



Modèle d'intervention clinique (MIC) PGTM

DURVALUMAB (IMFINZI^{MD}) – Quelle stratégie posologique devrait-on privilégier : Dose en fonction du poids, dose fixe ou dose en fonction du poids avec une dose maximale?

Contexte : Le durvalumab est un anticorps monoclonal sélectif qui se lie au récepteur PD-L1 et bloque son interaction avec les ligands PD-1, contrecarrant l'inhibition de la réponse immunitaire antitumorale.

Le durvalumab est actuellement approuvé au Canada pour le traitement des cancers suivants : le carcinome urothélial (CU) localement avancé ou métastatique, dont la maladie a progressé durant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine ou qu'elle a progressé au cours des 12 mois suivant une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante à base de sels de platine; le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) de stade III localement avancé et inopérable, dont la maladie n'a pas progressé après un traitement de chimioradiothérapie à base de sels de platine; pour le traitement de première intention du cancer du poumon à petites cellules (CPPC) de stade étendu, en association avec l'étoposide et le carboplatine ou le cisplatine.

Le schéma posologique approuvé pour le durvalumab a évolué. À une dose en fonction du poids s'est ajoutée l'option d'une dose fixe, et l'intervalle posologique a aussi changé. En effet, au moment de la première autorisation de mise en marché, le durvalumab était donné à raison de 10 mg/kg toutes les deux semaines pour le CPNPC et le CU. Par la suite, le durvalumab a été approuvé pour le CPPC à raison de 1 500 mg toutes les quatre semaines et de 20 mg/kg toutes les quatre semaines pour les patients dont le poids est inférieur à 30 kg.

Pour un patient de poids moyen (70 kg), l'utilisation de ce médicament, à un prix moyen estimé de 5 695 \$ (10 mg/kg) par dose toutes les deux semaines, représente à lui seul un fardeau économique se chiffrant en millions de dollars pesant sur les budgets des établissements de santé du Québec. L'évaluation initiale de l'INESSS pour le traitement de 1 280 patients atteints du CPNPC avançait la somme de 122 millions de dollars dans les trois premières années après son inscription à la Liste des médicaments - Établissements pour cette indication seulement.

Le PGTM fait le point sur les stratégies posologiques approuvées et celles proposées par divers organismes règlementaires. La qualité de la preuve portant sur l'efficacité et l'innocuité et les aspects coûts et commodité pour les centres hospitaliers ont été pris en compte. Aux fins de cette évaluation, le PGTM s'est penché sur le CPNPC après un traitement de chimioradiothérapie, puisqu'il s'agit de la première indication approuvée au Québec et la seule actuellement en vigueur pour le durvalumab, avec la possibilité d'extrapoler aux autres indications si jugé approprié.

Avis scientifique du PGTM

Le PGTM constate qu'il n'existe aucune étude clinique ayant comparé les stratégies de dosage du durvalumab entre elles et qu'il n'existe aucune étude publiée visant à démontrer une équivalence ou une différence d'efficacité ou d'innocuité entre les diverses stratégies posologiques.

Les études cliniques pivots de phase III portant sur le traitement du CPNPC de stade III localement avancé et inopérable et du CU en monothérapie ont été faites avec une dose de durvalumab de 10 mg/kg toutes les deux semaines. Celle pour le traitement du CPPC de stade étendu a utilisé le durvalumab à raison de 1 500 mg toutes les trois semaines pendant la phase de combinaison avec la chimiothérapie, puis toutes les quatre semaines en monothérapie pendant la phase d'entretien.

À la lumière des preuves pharmacocinétiques issues de l'étude de Baverel et coll. et des propriétés pharmacologiques, le PGTM est d'avis que le dosage du durvalumab en fonction du poids (dose de

Le pGTm est une initiative des cinq centres hospitaliers universitaires du Québec



Modèle d'intervention clinique (MIC) PGTM

DURVALUMAB (IMFINZI^{MD}) – Quelle stratégie posologique devrait-on privilégier : Dose en fonction du poids, dose fixe ou dose en fonction du poids avec une dose maximale?

10 mg/kg administrée toutes les deux semaines) serait comparable à la dose de 750 mg, toutes les deux semaines et à la dose de 1 500 mg, toutes les quatre semaines. Par conséquent, le PGTM considère qu'il serait acceptable de donner le durvalumab à raison de 10 mg/kg jusqu'à un maximum de 750 mg toutes les deux semaines.

À défaut d'études cliniques comparant les dosages entre eux, l'administration d'une dose en fonction du poids, allant de 20 mg/kg jusqu'à un maximum de 1 500 mg toutes les quatre semaines a été discutée. À partir des données pharmacologiques et des preuves établies pour une dose de 10 mg/kg, de la dose fixe de 750 mg toutes les deux semaines et de la dose fixe de 1 500 mg toutes les quatre semaines, le PGTM a conclu que la posologie de 20 mg/kg jusqu'à un maximum de 1 500 mg toutes les quatre semaines constituerait une extrapolation raisonnable.

Avis du PGTM suivant l'évaluation pharmacoéconomique

À la lumière de ces constatations et en vertu de la pharmacocinétique linéaire des doses supérieures à 3 mg/kg et du surcoût associé à l'utilisation potentielle de 20 mg/kg jusqu'à un maximum de 1 500 mg toutes les trois semaines lors de l'utilisation combinée du durvalumab avec la chimiothérapie, le PGTM recommande, pour tous les patients et toutes les indications reconnues, l'administration du durvalumab à la dose de 5 mg/kg par semaine jusqu'à une dose maximale de 375 mg par semaine, selon la fréquence choisie. À la convenance de l'équipe traitante et du régime posologique choisi, le durvalumab pourra être administré toutes les deux, trois ou quatre semaines.

Par conséquent, le PGTM recommande :

- 10 mg/kg jusqu'à un maximum de 750 mg toutes les deux semaines ;
- 15 mg/kg jusqu'à un maximum de 1 125 mg toutes les trois semaines ;
- ou
- 20 mg/kg jusqu'à un maximum de 1 500 mg toutes les quatre semaines ;

Objectif : Favoriser l'utilisation d'une stratégie posologique optimale du durvalumab dans les CHU

Mesures d'intervention : Il revient à chaque milieu de prioriser l'une ou l'autre des interventions et de déterminer les interventions qui s'appliquent à la situation de son CHU.

Échéancier : Implanter des mesures applicables dans chacun des CHU dans les 12 mois à partir de septembre 2021.

Plan d'intervention sur le MIC durvalumab du PGTM :

1. Présenter le rapport d'évaluation au comité de pharmacologie et/ou au sous-comité cancer/oncologie le cas échéant, ainsi qu'à d'autres comités concernés si pertinent;

Le pGTm est une initiative des cinq centres hospitaliers universitaires du Québec



Modèle d'intervention clinique (MIC) PGTM

DURVALUMAB (IMFINZI^{MD}) – Quelle stratégie posologique devrait-on privilégier : Dose en fonction du poids, dose fixe ou dose en fonction du poids avec une dose maximale?

2. Présenter le rapport d'évaluation aux cliniciens concernés notamment : les hémato-oncologues, ainsi que les autres médecins spécialistes susceptibles d'avoir à prescrire du durvalumab et les pharmaciens;
3. Améliorer les ordonnances prérédigées de durvalumab en y indiquant les indications pour lesquelles le médicament est approuvé, ainsi que la dose en fonction du poids en mg/kg, la fréquence posologique et la dose maximale recommandée;
4. Élaborer ou modifier une ordonnance prérédigée dans les meilleurs délais lorsqu'une nouvelle indication pour le durvalumab est approuvée;
5. Réaliser une étude de suivi, sous la forme d'une revue d'utilisation, idéalement en mode prospectif, destinée à vérifier si le durvalumab est prescrit en fonction de la posologie privilégiée.

Le pGTm est une initiative des cinq centres hospitaliers universitaires du Québec