes de SG et de SSP tirées de deux années de données à l'horizon temporel de 10 ans : plus de 65 % du gain différentiel d'AVAQ dans le modèle surviendrait durant la période extrapolée, pour laquelle il n'existe pas de données d'observation. Une série d'analyses de scénario ont été menées afin d'explorer les domaines d'incertitude du modèle soumis; aucun des scénarios n'est associé à un RCED approchant le seuil des 50 000 \$ l'AVAQ gagnée.

Impact budgétaire

Selon l'estimation du promoteur, l'impact budgétaire différentiel du remboursement du durvalumab serait de 176 157 498 \$ sur trois ans. L'ACMTS constate des limites dans l'analyse d'impact budgétaire soumise et effectue une réanalyse, selon laquelle cet impact serait plutôt de 283 353 601 \$. Les facteurs ayant la plus grande influence sur le modèle sont la proportion de patients recevant le traitement à l'étude en première intention et le prix du durvalumab.

Membres du Comité d'experts en examen du PPEA

Les D^{rs} Maureen Trudeau (présidente), Catherine Moltzan (vice-présidente), Jennifer Bell, Kelvin Chan, Matthew Cheung, Winson Cheung, Michael Crump, Avram Denburg, Leela John, Christine Kennedy, Christian Kollmannsberger, Christopher Longo, Marianne Taylor et W. Dominika Wranik, MM. Daryl Bell et Cameron Lane, et M^{me} Valerie McDonald.

Date de la réunion : Le 14 mai 2021

Absences : Aucune.

Conflits d'intérêts : Aucun.