

COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)

Recommandation finale au sujet du durvalumab (Imfinzi) dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules

Médicament	Durvalumab (Imfinzi)
Critère de remboursement demandé	Le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé et inopérable, après une chimioradiothérapie avec sels de platine à visée curative, pendant 12 mois au maximum
Demandeur	AstraZeneca Canada
Fabricant	AstraZeneca Canada
Date de l'avis de conformité	Le 4 mai 2018
Date de présentation de la demande	Le 21 septembre 2018
Parution de la recommandation initiale	Le 7 mars 2019
Parution de la recommandation finale	Le 3 mai 2019

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

Recommandation finale du CEEP

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

Cout du médicament	
Cout approximatif du médicament par patient :	<ul style="list-style-type: none"> • 3 911,11 \$ le flacon de 500 mg ou 938,67 \$ le flacon de 120 mg • À la dose de 10 mg/kg, le cout du durvalumab aux deux semaines est de 5 890 \$^a <p>^apour le patient dont le poids est de 71 kg comme dans l'essai clinique PACIFIC.</p>

Recommandation du CEEP	
<input type="checkbox"/> Rembourser <input checked="" type="checkbox"/> Rembourser sous réserve de critères cliniques ou de conditions* <input type="checkbox"/> Ne pas rembourser	<p>Le CEEP recommande le remboursement conditionnel du durvalumab (Imfinzi) dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) de stade III localement avancé et inopérable, après une chimioradiothérapie simultanée à visée curative avec sels de platine si et seulement si les conditions ci-dessous sont remplies :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Améliorer le rapport cout/efficacité à un degré acceptable. • Voir à la faisabilité de l'adoption (impact budgétaire). <p>Les patients admissibles sont ceux dont l'état fonctionnel est bon et qui sont jugés aptes à ce traitement après une chimioradiothérapie simultanée à visée curative avec sels de platine. Le traitement se poursuit jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable ou la progression de la maladie, pendant 12 mois au maximum.</p> <p>Le CEEP formule cette recommandation, car il est convaincu que le durvalumab procure un bénéfice clinique net à cette population de patients comparativement aux soins usuels (l'observation) sur la foi d'une amélioration statistiquement significative et d'importance clinique de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG). De plus, le durvalumab a un profil de toxicité maîtrisable et n'entraîne pas de détérioration de la qualité de vie (QDV) par rapport aux soins usuels (l'observation).</p> <p>En outre, le CEEP est d'avis qu'il existe un besoin à combler dans le traitement du CPNPC de stade III puisqu'il n'y a pas d'options de traitement à visée curative après la chimioradiothérapie simultanée, d'où le pronostic sombre.</p> <p>Le CEEP convient que le durvalumab s'aligne sur les valeurs et les attentes des patients qui souhaitent avoir accès à des options de traitement qui prolongent la survie et maîtrisent la maladie, et dont les effets toxiques sont gérables.</p> <p>Le Comité conclut qu'au prix indiqué, le durvalumab n'est pas rentable dans cette population de patients comparativement aux soins usuels (l'observation) et qu'une réduction de prix substantielle sera nécessaire pour améliorer son rapport cout/efficacité à un degré acceptable. De plus, il conclut que la part de marché sera plus grande que prévu et que, par conséquent, l'impact budgétaire déterminé par le demandeur est sous-estimé, que cet impact sera en réalité beaucoup plus important. Le Comité est ainsi préoccupé par la question de l'abordabilité du durvalumab et de la capacité des autorités sanitaires à mettre en œuvre le remboursement du médicament.</p>

*Si les conditions ne sont pas respectées, le CEEP recommande alors de ne pas rembourser le médicament.

Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes

Entente sur le prix afin d'améliorer le rapport cout/efficacité et de diminuer l'impact budgétaire

Comme le CEEP convient que le durvalumab procure un bénéfice clinique net, il propose aux autorités sanitaires de négocier une entente de prix ou une structure de cout qui permettrait d'améliorer son rapport cout/efficacité à un degré acceptable et son abordabilité (impact budgétaire). En raison de la brièveté du suivi de l'essai clinique, une incertitude plane quant à l'ampleur du bénéfice à long terme du durvalumab dans cette population de patients. Pour compenser cette incertitude, une baisse de prix substantielle est nécessaire.

Données probantes insuffisantes pour soutenir l'utilisation du durvalumab dans le traitement du CPNPC après la radiothérapie et la chimiothérapie administrées successivement ou du CPNPC non traité par la chimioradiothérapie simultanée

À l'heure actuelle, les données probantes, insuffisantes, ne permettent pas de soutenir l'utilisation du durvalumab dans d'autres situations qu'après la chimioradiothérapie simultanée à visée curative. Cependant, des études en cours évaluent le durvalumab dans d'autres situations. Pour étudier le bienfondé du remboursement du durvalumab dans d'autres situations, une demande d'évaluation distincte devrait être présentée au PPEA.

Pas de données probantes sur la séquence optimale des traitements de la maladie métastatique

Comme il n'y a pas à l'heure actuelle de données probantes issues d'essais cliniques qui éclaireraient la question de la séquence optimale du durvalumab et des traitements subséquents si la maladie progresse, l'ordre optimal des traitements est inconnu. Des médicaments sont remboursés dans le traitement de la maladie métastatique, notamment des inhibiteurs PD1, la chimiothérapie et des traitements oraux ciblés. Il n'y a pas de données probantes comparatives directes portant sur l'efficacité et l'innocuité ou l'ordre des traitements subséquents. À la mise en œuvre du remboursement du durvalumab, il serait utile que les provinces collaborent à l'élaboration d'une proposition pancanadienne uniforme quant à la séquence optimale et à la collecte de données sur les résultats.

Veillez noter que les questions du Groupe consultatif provincial (GCP) sont abordées en détail dans le résumé des délibérations du CEEP et dans un tableau récapitulatif à l'annexe 1.

Résumé des délibérations du CEEP

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

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

Chaque année au Canada, l'on dénombre environ 28 000 nouveaux cas de cancer du poumon et 21 000 décès des suites de ce cancer; 85 % des cas de cancer sont des cancers du poumon non à petites cellules (CPNPC). Le CPNPC de stade III compte pour environ 20 % des cas de CPNPC, et 50 % de ces cas sont des candidats au traitement. La chimiothérapie cytotoxique en même temps que la radiothérapie (chimioradiothérapie simultanée) représente depuis plus de 20 ans le traitement de référence du patient en bon état fonctionnel atteint d'un cancer de stade III inopérable. Mais, la maladie évoluera chez la plupart des patients dont la survie sans progression (SSP) médiane est d'environ huit mois; 15 % des patients seulement survivront pendant cinq ans. Il n'y a pas eu d'avancées importantes dans le traitement de ces patients. Aucun traitement actif n'est offert après la chimioradiothérapie simultanée à visée curative avec sels de platine; l'observation est la stratégie de référence actuelle. Par conséquent, le CEEP conclut à l'existence d'un grand besoin à combler pour ce qui est de traitements efficaces qui freineront la progression de la maladie et prolongeront la survie dans cette population de patients.

Le CEEP délibère à propos des résultats d'un essai clinique de phase III, comparatif, à répartition aléatoire, multicentrique et international, l'étude PACIFIC. L'essai clinique évalue l'efficacité et l'innocuité du durvalumab comparativement au placebo dans le traitement du CPNPC de stade III après une chimioradiothérapie simultanée à visée curative avec sels de platine. L'essai constate une prolongation statistiquement significative et d'importance clinique de la SSP et de la SG avec le durvalumab par rapport au placebo. La SG médiane n'a pas été atteinte dans le groupe du durvalumab, et le bénéfice à long terme du durvalumab est incertain en raison de la brièveté du suivi prévu dans l'essai clinique. Les patients de l'essai clinique dont la maladie évolue reçoivent des traitements anticancéreux subséquents. Alors, même si le suivi avait été suffisamment long pour évaluer la SG, cette évaluation aurait été faussée par les traitements reçus après l'essai. Les patients n'ont pas été stratifiés en fonction des biomarqueurs et cela a pu avoir une incidence sur la différence d'effet thérapeutique. Néanmoins, le CEEP estime que, dans l'ensemble, il y a une différence de SSP et de SG favorable au durvalumab dans tous les sous-groupes évalués.

Le Comité discute des conclusions du groupe d'orientation clinique (GOC) au sujet de la possibilité d'étendre le traitement par le durvalumab à des sous-groupes de patients qui n'ont pas été inclus à l'essai clinique PACIFIC. Il convient que les patients dont l'indice fonctionnel ECOG est 2 en raison d'effets toxiques persistants de la chimioradiothérapie simultanée à visée curative devraient être admissibles au traitement par le durvalumab et, à l'instar du GOC, il juge que les patients qui ont reçu un autre traitement, mais pas la chimioradiothérapie simultanée à visée curative, ne seraient pas admissibles au traitement par le durvalumab. Toutefois, il ajoute que des études en cours évaluent le durvalumab dans d'autres situations cliniques et qu'elles pourraient constituer le fondement d'une demande d'évaluation future adressée au PPEA.

Au réexamen de la recommandation initiale, le CEEP discute de la rétroaction du demandeur qui souhaiterait que le Comité revoie la population de patients admissibles au traitement par le durvalumab afin que les cliniciens puissent déterminer au cas par cas si les patients qui ont reçu successivement la chimiothérapie et la radiothérapie à visée curative pourraient être admissibles au traitement par le durvalumab.

L'essai clinique PACIFIC a évalué le durvalumab chez des patients qui ont reçu la chimiothérapie renfermant un sel de platine en même temps que la radiothérapie dans le cadre d'une stratégie thérapeutique à visée curative. Or, les patients qui reçoivent la chimiothérapie et la radiothérapie successivement ne peuvent pas tolérer la chimioradiothérapie simultanée en général, ils forment donc une population de patients différente. Les données probantes examinées dans le cadre de la présente revue systématique ne disent rien de l'efficacité et de l'innocuité du durvalumab chez des patients qui ont reçu la chimiothérapie et la radiothérapie successivement. Le Comité rappelle que des études en cours évaluent le durvalumab dans d'autres situations cliniques, notamment chez des patients dont la maladie n'a pas progressé après une chimiothérapie à base d'un sel de platine suivie ou précédée d'une radiothérapie. Les données probantes actuelles ne permettent pas de soutenir l'utilisation du durvalumab dans d'autres situations qu'après une chimioradiothérapie simultanée à visée curative.

Pour ce qui est de l'innocuité du durvalumab, les événements indésirables (EI) de grade 3 ou 4 les plus courants chez les patients recevant le durvalumab sont la pneumonie, la pneumonite, le poumon radique et l'anémie. En général, le profil d'innocuité du durvalumab et celui du placebo sont similaires. Des EI ont pu être occasionnés par le traitement antérieur de chimioradiothérapie simultanée, car les patients ont été admis à l'essai clinique PACIFIC dans les six semaines de la fin de la chimioradiothérapie. Dans

l'ensemble, les effets secondaires du durvalumab sont maîtrisables s'il y a une surveillance appropriée. Quant aux données sur la qualité de vie (QDV) collectées dans l'essai clinique, il n'y a pas de différence importante entre le durvalumab et le placebo des points de vue de l'aggravation des symptômes, de la capacité fonctionnelle ou de la QDV générale selon les résultats des sous-échelles utilisées pour mesurer la QDV. Le CEEP conclut que le durvalumab procure un bénéfice clinique net comparativement aux soins usuels (l'observation) dans le traitement du CPNPC de stade III après une chimioradiothérapie simultanée à visée curative avec sels de platine, pendant une période maximale de 12 mois, d'après l'allongement statistiquement significatif et d'importance clinique de la SSP et de la SG, le profil de toxicité maîtrisable et l'absence de détérioration de la QDV.

Le CEEP examine les observations transmises par deux groupes de défense des intérêts des patients. Les patients souhaitent un traitement efficace qui freine la progression de la maladie, allonge la survie et améliore la QDV. De plus, ils préféreraient recevoir le traitement à la maison plutôt que d'avoir à se déplacer à un centre de traitement. Cependant, en ce qui concerne le durvalumab, qui s'administre par perfusion intraveineuse, les patients auront à se rendre à un centre de traitement. Comme il n'y a pas d'options de traitement à visée curative offertes après la chimioradiothérapie simultanée, il y a un grand besoin à combler en matière de traitement du CPNPC de stade III qui freinera la progression de la maladie et prolongera la survie. Les effets toxiques des traitements actuels sont difficiles à tolérer. Par ailleurs, la maladie d'un proche a des répercussions sur les aidants, que ce soit sur le plan du travail, des finances, des relations ou des activités courantes, sans compter qu'elle est la source d'une immense tension psychologique. Tout bien pesé, le Comité estime que le durvalumab s'aligne sur les valeurs des patients en ce qu'il constitue une option de traitement efficace qui freine la progression de la maladie et prolonge la survie, que ses effets toxiques sont maîtrisables et qu'il n'entraîne pas de détérioration de la QDV.

Le CEEP se penche sur la question du rapport coût/efficacité du durvalumab comparativement aux soins usuels (l'observation) selon l'évaluation économique présentée par le demandeur et la propre analyse du groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA. Le facteur qui a la plus grande incidence sur l'effet différentiel est la durée du bénéfice thérapeutique du durvalumab. Le fait est que la durée du bénéfice thérapeutique du durvalumab est inconnue en raison de la brièveté du suivi dans l'essai clinique. Les données de l'essai clinique couvrent trois ans et les données sur la SG sont toujours incomplètes; le modèle économique soumis postule que le bénéfice thérapeutique dure 10 ans, le demandeur convenant que le bénéfice thérapeutique ne dure pas indéfiniment. Pour le GOC, penser que le bénéfice thérapeutique du durvalumab court pendant 10 ans est trop optimiste. Le CEEP entérine le choix du GOE qui détermine que l'effet thérapeutique relatif du durvalumab et de l'observation sur la SG est le même au terme de trois ans, période qui correspond à la durée de l'essai clinique. Le Comité conclut que l'ampleur du bénéfice à long terme du durvalumab est inconnue et que l'hypothèse d'un bénéfice thérapeutique qui persiste pendant 10 ans est sans doute une surestimation du bénéfice que procurerait le durvalumab à long terme. De plus, l'analyse économique soumise ne tient pas compte des coûts d'administration du durvalumab, alors que l'administration du médicament entraînera des coûts et que les soins usuels n'en entraînent pas étant donné qu'il n'y a pas de médicament à administrer. Somme toute, le CEEP accepte la meilleure estimation du GOE pour ce qui est du rapport coût/efficacité différentiel (RCED) et conclut que le durvalumab, au prix indiqué, n'est pas rentable comparativement aux soins usuels.

Au réexamen de la recommandation initiale, le CEEP discute de la rétroaction du demandeur qui est en désaccord avec l'hypothèse du GOE voulant que l'effet du traitement s'estompe après trois ans. Le demandeur est d'avis que cette hypothèse entraîne la sous-estimation du bénéfice du durvalumab.

Dans son rapport d'orientation économique final, le GOE, en réaction à ce commentaire, précise les motifs du maintien de cette hypothèse de l'effet du traitement sur la SG qui s'estompe après trois ans dans ses analyses. Le Comité juge qu'au vu de l'incertitude quant aux données sur la SG à long terme et de la brièveté du suivi de l'essai, un effet thérapeutique qui s'estompe après une période correspondant à la durée de l'essai clinique constitue une hypothèse raisonnable pour contrebalancer l'incertitude au sujet de l'effet thérapeutique différentiel à long terme du durvalumab. Le Comité ajoute que le fait d'établir que l'effet s'estompe ne vient pas dire que le durvalumab n'exerce aucun effet.

Le CEEP discute de la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement du durvalumab. L'estimation de l'impact budgétaire par le demandeur est très basse : 12 % de part de marché la première année. Cette part de marché est sous-estimée, elle serait en fait beaucoup plus grande d'après l'opinion des experts du GOC quant au nombre de patients admissibles. Le Comité est préoccupé par la question de l'abordabilité du durvalumab et de la capacité des provinces à mettre en œuvre le remboursement du durvalumab. Augmenter la part de marché qui reviendra au durvalumab et le nombre de patients qui recevront une chimioradiothérapie simultanée a pour effet de hausser l'impact budgétaire. Cependant, comme le traitement par le durvalumab est possiblement curatif, son grand impact budgétaire pourra être suivi d'une baisse des coûts de traitement en aval.

Le Groupe consultatif provincial (GCP) souhaite savoir quel est le traitement approprié si la maladie progresse après le traitement par le durvalumab. Les médicaments remboursés actuellement dans le traitement de la maladie métastatique sont les inhibiteurs PD1 (nivolumab, pembrolizumab), la chimiothérapie et des thérapies orales ciblées. D'après l'opinion des experts

du GOC, à laquelle adhère le CEEP, le choix du traitement après le durvalumab sera fonction des caractéristiques de la tumeur (PD-L1, biomarqueurs), du patient (état fonctionnel, tolérance à la chimiothérapie et tolérance à d'autres traitements) et de l'évolution de la maladie (moment et intensité de la récurrence). À l'heure actuelle, les données probantes, insuffisantes, ne permettent pas de soutenir la reprise du traitement par le durvalumab lorsque la maladie progresse. Il n'y a pas de données probantes issues d'essais cliniques qui éclaireraient la question de l'ordre optimal du durvalumab et des traitements subséquents si la maladie progresse; donc, la séquence des traitements est inconnue.

Le GCP aimerait également obtenir des précisions quant au délai d'instauration du traitement par le durvalumab une fois la chimioradiothérapie simultanée terminée. Le traitement par le durvalumab devrait commencer dans les six semaines de la fin de la chimioradiothérapie simultanée conformément à l'essai clinique PACIFIC. Il se peut toutefois que des effets toxiques de la chimioradiothérapie simultanée persistent chez des patients, qui ne pourraient alors commencer le traitement dans ce délai. La décision de commencer le traitement passé cette période de six semaines depuis la fin de la chimioradiothérapie simultanée peut se prendre au cas par cas, sachant que l'incidence de cette décision sur l'efficacité du traitement est indéterminée.

LES PREUVES EN BREF

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

- une revue systématique du PPEA;
- des volets du rapport d'orientation clinique précisant le contexte clinique;
- une évaluation du modèle économique et de l'analyse d'impact budgétaire du fabricant;
- les conseils des groupes d'orientation clinique et économique du PPEA;
- les observations de deux groupes de défense des intérêts des patients, Cancer pulmonaire Canada (CPC) et BREATHE Ontario Lung Association (OLA);
- les commentaires de cliniciens inscrits;
- les commentaires du Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA.

Des commentaires sur la recommandation initiale du CEEP transmis par :

- un groupe de cliniciens inscrits, le comité consultatif sur la pharmacothérapie respiratoire d'Action Cancer Ontario;
- le GCP;
- le demandeur, AstraZeneca Canada.

Dans sa recommandation initiale, le CEEP préconise le remboursement du durvalumab (Imfinzi) dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé et inopérable après une chimioradiothérapie simultanée à visée curative avec sel de platine, pendant 12 mois au maximum.

D'après la rétroaction à propos de cette recommandation initiale, les cliniciens inscrits et le GCP y sont favorables, alors que le demandeur l'appuie en partie.

Bénéfice clinique global

Portée de la revue systématique du PPEA

La revue systématique a pour but d'évaluer l'innocuité et l'efficacité du durvalumab (Imfinzi) dans le traitement du CPNPC de stade III localement avancé et inopérable après une chimioradiothérapie simultanée à visée curative avec sel de platine, pendant 12 mois au maximum.

Étude retenue : un essai clinique comparatif randomisé de phase III

La revue systématique du PPEA porte sur un essai clinique de phase III international, à répartition aléatoire, à double insu et comparatif avec placebo qui évalue l'innocuité et l'efficacité du durvalumab à la dose de 10 mg/kg en perfusion intraveineuse (n = 476) comparativement au placebo (n = 237) dans le traitement du CPNPC de stade III chez des patients dont la maladie n'a pas progressé après au moins deux cycles de chimiothérapie renfermant un sel de platine avec radiothérapie concomitante. Les patients sont répartis de manière aléatoire selon un rapport de 2:1 dans les groupes du durvalumab et d'un placebo apparié, administrés par la voie intraveineuse toutes les deux semaines pendant 12 mois au maximum. La répartition aléatoire est stratifiée en fonction de l'âge (< 65 ans ou ≥ 65 ans), du sexe et du tabagisme (fumeur, ancien fumeur ou jamais fumé). L'administration du médicament à l'étude commence de 1 à 42 jours après la chimioradiothérapie simultanée. Le traitement se poursuit jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable pendant 12 mois au maximum. La reprise du traitement est autorisée si, au terme

des 12 mois de traitement, la maladie est maîtrisée, mais qu'elle progresse durant le suivi. L'étude est en cours et devrait se terminer le 9 juillet 2019.

Population étudiée : patients atteints d'un CPNPC de stade III localement avancé et inopérable dont la maladie n'a pas progressé après au moins deux cycles de chimiothérapie à visée curative avec sel de platine

Les principaux critères d'admissibilité sont un CPNPC de stade III localement avancé et inopérable, traité par au moins deux cycles de chimiothérapie avec sel de platine et radiothérapie concomitante, terminés dans les 42 jours de la répartition aléatoire. La maladie n'a pas progressé après la chimioradiothérapie simultanée définitive avec sel de platine. De plus, les patients doivent avoir un indice fonctionnel de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de 0 ou de 1 et un bon fonctionnement organique et médullaire.

L'âge médian des patients est de 64 ans (fourchette de 23 à 90 ans). Pour la majorité, les patients sont des hommes (70 %), ont un indice fonctionnel OMS de 0 ou de 1 (99,6 %), sont de race blanche (69,3 %) et sont d'anciens fumeurs (74,6 %). Le statut mutationnel du récepteur du facteur de croissance épidermique (R-EGF) est négatif chez la majorité (67,6 %) et est inconnu chez 26,4 % des patients. En outre, le degré d'expression de PD-L1 est < 25 % chez 41 % des patients et inconnu chez 36,7 % des patients.

Quelques patients (3,8 %) ont repris le traitement par le durvalumab une fois que la maladie a progressé au suivi, après les 12 mois de traitement initiaux.

Dans l'ensemble, 50,6 % des patients du groupe du durvalumab et 64,6 % des patients du groupe du placebo ont cessé le traitement. De ces patients, 41 % de ceux traités par le durvalumab et 54 % de ceux ayant reçu un placebo ont commencé un traitement subséquent. Les traitements les plus fréquents après la cessation sont la chimiothérapie (26,9 % dans le groupe du durvalumab et 30 % dans le groupe du placebo), la radiothérapie (17,2 % dans le groupe du durvalumab et 23,6 % dans le groupe du placebo), une immunothérapie (8 % dans le groupe du durvalumab et 22,4 % dans le groupe du placebo), une thérapie ciblée (9,9 % dans le groupe du durvalumab et 13,1 % dans le groupe du placebo) et d'autres traitements (0,2 % dans le groupe du durvalumab et 0,4 % dans le groupe du placebo).

Principaux résultats quant à l'efficacité : prolongation statistiquement significative de la SSP et de la SG

Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité examinés par le CEEP sont les deux principaux critères d'évaluation de l'essai clinique, à savoir la SSP et la SG. La durée médiane du suivi selon les données collectées jusqu'au 13 février 2017 est de 14,5 mois (fourchette de 0,2 à 29,9 mois). À l'analyse actualisée selon les données collectées jusqu'au 22 mars 2018, la durée médiane du suivi est de 25,2 mois (fourchette de 0,2 à 43,1 mois).

À l'analyse intermédiaire (données collectées jusqu'au 13 février 2017), la SSP médiane est de 16,8 mois (Intervalle de confiance [IC] à 95 % de 13,0 à 18,1) dans le groupe du durvalumab et de 5,6 mois (IC à 95 % de 4,6 à 7,8) dans le groupe du placebo. Le rapport des risques instantanés (RRI) stratifié de progression de la maladie ou de décès est de 0,52 (IC à 95 % de 0,42 à 0,65; $P < 0,001$). Cette analyse est considérée comme étant l'analyse définitive de la SSP puisque l'écart est statistiquement significatif. Les résultats d'une analyse des données collectées jusqu'à une date ultérieure correspondent à ceux de l'analyse antérieure. La SSP médiane mise à jour est de 17,2 mois (IC à 95 % de 13,1 à 23,9) dans le groupe du durvalumab et de 5,6 mois (IC à 95 % de 4,6 à 7,7) dans le groupe du placebo. Le RRI stratifié est de 0,51 (IC à 95 % de 0,41 à 0,63), la valeur P n'est pas mentionnée. Les analyses par sous-groupes illustrent un effet thérapeutique similaire du durvalumab comparativement au placebo.

La première analyse intermédiaire de la SG (données collectées jusqu'au 22 mars 2018) démontre que le durvalumab procure un bénéfice de SG statistiquement significatif comparativement au placebo : réduction de 32 % du risque de décès. Le RRI stratifié est de 0,68 (IC à 99,73 % de 0,47 à 0,997; $P = 0,0025$). La SG médiane était encore indéterminée dans le groupe du durvalumab et de 28,7 mois (IC à 95 % de 22,9 mois à indéterminé) dans le groupe du placebo. Cette analyse est considérée comme étant l'analyse définitive de la SG puisque l'écart est statistiquement significatif. Les taux de SG en 24 mois sont de 66,3 % (IC à 95 % de 61,7 à 70,4) dans le groupe du durvalumab et de 55,6 % (IC à 95 % de 48,9 à 61,8) dans le groupe du placebo, $P = 0,005$. Les analyses par sous-groupes illustrent un effet thérapeutique similaire du durvalumab comparativement au placebo. Même si l'analyse est considérée comme étant l'analyse définitive, les patients seront suivis encore pour connaître la survie à long terme.

Les résultats des analyses en fonction des critères d'évaluation secondaires que sont le taux de réponse objective, la durée de la réponse, le temps écoulé de la répartition aléatoire à la deuxième progression ou au décès, le délai de mortalité ou de formation de métastases et le délai de premier et de deuxième traitement subséquent ou de décès sont favorables au durvalumab dans la comparaison avec le placebo.

Résultats rapportés par les patients : pas de différence notable de qualité de vie entre les groupes du durvalumab et du placebo

La QDV est un critère d'évaluation secondaire; elle est mesurée à l'aide du questionnaire QLQ-C30 de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) qui évalue le délai d'aggravation des symptômes, comme la fatigue et la douleur, et le délai de détérioration de la QDV/capacité fonctionnelle (fonctionnement physique, fonctionnement dans l'exercice des rôles, fonctionnement émotif, état de santé général/QDV), et le module du cancer du poumon (LC13) de l'EORTC qui porte sur le délai d'aggravation des symptômes (dyspnée, toux, hémoptysie, douleur thoracique). Sur le plan de la qualité de vie liée à la santé (QVLS), l'on observe un haut degré de conformité (> 80 %) dans les deux groupes jusqu'à la semaine 48. Selon les résultats aux sous-échelles, il n'y a pas de différence importante entre le durvalumab et le placebo quant à l'aggravation des symptômes, au fonctionnement et à la QDV globale, même si le traitement est plus long dans le groupe du durvalumab.

Innocuité : profil de toxicité maîtrisable, plus grande fréquence de pneumonite dans le groupe du durvalumab

À l'échéance de la collecte des données du 22 mars 2018, 183 patients (38,4 %) du groupe du durvalumab et 116 patients (48,9 %) du groupe du placebo sont décédés. Pour la majorité, les décès sont reliés au CPNPC seulement (respectivement 147/183 [80,3 %] et 86/116 [74,1 %]). Les décès des suites d'un EI ou des suites du CPNPC et d'un EI sont au nombre de 21 (4,4 %) dans le groupe du durvalumab et de 17 (7,2 %) dans le groupe du placebo. Selon les données collectées jusqu'au 13 février 2017, les EI graves les plus fréquents sont la pneumonie (5,7 % dans le groupe du durvalumab et 5,1 % dans le groupe du placebo), la pneumonite (3,4 % dans le groupe du durvalumab et 3,0 % dans le groupe du placebo) et le poumon radique (3,6 % dans le groupe du durvalumab et 1,3 % dans le groupe du placebo).

La majorité des patients de l'essai clinique subissent un EI (96,8 % des patients du groupe du durvalumab et 94,9 % des patients du groupe du placebo). Pour ce qui est des EI de grade 3 ou 4 toutes causes confondues, 30,5 % des patients du groupe du durvalumab et 26,1 % des patients du groupe du placebo en subissent. De plus, 66,7 % des patients du groupe du durvalumab et 49,1 % des patients du groupe du placebo rapportent au moins un EI d'intérêt particulier, à savoir des EI de nature immune. Enfin, 60 patients (12,6 %) du groupe du durvalumab et 18 patients (7,7 %) du groupe du placebo ont fait une pneumonite.

Besoin et fardeau de la maladie : besoin à combler dans le traitement du CPNPC de stade III qui récidivera probablement après la chimioradiothérapie simultanée

Chaque année au Canada, l'on dénombre environ 28 000 nouveaux cas de cancer du poumon et 21 000 décès des suites de ce cancer; 85 % des cas de cancer sont des cancers du poumon non à petites cellules (CPNPC). Le CPNPC de stade III compte pour environ 20 % des cas de CPNPC, et 50 % de ces cas sont des candidats au traitement. La chimiothérapie cytotoxique en même temps que la radiothérapie (chimioradiothérapie simultanée) représente depuis plus de 20 ans le traitement de référence du patient en bon état fonctionnel atteint d'un cancer de stade III inopérable. Mais, la maladie évoluera chez la plupart des patients dont la survie sans progression (SSP) médiane est d'environ huit mois; 15 % des patients seulement survivront pendant cinq ans. Il n'y a pas eu d'avancées importantes dans le traitement de ces patients. Aucun traitement actif n'est offert après la chimioradiothérapie simultanée à visée curative avec sels de platine; l'observation est la stratégie de référence actuelle. Par conséquent, le CEEP conclut à l'existence d'un grand besoin à combler pour ce qui est de traitements efficaces qui freineront la progression de la maladie et prolongeront la survie dans cette population de patients.

Commentaires de cliniciens inscrits : grand besoin de traitements à combler; l'observation constitue la norme de soins à l'heure actuelle

Les cliniciens font valoir le grand besoin à combler en matière de traitements, la norme de soins actuelle après la chimioradiothérapie simultanée à visée curative étant l'observation. Le durvalumab représenterait une nouvelle option de traitement du CPNPC de stade III localement avancé et inopérable après la chimioradiothérapie à visée curative avec sel de platine, pendant 12 mois au maximum. Ils soulignent également le profil de toxicité favorable du durvalumab. Ils conviennent du caractère applicable en pratique clinique des critères d'admissibilité au traitement déterminés dans l'essai clinique PACIFIC.

Valeurs et attentes des patients

Valeurs des patients atteints d'un CPNPC de stade III : une maladie lourde de conséquences

Deux groupes de défense des patients, CPC et OLA, ont transmis des commentaires. Les symptômes du CPNPC de stade III mentionnés par les patients sont la fatigue, la douleur, l'essoufflement, la toux avec crachat sanglant, la faiblesse, l'anxiété et la dépression. La maladie a des répercussions sur la capacité à travailler, à voyager, à socialiser et à participer à des activités de loisir et à des activités physiques, tous des volets de la vie quotidienne. Les patients souhaiteraient réduire le nombre de rendez-vous médicaux et alléger le fardeau financier de la maladie. Le CPNPC de stade III a des répercussions également sur les aidants; prendre soin d'un proche atteint de la maladie a une incidence défavorable sur leur travail, leurs finances, leurs relations et leurs activités courantes.

Attentes des patients au sujet du traitement : atténuer les symptômes, freiner la progression, prolonger la survie et améliorer la qualité de vie

Les patients font remarquer qu'à l'heure actuelle, aucun traitement à visée curative n'est offert après la chimioradiothérapie simultanée. Ils attendent du durvalumab qu'il atténue les symptômes, maîtrise la maladie, prolonge la survie et améliore la qualité de vie. Certains ont été traités par le durvalumab; ils affirment que les effets secondaires du médicament sont maîtrisables et que le médicament leur a procuré un sentiment de bien-être, une capacité fonctionnelle et une autonomie accrues.

Les patients ajoutent qu'ils souhaiteraient une option de traitement à recevoir à la maison plutôt que d'avoir à se rendre à un centre de traitement. Pour ce qui est du durvalumab qui s'administre par perfusion, les patients devront se rendre à un centre de traitement pour le recevoir.

ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

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

Le groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA a évalué une analyse cout/efficacité et une analyse cout/utilité comparant le durvalumab au placebo (observation).

Fondement du modèle économique : intrants cliniques et intrants économiques

Les couts pris en compte dans l'analyse sont les couts d'acquisition du médicament et des traitements subséquents. Les couts d'administration des médicaments ne sont pas pris en considération par le modèle soumis. Les principales estimations de l'effet clinique prises en compte dans l'analyse sont la SG, la SSP et les valeurs d'utilité et de désutilité.

Couts liés au médicament : cout du médicament élevé

Le durvalumab coûte 7,82 \$ le mg, 3 911,11 \$ les 500 mg ou 938,67 \$ les 120 mg. À la dose de 10 mg/kg chez le patient de 71 kg comme dans l'essai clinique PACIFIC, le cout du durvalumab s'élève à 5 890 \$ toutes les deux semaines s'il n'y a pas de partage du contenu du flacon.

Il n'y a pas de cout pour l'observation standard.

Estimation de l'effet clinique : incertitude quant au bénéfice à long terme du durvalumab

Les estimations de l'efficacité clinique sont tirées de l'essai clinique PACIFIC. La SG médiane n'est pas atteinte dans le groupe du durvalumab. Le modèle s'en tient donc à l'extrapolation des données sur la SG collectées pendant un suivi médian de 25,2 mois dans l'essai clinique PACIFIC à l'horizon temporel de 15 ans modélisé dans l'évaluation économique. Le GOE est d'avis que l'extrapolation de données de SG incomplètes est source d'incertitude quant au bénéfice à long terme du durvalumab. La durée du bénéfice thérapeutique du médicament est inconnue. Dans l'analyse de référence, le modèle économique postule que ce bénéfice dure 10 ans et qu'ensuite il n'y a pas de différence d'effet thérapeutique entre le durvalumab et l'observation standard. Pour le GOE et le GOC, penser que le bénéfice thérapeutique du durvalumab court pendant 10 ans est trop optimiste. Au vu de la brièveté du suivi pour estimer la SG et de l'incertitude qui en découle quant au bénéfice à long terme du durvalumab, le GOE détermine que l'effet thérapeutique s'estompe à la fin de la période de trois ans de l'essai clinique; donc, dans ses analyses, l'effet thérapeutique persiste pendant trois ans. Le RRI est fixé à 1 pour la courbe de SG, c'est-à-dire que l'effet thérapeutique relatif du durvalumab et de l'observation sur la SG est le même après trois ans.

Dans sa rétroaction au sujet de la recommandation initiale du CEEP, le demandeur est en désaccord avec l'hypothèse du GOE voulant que l'effet du traitement s'estompe au terme de trois ans. Il est d'avis que cette hypothèse entraîne la sous-estimation du bénéfice du durvalumab. Comme réponse au demandeur, le GOE maintient son choix en soulignant qu'aucune donnée démontrant que le bénéfice du durvalumab persiste au-delà de la période d'environ trois ans qui correspond à la durée de l'essai clinique n'a été présentée au cours de l'évaluation. Les données offertes illustrent un risque moindre de progression avec le durvalumab même si le traitement cesse après un an; cependant, aucune donnée probante démontrant qu'une plus longue survie sans progression se traduit par un allongement de la survie globale n'a été transmise. Le GOE rappelle que son analyse s'appuie sur l'hypothèse voulant qu'il n'y ait pas d'effet thérapeutique différentiel du durvalumab après trois ans. Le fait d'établir que l'effet s'estompe après un certain temps, quel qu'il soit, ne vient pas dire que le durvalumab n'exerce aucun effet. Au vu de l'incertitude au sujet des données sur la SG provenant de l'essai clinique PACIFIC (suivi à court terme) et de la méthode choisie par l'ACMTS dans d'autres évaluations pour prendre en compte l'incertitude au sujet de l'effet thérapeutique différentiel à long terme, le GOE juge qu'un effet thérapeutique qui s'estompe après une période correspondant à la durée de l'essai clinique constitue une hypothèse raisonnable.

De plus, l'analyse de référence soumise par le demandeur repose sur l'hypothèse voulant que les coûts liés à l'administration du médicament soient compris dans les visites à la clinique de traitement du cancer; toutefois, il n'y a pas de définition exacte de ces coûts en clinique de traitement du cancer. De l'avis du GOE et du GOC, cela ne correspond pas fidèlement à l'utilisation réelle de ressources. Ils estiment raisonnable de postuler qu'il y aura des coûts d'administration additionnels pour le durvalumab étant donné que ce traitement viendra s'ajouter aux soins usuels (pas de traitement comme tel) et non pas se substituer à eux. Le GOE a fixé à 196,30 \$ le coût de la perfusion d'une heure, conformément à une source de référence canadienne, ce coût englobant la préparation, le temps au fauteuil, les honoraires du pharmacien et de l'infirmière en oncologie ainsi que les frais généraux.

Dans sa rétroaction au sujet du coût de l'administration, le demandeur souligne que la définition de « clinique de traitement du cancer » n'est pas standard et que le coût d'administration, y compris le temps au fauteuil, la perfusion et les fournitures, est compris dans le coût de la « clinique de traitement du cancer ». Le GOE note que la définition de clinique de traitement du cancer n'est pas standard, mais comme le durvalumab est un traitement additionnel, il inclut un coût standard d'administration du médicament, en plus des soins supplémentaires qui seront offerts au patient pendant le traitement par le durvalumab, comparativement au groupe en observation standard qui ne recevra pas de traitement. La prise en compte de ces coûts d'administration entraîne une hausse de 2 875 \$ du RCED, illustrant que les coûts d'administration accrus ne sont pas un inducteur de coûts dans le modèle.

Estimation du rapport cout/efficacité : pas rentable au prix indiqué

Le RCED estimé par le GOE (162 670 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité) est supérieur à celui estimé par le demandeur (114 065 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité). L'estimation du GOE est fondée sur l'atténuation de l'effet du traitement à compter de la fin de la période correspondant à la durée de l'essai, à savoir trois ans, et l'ajout des coûts d'administration du durvalumab. L'ampleur du bénéfice à long terme du durvalumab est inconnue en raison de l'absence de données sur la survie à long terme dans l'essai clinique PACIFIC. En outre, la séquence des traitements une fois que la maladie progresse est incertaine et la réelle incidence sur le RCED est inconnue.

FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : utilisation de traitement de la maladie métastatique après le durvalumab incertaine; impact budgétaire considérablement sous-estimé dans l'analyse soumise

Selon le Groupe consultatif provincial (GCP), les facteurs qui pourraient avoir une incidence sur la mise en œuvre du remboursement du durvalumab sont le gaspillage de médicament, les ressources additionnelles et le temps au fauteuil nécessaires pour préparer le médicament et l'administrer, et les ressources additionnelles nécessaires pour surveiller et prendre en charge les EI et les réactions à la perfusion.

Le GCP demande des précisions au sujet des traitements de la maladie qui progresse pendant le traitement par le durvalumab, de la durée du traitement par le durvalumab et des critères d'admissibilité au traitement par le durvalumab, notamment savoir si les patients qui reçoivent successivement la chimiothérapie et la radiothérapie et ceux qui ne reçoivent pas de chimioradiothérapie y seraient admissibles. Il souhaite également savoir quel est le traitement approprié si la maladie progresse après le traitement par le durvalumab. Les médicaments remboursés actuellement dans le traitement de la maladie métastatique sont les inhibiteurs PD1 (nivolumab, pembrolizumab), la chimiothérapie et des thérapies orales ciblées. D'après le GOC, le choix du traitement après le durvalumab sera fonction des caractéristiques de la tumeur (PD-L1, statut R-EGF), du patient (état fonctionnel, tolérance à la chimiothérapie et tolérance à d'autres traitements) et de l'évolution de la maladie (moment et intensité de la récurrence).

L'impact budgétaire selon l'analyse présentée est sous-estimé et l'impact réel sera substantiel. Les facteurs qui accroissent l'impact budgétaire sont la part de marché et la proportion de patients atteints d'un CPNPC de stade III qui recevront une chimioradiothérapie. Les facteurs qui diminuent l'impact budgétaire sont l'arrêt du traitement avant son terme de 12 mois si la maladie progresse et les traitements subséquents. Enfin, il pourrait y avoir une économie de coûts en aval puisque le traitement par le durvalumab est possiblement curatif.

Au sujet de la recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA

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

D ^{re} Maureen Trudeau, oncologue (présidente)	D ^{re} Leela John, pharmacienne
D ^{re} Catherine Moltzan, oncologue (vice-présidente)	D ^r Anil Abraham Joy, oncologue
Daryl Bell, patient substitut	D ^{re} Christine Kennedy, médecin de famille
D ^r Kelvin Chan, oncologue	D ^r Christian Kollmannsberger, oncologue
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	Cameron Lane, patient
D ^r Matthew Cheung, oncologue	D ^r Christopher Longo, économiste de la santé
D ^r Winson Cheung, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D ^r Henry Conter, oncologue	D ^{re} Marianne Taylor, oncologue
D ^r Avram Denburg, oncologue pédiatre	D ^{re} W. Dominika Wranik, économiste de la santé

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

- Le D^r Anil Abraham Joy qui a été exclu du vote en raison d'un conflit d'intérêts.
- Daryl Bell qui n'a pas voté en raison de sa fonction de patient substitut.

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

- La D^{re} Christine Kennedy qui n'était pas présente à la réunion.
- Le D^r Anil Abraham Joy qui a été exclu du vote en raison d'un conflit d'intérêts.
- Daryl Bell qui n'a pas voté en raison de sa fonction de patient substitut.

Conflits d'intérêts

Tous les membres du Comité d'experts en examen du PPEA sont tenus de se conformer aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts dans le cadre du PPEA; la déclaration de conflits d'intérêts de chaque membre paraît à la page du site Web de l'ACMTS et les membres du CEEP doivent l'actualiser le cas échéant et divulguer les conflits d'intérêts au fur et à mesure. En ce qui concerne l'examen du durvalumab (Imfinzi) dans le traitement du CPNPC, deux membres sont en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu et, conformément aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts, l'un d'eux a été exclu du vote. Pour ce qui est de la recommandation finale, deux membres sont en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu et, conformément aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts, l'un d'eux a été exclu du vote.

Sources d'information consultées

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

Consultation d'information du domaine public

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

Usage de la présente recommandation

La présente recommandation du CEEP ne saurait tenir lieu d'avis ou de conseils professionnels. Elle se veut utile aux dirigeants et aux décideurs du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. La recommandation, à laquelle des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusée à titre d'information et d'éducation exclusivement et elle ne saurait remplacer le discernement ou le jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions ni l'avis ou l'opinion en bonne et due forme d'un médecin.

Avis de non-responsabilité

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

ANNEXE 1 : RÉPONSES DU CEEP AUX QUESTIONS DU GCP SUR LA MISE EN ŒUVRE

Question du GCP	Recommandation du CEEP
<ul style="list-style-type: none"> Le GCP souhaite obtenir des précisions sur l'admissibilité au traitement par le durvalumab selon : <ul style="list-style-type: none"> le stade de la maladie; que le patient au stade III de la maladie ne reçoit pas de chimioradiothérapie; que le patient dont la maladie est opérable reçoit une chimioradiothérapie néoadjuvante ou adjuvante; que le patient reçoit seulement une radiothérapie thoracique ou une radiothérapie et une chimiothérapie successivement (pas de manière concomitante). Le durvalumab est-il indiqué après la chimioradiothérapie simultanée ou après la radiothérapie et la chimiothérapie administrée successivement? 	<ul style="list-style-type: none"> Reprenant les conclusions du GOC au sujet de la possibilité d'étendre le traitement par le durvalumab à des sous-groupes de patients qui n'ont pas été inclus à l'essai clinique PACIFIC, le CEEP convient que les patients dont l'état fonctionnel est bon, mais chez qui des effets toxiques de la chimioradiothérapie simultanée persistent devraient être admissibles au traitement par le durvalumab. Toutefois, les données probantes actuelles ne permettent pas de soutenir l'utilisation du durvalumab dans d'autres situations qu'après une chimioradiothérapie simultanée à visée curative. Il ajoute que des études en cours évaluent le durvalumab dans d'autres situations cliniques et qu'elles pourraient constituer le fondement d'une demande d'évaluation future adressée au PPEA.
<ul style="list-style-type: none"> Quelle est la durée du traitement? Doit-il être cessé au terme de 12 mois ou y a-t-il des cas où il peut se poursuivre au-delà de cette période ou des cas où il peut être repris si la maladie progresse après la fin du traitement? Ce sont des options décrites dans l'essai clinique. 	<ul style="list-style-type: none"> Le traitement par le durvalumab a été repris chez un petit nombre de patients chez qui, après 12 mois de traitement, la maladie est stable ou qui ont manifesté une réponse partielle ou complète, et dont la maladie progresse par la suite. Le Comité estime qu'à l'heure actuelle, les données probantes, insuffisantes, ne permettent pas de soutenir la reprise du traitement par le durvalumab lorsque la maladie progresse. Il ajoute que l'indication autorisée par Santé Canada ne couvre pas la reprise du traitement par le durvalumab. Le traitement par le durvalumab devrait se poursuivre jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable ou la progression de la maladie pendant un maximum de 12 mois.
<ul style="list-style-type: none"> Qu'en est-il de la nécessité de commencer le traitement dans les 6 semaines (42 jours) de la fin de la chimioradiothérapie simultanée conformément à l'étude PACIFIC? 	<ul style="list-style-type: none"> Le traitement par le durvalumab devrait commencer dans les six semaines de la fin de la chimioradiothérapie simultanée conformément à l'essai clinique PACIFIC. Il se peut toutefois que des effets toxiques de la chimioradiothérapie simultanée perdurent de sorte que des patients ne pourraient pas commencer le traitement dans ce délai. La décision de commencer le traitement passé cette période de six semaines depuis la fin de la chimioradiothérapie peut se prendre au cas par cas, sachant que l'efficacité du traitement commencé plus tard que prévu est indéterminée.

Question du GCP	Recommandation du CEEP
<ul style="list-style-type: none"> Quels sont les traitements après le durvalumab lorsque la maladie devient métastatique? Les médicaments remboursés actuellement dans le traitement de la maladie métastatique sont les inhibiteurs PD1 (nivolumab, pembrolizumab), la chimiothérapie et des thérapies orales ciblées. Le GCP est à la recherche d'information sur d'autres inhibiteurs PD1 ou inhibiteurs PD-L1 dans le traitement de la maladie qui a évolué au stade métastatique après le traitement par le durvalumab. 	<ul style="list-style-type: none"> D'après l'opinion des experts du GOC, le choix du traitement après le durvalumab sera fonction des caractéristiques de la tumeur (PD-L1, statut R-EGF), du patient (état fonctionnel, tolérance à la chimiothérapie et tolérance à d'autres traitements) et de l'évolution de la maladie (moment et intensité de la récurrence). Pour la maladie qui récidive un certain temps après le traitement de 12 mois par le durvalumab, le choix se portera probablement sur l'option de première intention dans le traitement de la maladie métastatique. Pour la maladie qui récidive pendant le traitement par le durvalumab, le choix sera fonction du traitement systémique antérieur, mais exclura l'immunothérapie. Pour la maladie qui récidive peu après le traitement par le durvalumab, le traitement et les modes de traitement optimaux sont inconnus.
<ul style="list-style-type: none"> L'analyse de PD-L1 est effectuée dans l'essai clinique, mais celui-ci conclut que le durvalumab procure un bénéfice, quelle que soit l'expression de PD-L1. 	<ul style="list-style-type: none"> L'analyse de PD-L1 n'est pas un préalable au traitement par le durvalumab.

CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS; GCP = Groupe consultatif provincial.