



DURVALUMAB (IMFINZI^{MC}) QUELLE STRATÉGIE POSOLOGIQUE DEVRAIT-ON PRIVILÉGIER : DOSE EN FONCTION DU POIDS, DOSE FIXE OU DOSE EN FONCTION DU POIDS AVEC UNE DOSE MAXIMALE?

PROGRAMME DE GESTION THÉRAPEUTIQUE DES MÉDICAMENTS

Rapport d'évaluation

Approuvé par le PGTM le 1^{er} octobre 2021

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

AVIS

Les recommandations émises dans ce document au regard d'un médicament donné sont conformes aux informations scientifiques disponibles au moment de la publication. Toutefois, ces recommandations n'ont aucunement pour effet de remplacer le jugement du clinicien. Les recommandations du PGTM sont faites à titre indicatif et n'engagent aucune responsabilité pouvant résulter de leur utilisation. En conséquence, le PGTM ne pourra être tenu responsable de dommages de quelque nature que ce soit au regard de l'utilisation de ces recommandations pour les soins prodigués aux individus ou le diagnostic des maladies.

Le lecteur est prié de prendre note que la version du présent document est à jour au mois de juillet de l'année 2021. Le PGTM se réserve le droit en tout temps de modifier ou retirer les documents qui apparaissent sur son site, suite à la publication de nouvelles données.

– Résumé –

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 antitumorale¹.

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 cisplatine¹.

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 kg¹.

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 seulement².

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.

Faits à considérer

- La monographie canadienne du durvalumab, révisée le 31 mars 2021, recommande des doses différentes en fonction de l'indication, soit en fonction du poids (10 mg/kg toutes les deux semaines) pour le CPNPC et le CU et la dose fixe de 1 500 mg toutes les quatre semaines pour le traitement du CPPC¹ à la suite d'une combinaison avec une chimiothérapie à raison de 1 500 mg toutes les trois semaines pendant quatre cycles.
- Du côté américain, la Food and Drug Administration (FDA) a approuvé en novembre 2020 de nouvelles options de dosage du durvalumab. Le site internet d'Imfinzi^{MC} destiné aux professionnels de la santé (<https://www.imfinzihcp.com/>) soutient que, pour les patients dont le poids est égal ou supérieur à 30 kg, les doses de 10 mg/kg toutes les deux semaines et la dose fixe de 1 500 mg toutes les quatre semaines peuvent être utilisées en monothérapie pour traiter les patients souffrant d'un CPNPC. De plus, il précise que les patients de moins de 30 kg doivent recevoir une dose en fonction du poids, équivalente à 10 mg/kg toutes les deux semaines (soit 10 mg/kg toutes les deux semaines ou 20 mg/kg toutes les quatre semaines)³.
- D'un point de vue pharmacologique, le durvalumab possède un index thérapeutique large, car il a été étudié à des doses allant de 0,1 à 20 mg/kg administrées toutes les deux, trois ou quatre semaines. L'exposition au médicament a augmenté plus que proportionnellement à la dose (pharmacocinétique non linéaire) aux doses inférieures à 3 mg/kg et proportionnellement à la dose (pharmacocinétique linéaire) aux doses supérieures ou

égales à 3 mg/kg. La pharmacocinétique du durvalumab en monothérapie est comparable à celle du durvalumab en association avec une chimiothérapie¹.

- La pharmacocinétique du durvalumab s'est approchée de la linéarité à des doses supérieures ou égales à 3 mg/kg, administrées toutes les deux semaines, ce qui évoque une saturation des cibles presque complète (récepteur PD-L1 soluble et lié à la membrane cellulaire) et a montré, en outre, que la fréquence d'administration du durvalumab peut être adaptée à un régime particulier étant donné la linéarité observée à des doses supérieures à 3 mg/kg⁴. On estime à 21 jours le temps de demi-vie du durvalumab à ces doses¹.
- Aucune étude clinique n'a été réalisée pour comparer directement l'efficacité et l'innocuité entre les différentes stratégies de dosages discutées dans cette évaluation.
- Seule une étude de pharmacocinétique réalisée par MedImmune (Baverel et coll.), filiale de la compagnie AstraZeneca (compagnie pharmaceutique qui produit et distribue le durvalumab), a comparé indirectement différentes stratégies de dosage et estimé leurs effets sur la relation entre la dose, l'exposition et l'efficacité ainsi que l'innocuité du durvalumab⁵.
- Baverel et coll. ont mesuré les taux sériques à la suite de l'administration du durvalumab à 1 409 patients provenant de deux études. Dans ces études (étude 1108 et ATLANTIC), les doses de durvalumab variaient de 0,1 à 10 mg/kg toutes les deux semaines, elles étaient de 15 mg/kg toutes les trois semaines et de 20 mg/kg toutes les quatre semaines. Les auteurs ont ainsi récolté 7 407 échantillons auprès de patients atteints de plusieurs types de cancer, dont (liste non exhaustive) : le mélanome, le CPNPC, le cancer pancréatique, le CPPC, le cancer avec instabilité microsatellitaire élevée (« MSI-H ») et le cancer de l'ovaire. Le poids moyen de ces patients était de 69,8 kg. L'étude de Baverel et coll. a permis d'illustrer que la relation entre la dose, l'exposition et l'efficacité ainsi que l'innocuité du durvalumab était comparable entre les trois groupes, soit celui qui recevait des doses de 750 mg toutes les deux semaines, celui qui recevait 1 500 mg toutes les quatre semaines et celui ayant reçu des doses de 3 mg/kg toutes les deux semaines. La fourchette de poids des patients allait de 40 à 110 kg⁵.
- Les résultats de la simulation ont indiqué que les quatre schémas posologiques (10 mg/kg toutes les deux semaines ; 750 mg toutes les deux semaines ; 20 mg/kg toutes les quatre semaines ; 1 500 mg toutes les quatre semaines) produisaient une exposition (aire sous la courbe – ASCs 0-28 jours) médiane à l'état d'équilibre similaire, sans augmentation des niveaux d'exposition aux extrémités de la courbe de distribution du poids corporel lors du passage à une posologie fixe et unique. Les C_{max} et C_{min} à l'état d'équilibre étaient respectivement 53 % plus élevées et 21 % plus faibles avec 1 500 mg toutes les quatre semaines par rapport à 10 mg/kg toutes les deux semaines. Cependant, compte tenu de la fenêtre d'indice thérapeutique relativement large du durvalumab, l'augmentation du rapport C_{max} / C_{min} de la dose de 1 500 mg toutes les quatre semaines par rapport à 10 mg/kg toutes les deux semaines ne devrait pas, selon les auteurs, entraîner d'augmentation du risque de surdosage ou de sous-dosage pour les patients⁵.
- En raison de l'équivalence entre les doses de 750 mg toutes les deux semaines et de 1 500 mg toutes les quatre semaines, aucune suite n'a été donnée à l'usage de la dose de 750 mg toutes les deux semaines, qui est moins intéressante pour la plupart des patients, compte tenu de la fréquence des visites à la clinique d'oncologie.
- Malgré le fait qu'elle repose sur un modèle pharmacocinétique populationnel et que tous les auteurs, au moment de l'étude, étaient employés de la compagnie qui commercialise le durvalumab ou de l'une de ses filiales, cette étude a été jugée assez satisfaisante par les agences réglementaires (notamment la FDA et l'Agence européenne des médicaments [EMA]) pour accepter que les deux stratégies de dosage (soit 10 mg/kg toutes les deux semaines ou 1 500 mg [dose fixe] toutes les quatre semaines) n'entraîneraient pas de différences cliniques significatives sur l'innocuité et l'efficacité^{3,6}. Baverel et coll. mentionnent que leurs résultats appuient la possibilité d'un changement

pour une dose fixe de 750 mg toutes deux semaines ou pour une dose moins fréquente, et plus acceptable pour le patient, de 1 500 mg toutes les quatre semaines⁵.

- En se basant sur les résultats de cette étude, de la pharmacologie clinique et des résultats des différentes études cliniques préalables par indication, les auteurs ont conclu que la modification de la stratégie de dosage ne modifierait pas de manière importante la réponse clinique. Les agences réglementaires (FDA et EMA) ont donc accepté que cette nouvelle posologie puisse être une solution de remplacement des autres dosages déjà approuvés^{3,6}. Aucune étude clinique disponible, publiée actuellement, n'a comparé directement la dose fixe de 1 500 mg par rapport aux autres doses utilisées.
- Dans sa version du 21 septembre 2020, la monographie canadienne indique que la pharmacocinétique du durvalumab en monothérapie et celle du durvalumab en association avec une chimiothérapie sont comparables¹. Donc si la dose de 1 500 mg toutes les trois ou quatre semaines peut être utilisée en combinaison avec la chimiothérapie et que la dose de 10 mg/kg en monothérapie peut être administrée toutes les deux semaines, les doses de 10 mg/kg toutes les 2 semaines et de 1 500 mg toutes les quatre semaines peuvent être utilisées dans chacune des indications.
- Ogasawara et al. ont évalué la pharmacocinétique d'une dose de 1 500 mg de durvalumab pour le traitement de différents types de cancers solides et hématologiques. Ils ont conclu que la pharmacocinétique du durvalumab pour les cancers hématologiques correspondait à celle rapportée pour les cancers non hématologiques. Leurs résultats permettent d'appuyer l'usage d'une même dose, si on se base sur une exposition adéquate au médicament pour tous les types de cancers⁷.
- La monographie canadienne mentionne la dose de 20 mg/kg toutes les quatre semaines, mais seulement pour le traitement du CPPC de stade étendu¹ des patients dont le poids est égal ou inférieur à 30 kg, et aucune étude clinique n'a spécifiquement évalué cette dose pour les patients de plus de 30 kg. Cependant, certains organismes provinciaux, comme le British Columbia Cancer Agency (BCCA) et le Cancer Care Manitoba, recommandent le durvalumab à la dose de 20 mg/kg jusqu'à un maximum de 1 500 mg toutes les quatre semaines pour tous les patients, quels que soient leur poids et les indications^{8,9}.

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 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.

Faits supplémentaires à considérer :

- Le durvalumab utilisé selon la dose initialement approuvée par Santé Canada (poids moyen = 70 kg), au prix estimé de 5 695 \$ par dose toutes les deux semaines (ou environ 11 390 \$ par période de 28 jours), entraîne déjà à lui seul un fardeau économique important, se chiffrant en millions de dollars, ce qui pèse lourd sur les budgets des établissements de santé du Québec².
- Le poids moyen utilisé pour déterminer la dose fixe de 1 500 mg toutes les quatre semaines est de 75 kg, ce qui est environ 6 à 7 % plus élevé que le poids moyen des patients utilisé dans les modèles d'évaluation économique de l'INESSS, qui est de 70 kg.
- Une plus grande utilisation de la dose fixe de 1 500 mg administrée toutes les quatre semaines à tous les patients serait associée à une augmentation des dépenses, probablement sans que des avantages y soient associés. En effet, il en coûterait 11 390 \$ pour deux doses de durvalumab de 10 mg/kg chacune, toutes les deux semaines par rapport à 12 200 \$ toutes les quatre semaines à la dose fixe de 1 500 mg, soit une augmentation d'environ 10 500 \$ par patient et par année de traitement. Selon les évaluations de l'INESSS, pour la seule indication du traitement d'entretien après une chimioradiothérapie pour le CPNPC, le Québec traitera environ 500 patients par année à partir de la 3^e année suivant l'approbation. Cette augmentation de 10 500 \$ par patient pourrait donc se traduire par un alourdissement d'environ 5 250 000 \$ du budget du système de santé québécois.

- À cette augmentation, il faut aussi considérer l'approbation probable du durvalumab en CPPC dont le dossier est en attente de décision par le ministre (en date du 7 juillet 2021). Pour cette seule indication, l'INESSS a estimé 1 460 patients sur trois ans¹⁰. Il faut également considérer, en plus des augmentations associées à la dose fixe, les augmentations associées au fait que les quatre premières doses, celles données en association avec la chimiothérapie, sont administrées aux trois semaines, plutôt qu'aux quatre semaines, à la même dose fixe de 1 500 mg, plutôt qu'à une dose proportionnelle à la fréquence en se basant sur l'étude CASPIAN¹¹.
- Dans le protocole de l'étude CASPIAN, disponible sur le site clinicaltrials.gov, le choix de la dose de durvalumab de 1 500 mg administrée toutes les trois semaines repose sur les arguments suivants :
 - Une étude réalisée par Lee et coll. (étude D419SC00001) a exploré l'innocuité d'un schéma posologique toutes les trois semaines en association avec une chimiothérapie¹², dans laquelle le trémélimumab a été administré à raison de 75 mg en association avec 1 120 mg de durvalumab, toutes les trois semaines, suivi de 1 120 mg de durvalumab toutes les trois semaines. La combinaison a été jugée tolérable et la toxicité associée gérable. La dose de 1 120 mg toutes les trois semaines de durvalumab est l'équivalent de la dose standard de 1 500 mg toutes les quatre semaines.
 - Selon les auteurs de l'étude CASPIAN, l'augmentation relative de la densité de dose de durvalumab (c'est-à-dire 1 500 mg toutes les trois semaines au lieu de toutes les quatre semaines) est appuyée par le fait que les toxicités attribuables au durvalumab ne semblent pas dépendre de la dose, et la modélisation pharmacocinétique ne révèle « aucune différence significative des concentrations de médicament » entre une administration toutes les trois semaines et toutes les quatre semaines. (Traduction textuelle tirée du protocole de CASPIAN, p.35 : « *The relative increase in dose density of durvalumab (ie, 1500 mg Q3W instead of Q4W) is supported by the fact that toxicities attributable to durvalumab do not appear dose dependent, and pharmacokinetic modeling reveals no meaningful differences in drug levels between Q3W and Q4W dosing.* »)¹⁰
- L'utilisation de la dose de 1 500 mg toutes les trois semaines plutôt que toutes les quatre semaines revient donc, essentiellement, à donner à tous ces patients une dose supplémentaire de 1 500 mg (au coût approximatif d'environ 12 000\$) pour « aucune différence significative des concentrations de médicament ».
- Les arguments habituellement avancés par l'industrie en faveur de l'utilisation d'une dose fixe sont : la facilité de prescription par les médecins; la diminution du risque d'erreur et du temps de préparation à la pharmacie; la diminution des pertes de médicaments à la suite de l'obligation de jeter les quantités inutilisées de médicament après la ponction initiale; la diminution du risque d'infection en limitant le nombre de ponctions de chaque fiole de médicament. Étant donné le volume d'utilisation de ce médicament dans nos établissements de santé, le PGTM considère que ces arguments ne s'appliquent que peu ou pas du tout à nos CHU.
- Selon les estimations du PGTM, l'utilisation de la dose fixe de 1 500 mg toutes les quatre semaines augmenterait les dépenses en durvalumab des CHU d'environ 6 %, alors que le fait de donner 10 mg/kg toutes les deux semaines jusqu'à une dose maximale de 750 mg toutes les deux semaines (ou 20 mg/kg jusqu'à un maximum de 1 500 mg toutes les quatre semaines) permettrait, dans le cas du CPNPC, de générer des économies de l'ordre d'environ 5 % par rapport à l'utilisation de la dose en fonction du poids sans dose maximale.
- Le régime posologique laissant un intervalle de quatre semaines entre les doses offre l'avantage d'être moins exigeant pour les patients et permettrait de désengorger les cliniques externes d'oncologie.
- La monographie canadienne mentionne la dose de 20 mg/kg toutes les quatre semaines pour le traitement combiné avec la chimiothérapie des CPPC de patients dont le poids est égal ou inférieur à 30 kg¹. Cette posologie appliquée aux autres indications permettrait de traiter les patients toutes les quatre semaines, ce qui engendrerait des économies liées à la dose en mg/kg jusqu'à une dose maximale de 1 500 mg.

- Dans ses recommandations finales sur l'utilisation du durvalumab en CPPC, le programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS a choisi de ne pas conclure sur l'utilisation d'une dose en fonction du poids dans cette indication, en arguant que cela n'avait pas été évalué dans l'étude CASPIAN. Par contre, le PPEA conclut en affirmant que les régimes publics des différentes provinces devront tenir compte de l'impact budgétaire potentiel du dosage basé sur le poids dans leurs évaluations du durvalumab¹³.
- Dans cette même ligne de pensée, deux organismes cancéreux provinciaux, le BCCA et le Cancer Care Manitoba autorisent le durvalumab aux doses en fonction du poids jusqu'à une dose maximale en CPNPC, soit :
 - 10 mg/kg jusqu'à un maximum de 750 mg toutes les deux semaines
OU
 - 20 mg/kg jusqu'à un maximum de 1 500 mg toutes les quatre semaines

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

Table des matières

– Résumé –	3
Avis scientifique du PGTM	6
Avis du PGTM suivant l'évaluation pharmacoéconomique.....	8
SECTION 1. INTRODUCTION	11
SECTION 2. Question décisionnelle et questions d'évaluation.....	12
Questions d'évaluation.....	12
Questions d'évaluation.....	12
SECTION 3. Méthodologie d'évaluation	13
3.1. Recherche documentaire	13
3.2. Sélection et évaluation de l'admissibilité des publications	13
3.3. Évaluation de la qualité des publications et extraction des données	13
SECTION 4. Informations générales	14
SECTION 5. Statut du médicament	16
5.1. Indication – agences réglementaires	16
5.2. Agences d'évaluation de médicaments (en date du 1 ^{er} avril 2021) :	18
5.3. Formulaires provinciaux et autres organismes	19
SECTION 6. Résultats de la recherche	21
SECTION 7. Sommaire des données pharmacoéconomiques.....	26
SECTION 8. Analyse / Recommandations.....	27
ANNEXE 1 Stratégies de recherche dans les bases de données indexées	34
ANNEXE 2 Sites consultés pour la recherche de littérature grise	35
ANNEXE 3 Sommaire des études cliniques sur le durvalumab dans différents types de cancer	36
ANNEXE 4 Données pharmacocinétiques tirées de Baverel et coll.⁵	39
ANNEXE 5 Impact budgétaire et données pharmacoéconomiques.....	40
ANNEXE 6 Bibliographie et références	43

Tableaux

Tableau 1 : Critères d'admissibilité et limites pour l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité	13
Tableau 2 : La dose de durvalumab recommandée en monothérapie et en association avec une chimiothérapie.....	17
Tableau 3 : Principaux résultats obtenus dans la population en intention de traiter	22
Tableau 4 : Durvalumab (Imfinzi ^{MC})	26

SECTION 1. | INTRODUCTION

Le durvalumab est un anticorps monoclonal de type immunoglobuline G1 kappa (IgG1κ) entièrement humain à haute affinité, qui inhibe de manière sélective l'interaction du ligand de mort cellulaire programmée de type 1 avec les molécules PD-1 et CD80 (B7.1) tout en laissant intacte l'interaction entre le PD-1 et le PD-L2. Le durvalumab n'entraîne pas de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps. L'inhibition sélective des interactions entre le PD-L1 et le PD-1 et entre le PD-L1 et le CD80 stimule la réponse immunitaire antitumorale¹.

Le durvalumab est 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 que la maladie 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; le cancer du poumon à petites cellules (CPPC) de stade étendu, en association avec l'étoposide et le carboplatine ou le cisplatine¹.

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, on donnait le durvalumab à raison de 10 mg/kg toutes les deux semaines pour le traitement du CPNPC et du 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 kg¹.

Le durvalumab utilisé selon la dose initialement approuvée par Santé Canada (poids moyen = 70 kg), au prix estimé de 5 695 \$ par dose toutes les deux semaines (ou environ 11 390 \$ par période de 28 jours), entraîne déjà à lui seul un fardeau économique important, se chiffrant en millions de dollars, ce qui pèse lourd sur les budgets des établissements de santé du Québec. L'évaluation financière initiale de l'INESSS pour le traitement du CPNPC se montait à 122 millions de dollars pour traiter 1 280 patients dans les trois premières années après l'inscription du produit sur la Liste des médicaments – Établissements pour cette indication seulement².

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 pour le durvalumab, avec la possibilité d'extrapoler aux autres indications si jugé approprié.

SECTION 2. | QUESTION DÉCISIONNELLE ET QUESTIONS D'ÉVALUATION

Question décisionnelle

Quelle est la stratégie ou quelles sont les stratégies posologiques à privilégier pour l'usage du durvalumab : une dose en fonction du poids, une dose fixe ou une dose en fonction du poids avec une dose maximale ?

Questions d'évaluation

1. Quelles sont les stratégies posologiques proposées pour le durvalumab dans la littérature scientifique et dans la pratique :
 - a) pour le cancer du poumon non à petites cellules;
 - b) pour les autres indications approuvées ou non au Canada ?
2. Quels types de données appuient chacune des stratégies posologiques répertoriées ci-dessus :
 - a) données scientifiques cliniques et pharmacologiques;
 - b) avis des autorités réglementaires;
 - c) avis de comités consultatifs ou d'experts;
3. Quelle est la stratégie ou quelles sont les stratégies posologiques à privilégier pour les patients recevant du durvalumab comme traitement d'entretien après une chimioradiothérapie pour un CPNPC?
4. Quelles données pourraient justifier l'utilisation d'autres stratégies posologiques pour le durvalumab selon les indications approuvées?

Une recherche PUBMED et EMBASE et OVID a été réalisée. La stratégie de recherche employée est décrite à l'ANNEXE 1.

SECTION 3. | MÉTHODOLOGIE D'ÉVALUATION

3.1. RECHERCHE DOCUMENTAIRE

Une recherche de la littérature scientifique a été menée dans les bases de données PUBMED, EMBASE et OVID. Une recherche ciblée sur internet a aussi été réalisée. Les sites web consultés se trouvent à l'annexe II. Les bibliographies des études retenues ont aussi été vérifiées pour trouver des publications présentant un intérêt. Dans son ensemble, la recherche de littérature s'est limitée aux publications de langues anglaise et française et aux documents publiés entre le 1^{er} janvier 2016 et le 1^{er} avril 2021.

3.2. SÉLECTION ET ÉVALUATION DE L'ADMISSIBILITÉ DES PUBLICATIONS

La sélection des études a été effectuée par l'un des évaluateurs et validée par un deuxième évaluateur selon les critères d'inclusion et les limites spécifiées au tableau I.

3.3. ÉVALUATION DE LA QUALITÉ DES PUBLICATIONS ET EXTRACTION DES DONNÉES

La qualité des publications retenues a été évaluée par un premier évaluateur et validée par un deuxième évaluateur. En cas d'absence de consensus, les désaccords ont été résolus par l'intervention d'un troisième évaluateur. L'extraction des données a été effectuée par un évaluateur et validée par un deuxième évaluateur. Les études évaluées et retenues sont présentées à la section 6.

Tableau 1 : Critères d'admissibilité et limites pour l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité

Critères d'inclusion	
Population	Tous les patients traités avec le durvalumab
Intervention	Traitement par le durvalumab en monothérapie ou en combinaison
Comparateurs	Dose en fonction du poids (mg/kg) ou dose fixe ou dose selon le poids avec une limite maximale
Résultats (<i>outcomes</i>)	Taux de réponse, données de survie (SSP / SG), innocuité
Types de documents	Recherche documentaire selon un processus itératif. I. Rapports d'ETMIS, revues systématiques (RS) avec ou sans méta-analyse, guides de pratique II. ECR III. Études observationnelles IV. Études de phase I/II V. Études pharmacocinétiques VI. Monographie de produits VII. Avis ou consensus d'experts
Limites	
Période : Du 1 ^{er} janvier 2016 au 1 ^{er} avril 2021	Critères d'exclusion
Langue : anglais et français	Série de cas, Étude de cas

SECTION 4. | INFORMATIONS GÉNÉRALES

L'expression de la protéine ligand-1 de mort cellulaire programmée (PD-L1) est une réponse immunitaire adaptative qui permet aux tumeurs d'échapper à la détection et à la destruction par le système immunitaire. L'expression de PD-L1 peut être induite par des signaux inflammatoires (l'interféron gamma par exemple) et PD-L1 peut être exprimée à la fois sur des cellules tumorales et sur des cellules immunitaires associées à la tumeur dans un microenvironnement tumoral. PD-L1 inhibe la fonction et l'activation des lymphocytes T par l'interaction avec PD-1 et CD80 (B7.1). En se liant à ses récepteurs, PD-L1 réduit l'activité et la prolifération des lymphocytes T cytotoxiques et la production de cytokines.

Le durvalumab est un anticorps monoclonal de type immunoglobuline G1 kappa (IgG1 κ) entièrement humain, qui bloque de manière sélective les interactions entre PD-L1 et à la fois PD-1 et CD80 (B7.1). Le durvalumab n'induit pas de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC). Le blocage sélectif des interactions entre PD-L1/PD-1 et PD-L1/CD80 augmente les réponses immunitaires antitumorales en augmentant l'activation des lymphocytes T¹

La pharmacocinétique du durvalumab a été étudiée auprès de 2 903 patients présentant des tumeurs solides et recevant des doses allant de 0,1 à 20 mg/kg administrées toutes les deux, trois ou quatre semaines. L'exposition a augmenté plus que proportionnellement à la dose (pharmacocinétique non linéaire) aux doses inférieures à 3 mg/kg et proportionnellement à la dose (pharmacocinétique linéaire) aux doses de 3 mg/kg et plus. L'état d'équilibre a été atteint à environ 16 semaines¹.

Selon une analyse pharmacocinétique de population portant sur 1 878 patients traités par le durvalumab à une dose supérieure ou égale à 10 mg/kg toutes les deux semaines, la moyenne géométrique du volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{éq}) était de 5,64 L. La clairance du durvalumab a diminué avec le temps jusqu'à une moyenne géométrique de la clairance à l'état d'équilibre (CL_{éq}) de 8,16 mL/h au jour 365; la diminution de la CL_{éq} n'a pas été considérée comme cliniquement pertinente. La demi-vie terminale (t_{1/2}), selon la clairance initiale, était d'environ 18 jours. La pharmacocinétique du durvalumab en monothérapie et celle du durvalumab en association avec une chimiothérapie sont comparables¹.

Les covariables suivantes n'ont pas eu d'effet cliniquement significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du modèle de pharmacocinétique de la population traitée par le durvalumab : âge (19 à 96 ans), poids corporel (31 à 149 kg), sexe, présence d'anticorps antimédicament, taux d'albumine, taux de LDH, taux de créatinine, taux de PD-L1 soluble, type de tumeur, race, insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [ClCr] de 60 à 89 mL/min), insuffisance rénale modérée (ClCr de 30 à 59 mL/min), insuffisance hépatique légère (taux de bilirubine \leq LSN et taux d'ASAT $>$ LSN ou taux de bilirubine > 1 à $1,5 \times$ LSN et tout taux d'ASAT) et indice fonctionnel ECOG/OMS¹.

Sur la base des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques disponibles de l'étude 1108 dont les résultats sont présentés dans l'article d'Antonia et coll.⁴, le durvalumab à des doses allant de 0,1 à 10 mg/kg toutes les deux semaines ou de 15 mg/kg toutes les trois semaines a présenté une pharmacocinétique non linéaire (dépendante de la dose). La pharmacocinétique s'est approchée de la linéarité à des doses supérieure ou égale à 3 mg/kg toutes les deux semaines, ce qui évoque une saturation des cibles presque complète (récepteur PD-L1 soluble et lié à la membrane cellulaire) et a montré en outre que la fréquence d'administration du durvalumab peut être adaptée à un régime particulier étant donné la linéarité observée à des doses supérieures à 3 mg/kg. La demi-vie attendue avec des doses supérieures ou égales à 3 mg/kg toutes les deux semaines est d'environ 21 jours. Une suppression dose-dépendante du PD-L1 périphérique a été observée dans la plage des doses étudiées, ce qui correspond à l'action du durvalumab sur le PD-L1.

Un modèle pharmacocinétique de population a été développé en utilisant les données de l'étude 1108 et de l'étude ATLANTIC (doses = 0,1 à 10 mg/kg toutes les deux semaines, 15 mg/kg toutes les trois semaines ou 20 mg/kg toutes les quatre semaines). De multiples simulations indiquent qu'une exposition globale similaire à la molécule est attendue à la

fois après un dosage de 10 mg/kg toutes les deux semaines et de 20 mg/kg toutes les quatre semaines, représentée par l'aire sous la courbe à l'état d'équilibre (quatre semaines). La concentration maximale médiane à l'état d'équilibre devrait être plus élevée avec 20 mg/kg toutes les quatre semaines (élévation d'environ 1,5 fois) et la concentration minimale médiane à l'état d'équilibre devrait être plus élevée avec 10 mg/kg toutes les deux semaines (élévation d'environ 1,25 fois). L'activité clinique avec le schéma posologique de 10 mg/kg toutes les deux semaines et la dose similaire proposée de 20 mg/kg toutes les quatre semaines devrait permettre : (a) d'atteindre une saturation complète de la cible par la majorité des patients ; (b) de tenir compte de la variabilité anticipée de la pharmacocinétique, de la pharmacodynamie et de l'activité clinique dans diverses populations cancéreuses ; (c) de maintenir une exposition pharmacocinétique suffisante en cas d'impact dû aux anticorps anti-médicaments ; et (d) d'atteindre une exposition pharmacocinétique qui a donné une activité antitumorale maximale dans les modèles animaux⁵.

Compte tenu de l'aire sous la courbe (AUC) similaire du médicament et des différences modestes entre les pics et les creux médians à l'état d'équilibre, l'observation selon laquelle les deux régimes maintiennent une suppression complète du PD-L1 à la fin de l'intervalle posologique et les données cliniques disponibles, soit la dose de 20 mg/kg toutes les quatre semaines et de 10 mg/kg toutes les deux semaines, devraient avoir des profils d'efficacité et d'innocuité similaires, qui appuient un développement clinique ultérieur avec une dose de 20 mg/kg toutes les quatre semaines⁵.

L'analyse pharmacocinétique de la population n'a indiqué qu'un impact mineur du poids corporel sur la pharmacocinétique du durvalumab (coefficient de $\leq 0,5$). L'impact des doses corporelles basées sur le poids corporel (10 mg/kg toutes les deux semaines) et de la dose fixe (750 mg toutes les deux semaines) du durvalumab a été évalué par la comparaison des concentrations sériques prévues à l'état d'équilibre (5^e, médiane et 95^e centiles) à l'aide du modèle pharmacocinétique de population. Une dose fixe de 750 mg a été choisie pour avoisiner 10 mg/kg (sur la base d'un poids corporel médian d'environ 75 kg). La simulation a porté sur 1 000 patients avec une fourchette de poids corporel de 40 à 120 kg. Les résultats de la simulation démontrent que les schémas posologiques fixes basés sur le poids corporel produisent des concentrations médianes similaires à l'état d'équilibre avec une variabilité globale légèrement inférieure entre les patients suivant un schéma posologique fixe sans prise en compte du poids⁵.

Une étude réalisée par Lee et coll. (étude D419SC00001) a exploré l'innocuité d'un schéma posologique toutes les trois semaines en association avec une chimiothérapie¹⁰², dans laquelle le trémélimumab a été administré à raison de 75 mg en association avec 1 120 mg de durvalumab, toutes les trois semaines, suivi de 1 120 mg de durvalumab toutes les trois semaines. La combinaison a été jugée tolérable et la toxicité associée à cette combinaison gérable. La dose de 1 120 mg toutes les trois semaines de durvalumab est l'équivalent de la dose standard de 1 500 mg toutes les quatre semaines. Dans l'étude CASPIAN, les chercheurs proposaient d'utiliser la dose fixe de 1 500 mg de durvalumab et d'y ajouter ou non 75 mg de trémélimumab à toutes les trois semaines en association avec une chimiothérapie. Selon les auteurs, l'augmentation relative de la densité de dose de durvalumab (c'est-à-dire 1 500 mg toutes les trois semaines au lieu de toutes les quatre semaines) est appuyée par le fait que les toxicités attribuables au durvalumab ne semblent pas dépendre de la dose, et la modélisation pharmacocinétique ne révèle « aucune différence significative des concentrations de médicament entre une administration à toutes les trois semaines et toutes les quatre semaines ». (Traduction textuelle tirée du protocole de CASPIAN, p.35 : « *The relative increase in dose density of durvalumab (ie, 1500 mg Q3W instead of Q4W) is supported by the fact that toxicities attributable to durvalumab do not appear dose dependent, and pharmacokinetic modeling reveals no meaningful differences in drug levels between Q3W and Q4W dosing.* »)¹⁰¹

SECTION 5. | STATUT DU MÉDICAMENT

5.1. INDICATION – AGENCES RÉGLEMENTAIRES

5.1.1. SANTÉ CANADA¹

Le premier avis de conformité de Santé Canada a été obtenu le 20 novembre 2017. Depuis lors, deux autres indications se sont ajoutées. En date du 1^{er} avril 2021, le durvalumab bénéficie d'une autorisation de mise en marché **sans condition** pour :

- Le traitement des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) de stade III localement avancé et inopérable, dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de sels de platine.
- Le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un cancer du poumon à petites cellules (CPPC) de stade étendu en association avec l'étoposide et le carboplatine ou le cisplatine

Le durvalumab bénéficie également d'une autorisation de commercialisation **sous conditions**, en attendant les résultats d'études permettant d'attester ses avantages cliniques, pour :

- Le traitement du carcinome urothélial (CU) localement avancé ou métastatique, dont la maladie a progressé :
 - durant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine;
 - au cours des 12 mois suivant une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante à base de sels de platine.

Doses approuvées au Canada :

La version de la monographie canadienne datée du 31 mars 2021 recommande une posologie pour le traitement du CU de 10 mg/kg toutes les deux semaines tant qu'on observe un avantage clinique ou jusqu'à l'apparition d'effets toxiques inacceptables. Quant au traitement du CPNPC de stade III localement avancé et inopérable après un traitement de chimioradiothérapie, la dose recommandée est de 10 mg/kg toutes les deux semaines pendant un an ou jusqu'à la progression de la maladie ou à l'apparition d'effets toxiques inacceptables. On administre le durvalumab par voie intraveineuse en 60 minutes¹.

La monographie canadienne recommande pour le CPPC de stade étendu une posologie de 1 500 mg en association avec la chimiothérapie (étoposide et soit le carboplatine, soit le cisplatine) toutes les trois semaines pendant 4 cycles, suivie de 1 500 mg toutes les quatre semaines en monothérapie jusqu'à la progression de la maladie ou à l'apparition d'effets toxiques inacceptables. Les patients dont le poids corporel est égal ou inférieur à 30 kg doivent recevoir une dose basée sur le poids, équivalant à 20 mg/kg de durvalumab en association avec la chimiothérapie toutes les trois semaines pendant quatre cycles, suivie de 20 mg/kg toutes les quatre semaines en monothérapie jusqu'à ce que le poids soit supérieur à 30 kg¹.

5.1.2. FDA (U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION)³

Le durvalumab a reçu sa première approbation de la FDA en 2017. Depuis lors, il a reçu des autorisations, comme au Canada en monothérapie pour le traitement du CU et du CPNPC de stade III localement avancé et inopérable après un traitement de chimioradiothérapie. De plus, il est approuvé en combinaison avec la chimiothérapie pour le traitement du CPPC de stade étendu.

En date du 22 février 2021, AstraZeneca a volontairement retiré l'indication du CU aux États-Unis à la suite des résultats mitigés de l'étude DANUBE¹⁴.

Doses approuvées aux États-Unis :

La mise à jour de novembre 2020 de la monographie du durvalumab en monothérapie pour la population adulte mentionne l'approbation des doses de 10 mg/kg toutes les deux semaines ou de 1 500 mg toutes les quatre semaines pour les patients de plus de 30 kg et de la dose de 10 mg/kg toutes les deux semaines pour les patients dont le poids est égal ou inférieur à 30 kg pour le traitement du CU et du CPNPC. La dose recommandée pour le traitement du CPPC en association avec la chimiothérapie (étoposide et soit le carboplatine, soit le cisplatine) correspond à celle du Canada, c'est-à-dire 1 500 mg toutes les trois semaines pendant quatre cycles, suivie de 1 500 mg toutes les quatre semaines en monothérapie jusqu'à la progression de la maladie ou à l'apparition d'effets toxiques inacceptables. Les patients dont le poids corporel est égal ou inférieur à 30 kg doivent recevoir une dose basée sur le poids, équivalant à 20 mg/kg de durvalumab en association avec la chimiothérapie toutes les trois semaines pendant quatre cycles, suivie de 20 mg/kg toutes les quatre semaines en monothérapie³.

5.1.3. AGENCE EUROPÉENNE DU MÉDICAMENT (EMA)⁶

Selon le site internet de l'EMA, le durvalumab est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un CPNPC localement avancé et non opérable, dont les tumeurs expriment PD-L1 ≥ 1 % des cellules tumorales et dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine.

Le durvalumab, en association avec l'étoposide et le carboplatine ou le cisplatine, est indiqué pour le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un CPPC de stade étendu.

Doses approuvées dans l'Union européenne :

Tableau 2 : La dose de durvalumab recommandée en monothérapie et en association avec une chimiothérapie

Indication	Dose recommandée de durvalumab	Durée du traitement
CPNPC localement avancé	10 mg/kg toutes les deux semaines ou 1 500 mg toutes les quatre semaines ^a	jusqu'à progression de la maladie ou à une toxicité inacceptable ou pour une durée maximale de 12 mois ^b
CPPC à un stade étendu	1 500 mg ^c en association avec une chimiothérapie toutes les trois semaines (21 jours) pendant quatre cycles, suivi de 1 500 mg toutes les quatre semaines en monothérapie	jusqu'à progression de la maladie ou à une toxicité inacceptable

a La dose pour les patients dont le poids est égal ou inférieur à 30 kg doit être établie en fonction du poids et doit équivaloir à 10 mg/kg de durvalumab toutes les deux semaines ou 20 mg/kg toutes les quatre semaines en monothérapie jusqu'à ce que le poids dépasse les 30 kg.

b Il est recommandé de poursuivre le traitement pour les patients cliniquement stables et présentant des signes de progression de la maladie jusqu'à ce que la progression de la maladie soit confirmée.

c La dose pour les patients dont le poids est égal ou inférieur à 30 kg doit être établie en fonction du poids et doit équivaloir à 20 mg/kg de durvalumab en association avec une chimiothérapie toutes les trois semaines (21 jours) pendant quatre cycles, suivie de 20 mg/kg toutes les quatre semaines en monothérapie jusqu'à ce que le poids dépasse les 30 kg.

5.2. AGENCES D'ÉVALUATION DE MÉDICAMENTS

5.2.1. INESSS (INSTITUT NATIONAL D'EXCELLENCE EN SANTÉ ET EN SERVICES SOCIAUX)

L'INESSS a publié en février 2019 un avis concernant l'utilisation du durvalumab pour le traitement du CPNPC². Cette évaluation est offerte sur le site internet de l'INESSS à :

https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mars_2019/Imfinzi_2019_02.pdf. Les doses de durvalumab ne sont pas abordées dans l'évaluation du CPNPC, le mandat de l'INESSS ne lui permettant pas de prendre une position qui pourrait différer des études cliniques présentées et des doses approuvées par Santé Canada dans les différentes indications. De plus, l'utilisation de la dose fixe de 1 500 mg toutes les quatre semaines pour le CPPC n'a été approuvée par Santé Canada qu'en 2020¹.

Dans un avis transmis au ministre en mai 2021, l'INESSS lui recommande de ne pas ajouter l'indication du durvalumab sur la Liste des médicaments – Établissements pour le traitement de première intention du CPPC de stade étendu basé sur des motifs économiques. L'ajout de cette indication engendrerait des coûts supplémentaires de 124,2 M\$ pour les établissements de santé, au cours des trois premières années. En date du 7 juillet 2021, le ministre a sursis à sa décision d'inscription. À nouveau, lié par son mandat, l'INESSS ne prend pas position dans son avis sur les stratégies posologiques.¹⁰

5.2.2. PPEA (PROGRAMME PANCANADIEN D'ÉVALUATION DES ANTICANCÉREUX)

Le PPEA, connu sous l'acronyme anglais pCODR (pan-Canadian Oncology Drug Review), a un mandat qui est un peu différent de celui de l'INESSS pour l'ensemble des provinces canadiennes (sauf le Québec). Le comité d'experts du PPEA (pERC) peut se permettre de prendre position dans ses recommandations finales sur les doses à utiliser qui peuvent différer de celles approuvées par Santé Canada.

Le 21 février 2019, le Comité d'experts en examen du PPEA¹⁵ recommandait le remboursement conditionnel du durvalumab en monothérapie pour le traitement du CPNPC de stade III localement avancé et inopérable, après une chimioradiothérapie simultanée à visée curative avec des sels de platine si les conditions ci-dessous étaient remplies :

- Ramener le rapport coût / efficacité à un niveau acceptable.
- Examiner la possibilité de l'adoption (prise en compte de l'impact budgétaire).

Dans ses recommandations finales sur l'utilisation du durvalumab en CPPC, le PPEA a choisi de ne pas conclure sur l'utilisation d'une dose en fonction du poids dans cette indication, en arguant que cela n'avait pas été évalué dans l'étude CASPIAN. Par contre, le PPEA conclut en affirmant que les régimes publics des différentes provinces devront tenir compte de l'impact budgétaire potentiel du dosage basé sur le poids dans leurs évaluations du durvalumab.¹³

Le 21 novembre 2019, l'ACMTS a publié un rapport d'usage optimal intitulé : *Médicaments immuno-oncologiques : posologie et moment d'administration*. Ce document visait à répondre à deux questions dont celle de ce rapport d'évaluation (RE) concernant les posologies utilisées dans les essais cliniques, qui varient d'une étude à l'autre, en se penchant sur les écrits cliniques et pharmacologiques visant à répondre à cette question. Bien que le document aborde la pharmacocinétique de l'élimination du durvalumab dans une des sous-questions de recherche avec un texte se référant à la monographie de 2017 et aux deux références citées plus haut (Baverel et coll. et Ogasawara et coll.), il se concentre principalement sur les anti-PD-1 nivolumab et pembrolizumab et aucun message clé n'a été rédigé sur le durvalumab¹⁶.

5.3. FORMULAIRES PROVINCIAUX ET AUTRES ORGANISMES

5.3.1. LISTE DE MÉDICAMENTS DU QUÉBEC (RÉGIE DE L'ASSURANCE MALADIE DU QUÉBEC)¹⁷

Les établissements de santé du Québec sont autorisés à utiliser le durvalumab en monothérapie pour le traitement du CPNPC au stade localement avancé et inopérable des personnes :

- dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base d'un sel de platine; et
- dont le traitement de chimioradiothérapie antérieur s'est terminé au cours des 6 dernières semaines; et
- dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

La durée maximale de chaque autorisation est de quatre mois.

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

La durée maximale du traitement est de 12 mois.

Aucune mention de la dose de durvalumab à utiliser n'est inscrite dans la liste des médicaments en établissement.

5.3.2. AUTRES PROVINCES CANADIENNES

5.3.2.1. BRITISH CANADIAN CANCER AGENCY (BCCA)⁸

En Colombie-Britannique, le durvalumab est autorisé pour :

- Le traitement des patients atteints d'un CPNPC de stade III localement avancé et inopérable, dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de sels de platine.

Dans les versions du 1^{er} avril 2020 (pour la dose toutes les quatre semaines)¹⁸ et du 1^{er} janvier 2021 (pour la dose toutes les deux semaines)¹⁹ des protocoles de traitement, le BCCA qui s'est basé sur les publications de Baverel et coll.⁵ et Ogasawara et coll.⁷, a autorisé l'utilisation du durvalumab aux doses suivantes :

- 10 mg/kg toutes les deux semaines jusqu'à une dose maximale de 750 mg
- 20 mg/kg toutes les quatre semaines jusqu'à une dose maximale de 1 500 mg

La dose de 1 500 mg toutes les trois semaines est mentionnée dans la monographie du durvalumab de l'Agence pour la phase de combinaison à la chimiothérapie⁸, mais cette dose n'est présente dans aucun protocole spécifique utilisé pour traiter le CPPC de stade étendu, ce qui laisse penser que la dose n'a pas été évaluée par l'Agence et que son usage n'est pas encore remboursé par le régime public de la Colombie-Britannique dans cette indication.

5.3.2.2. CANCER CARE MANITOBA⁹

L'indication de traitement pour le CPNPC a été autorisée au Manitoba. Dans un document intitulé *Regimen Reference Order – THOR – durvalumab*, on trouve une note, sous le tableau concernant la posologie et le guide d'administration, indiquant que la dose maximale est de 750 mg (tous les 14 jours) ou de 1 500 mg (tous les 28 jours).

5.3.2.3. CANCER CARE ONTARIO (CCO)²⁰

En Ontario, le durvalumab est remboursé pour le :

- Traitement des patients atteints d'un CPNPC de stade III localement avancé et inopérable, dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de sels de platine.
- Traitement d'un CU localement avancé ou métastatique, dont :
 - la maladie a progressé durant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine;
 - la maladie a progressé au cours des 12 mois suivant une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante à base de sels de platine;

Dans la version de sa fiche portant sur le durvalumab datée de janvier 2020, le CCO n'autorise que la dose de 10 mg/kg toutes les deux semaines pour le traitement du CU et du CPNPC.

SECTION 6. | RÉSULTATS DE LA RECHERCHE

Études cliniques

Un tableau résumant les études cliniques pour les différentes indications est disponible à l'annexe III. Ce tableau indique les stratégies posologiques de chaque étude en fonction de la date du début du recrutement où les essais ont été réalisés afin de montrer l'évolution du choix de la posologie en fonction de la publication de l'étude de Baverel et coll.⁵

Étude clinique de phase I

Une étude clinique de phase I/II ayant permis de déterminer la dose de durvalumab a été. Les résultats ne semblent disponible que sur le site de clinicaltrials, numéro de référence : NCT01693562 – Étude 1108 A Phase 1/2 *Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MEDI4736 in Subjects With Advanced Solid Tumors*. Cette étude a permis de réaliser le modèle pharmacocinétique utilisé dans l'étude de Baverel et coll.⁵, qui sera discuté plus loin dans cette section.

Études cliniques utilisant la dose selon le poids pour les CPNPC (extrait tiré de l'évaluation de l'INESSS²)

L'étude PACIFIC^{21,22} est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo, dont le but était d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du durvalumab, comparativement à celles d'un placebo, comme traitement de consolidation après une chimioradiothérapie.

Elle a été réalisée auprès de 713 patients atteints d'un CPNPC localement avancé et inopérable, dont la maladie n'a pas progressé après au moins deux cycles de chimioradiothérapie concomitante à base d'un sel de platine (cisplatine ou carboplatine). Les patients devaient notamment présenter un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1. Ils ont été enrôlés sans prise en compte de leur niveau d'expression du PD-L1, du type histologique de la tumeur ni de la présence d'altérations géniques tumorales, telles que le réarrangement ALK ou la mutation du gène EGFR. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon l'âge (< 65 ans comparativement à ≥ 65 ans), le sexe et l'histoire tabagique. Les patients ont été répartis au cours des 42 jours suivant leur traitement de chimioradiothérapie, selon un ratio 2:1, pour recevoir le durvalumab à raison de 10 mg/kg ou un placebo par perfusion intraveineuse toutes les deux semaines pendant 12 mois ou jusqu'à la progression de la maladie ou à l'apparition d'une toxicité inacceptable. Les patients ayant terminé les 12 mois de traitement et ayant présenté une maladie stable, une réponse partielle ou complète pouvaient être réexposés au durvalumab ou au placebo pendant 12 mois en cas de progression locorégionale ultérieure.

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

Tableau 3 : Principaux résultats obtenus dans la population en intention de traiter

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

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

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

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

- Le niveau de preuve de cette étude est élevé et elle est jugée de bonne qualité méthodologique.
- Le placebo est un comparateur adéquat puisqu'en pratique, à la suite d'une chimioradiothérapie concomitante, les patients ne reçoivent pas de traitement et font l'objet d'une surveillance active.
- Les paramètres d'évaluation principaux sont d'importance clinique. Notons cependant que les traitements subséquents ont un effet confondant sur la survie globale. Puisque 22,4 % des patients du groupe placebo et 8 % des patients du groupe durvalumab ont reçu une immunothérapie en cas de progression, l'ampleur de la différence entre les groupes portant sur la survie globale pourrait avoir été influencée à la baisse.
- L'évaluation de la réponse par le comité indépendant a été réalisée selon les critères standards *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)*, qui ne sont pas spécifiques à l'immunothérapie.
- L'étude inclut un nombre suffisant de patients et les sujets sont généralement bien répartis entre les groupes.

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci ont un âge médian de 64 ans, présentent un CPNPC épidermoïde (46 %) ou non épidermoïde (54 %), ont un statut de performance selon l'ECOG de 0 (49 %) ou 1 (51 %), sont majoritairement des hommes (70 %) et sont fumeurs ou anciens fumeurs (91 %).
- Les types de chimiothérapies et la dose de radiothérapie administrés dans le cadre de la chimioradiothérapie sont généralement représentatifs de la pratique clinique au Québec et la réponse à la chimioradiothérapie est similaire entre les deux groupes.
- Bien que les patients de l'étude présentent certaines caractéristiques qui diffèrent de celles qui seraient observées en pratique, telles qu'un pourcentage plus élevé de patients présentant un ECOG de 0 et une tumeur de type épidermoïde, les experts estiment que la population étudiée correspond globalement à celle qui serait traitée au Québec à ce stade de la maladie.

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

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

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

En conclusion, les données provenant de l'étude PACIFIC permettent de reconnaître les avantages cliniques du durvalumab à une dose de 10 mg/kg toutes les deux semaines comme traitement de consolidation après une chimioradiothérapie et il comble un besoin de santé jugé important à ce stade de la maladie.

Une mise à jour des résultats concernant la SG à trois ans de l'étude PACIFIC a été publiée en 2020²³. Après une durée médiane de suivi de 33,3 mois, soit huit mois à la suite de la publication de la première analyse intermédiaire, le résultat du paramètre de SG est conséquent avec le précédent, et la survie médiane globale n'est toujours pas atteinte avec le durvalumab alors que la durée est de 29,1 mois avec le placebo. Lorsqu'il est exprimé en termes de pourcentage de patients, le taux de SG à 36 mois est respectivement de 57 % et de 43,5 %. Gray et coll. concluent que ces résultats témoignent d'un avantage à long terme de l'administration du durvalumab pour cette population et confirment la place de ce traitement comme traitement de référence.

Études cliniques évaluant la dose fixe dans les cas de CPNPC

La recherche de littérature scientifique n'a pas permis de répertorier des publications d'études cliniques évaluant spécifiquement une dose fixe de durvalumab pour le traitement du CPNPC.

Études cliniques comparant les différentes stratégies de dosage pour le traitement du CPNPC

La recherche de littérature scientifique n'a pas permis de répertorier d'études cliniques comparant spécifiquement le dosage selon le poids à la dose fixe de durvalumab pour le traitement du CPNPC.

Études pharmacocinétiques

Une étude de Baverel et coll.⁵ a évalué l'effet des schémas posologiques basés sur le poids corporel et à dose fixe à l'aide de simulations basées sur un modèle pharmacocinétique jugé définitif après la comparaison des trois modèles concurrents. Le modèle pharmacocinétique avait été établi à partir de prélèvements effectués dans le cadre des études 1108 (partiellement décrite dans la publication de Antonia et coll.⁴ et disponible sur clinicaltrials.gov), une étude de phase I/II, ouverte et multicentrique, au cours de laquelle les patients ont reçu des doses variant entre 0,1 et 10 mg/kg toutes les deux semaines, de 15 mg/kg toutes les trois semaines et de 20 mg/kg toutes les quatre semaines, et l'étude ATLANTIC²⁴, une étude de phase II, non comparative, ouverte et multicentrique, dans laquelle les patients recevaient la dose standard de 10 mg/kg toutes les deux semaines pour traiter un CPNPC. Dans ces deux études, les chercheurs ont conservé 7 406 prélèvements obtenus auprès de 1 409 patients qui ont donc servi à bâtir le modèle pharmacocinétique.

Deux schémas posologiques à dose fixe ont été évalués par rapport à la dose qui était le standard à ce moment-là, soit 10 mg/kg toutes les deux semaines : 750 mg toutes les deux semaines et 1 500 mg toutes les quatre semaines. L'évaluation a également porté sur un schéma posologique basé sur un poids corporel équivalent de 20 mg/kg toutes les quatre semaines pour être directement comparé à la dose de 1 500 mg toutes les quatre semaines. Les paramètres de simulation étaient les suivants : pour les simulations Q2SEM, un groupe de 1 000 patients virtuels a reçu du durvalumab à raison de 10 mg/kg ou 750 mg toutes les deux semaines pendant 26 semaines (14 doses), tandis que dans la simulation Q4SEM, un groupe de patients de taille similaire a reçu 20 mg/kg ou 1 500 mg toutes les quatre semaines pendant 26 semaines (sept doses). Les patients virtuels étaient ensuite suivis jusqu'à la semaine 52. Une simulation des covariables incluses dans le modèle pharmacocinétique final devant prédire les expositions au durvalumab a eu lieu pour obtenir une représentation de la population de patients cancéreux ayant reçu du durvalumab. À cet égard, la fourchette de poids corporel des sujets virtuels a été établie entre 40 et 110 kg avec une médiane de 75 kg. D'autres covariables de base ont été fixées en fonction de la valeur observée pour le patient typique (et elles ont été maintenues égales à leur valeur médiane ou fixées à leur valeur médiane de base dans le cas d'une covariable variant dans le temps).

Les profils de concentration ont servi à comparer les schémas posologiques en fonction du temps prédit (voir figure 4) et des paramètres d'exposition pharmacocinétique à l'état d'équilibre : aire sous la courbe à l'état d'équilibre (ASC_{ss}), 0- 28 jours, concentration maximale à l'état d'équilibre (C_{max ss}) et concentration minimale à l'état d'équilibre (C_{min ss}) (voir en annexe IV). Les résultats de la simulation ont montré que les quatre schémas produisaient une exposition médiane à l'état d'équilibre similaire (ASC_{ss}, 0-28 jours), sans augmentation des niveaux d'exposition lors du passage à une dose fixe. Les C_{max ss} et C_{min ss} étaient respectivement 53 % plus élevées et 21 % plus faibles, soit 1 500 mg toutes les quatre semaines par rapport à 10 mg/kg toutes les deux semaines. Cependant, compte tenu de l'indice thérapeutique relativement large du durvalumab, les auteurs indiquent que l'augmentation du rapport C_{max} / C_{min} de la dose de 1 500 mg toutes les quatre semaines par rapport à 10 mg/kg toutes les deux semaines ne devrait pas entraîner d'augmentation du risque de surdosage ou de sous-dosage pour les patients.

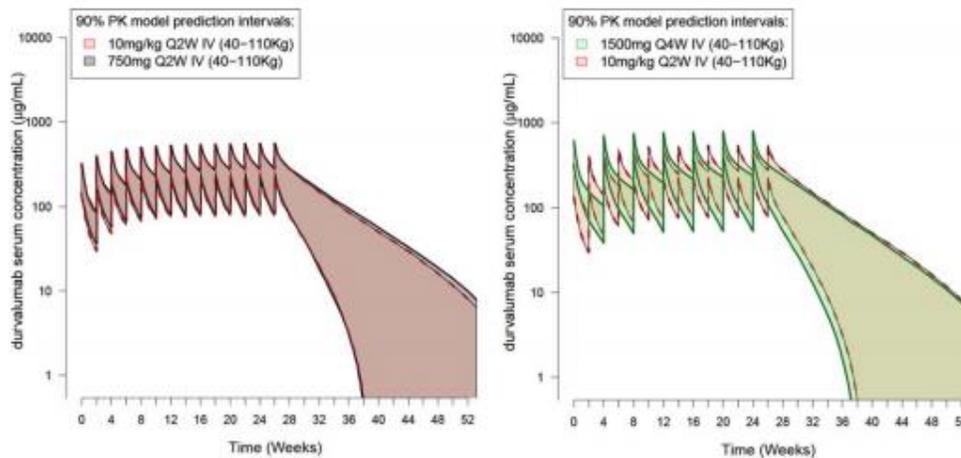


Figure 4 Simulated PK profiles of durvalumab following weight-based dosing regimens (10 mg/kg q2w i.v.) compared with flat-dosing. **(a)** 750 mg q2w i.v.; **(b)** 1,500 mg q4w i.v. The area (pink, gray, and green) represents the 90% prediction interval from the semimechanistic time-varying CL model according to three different dosing schemes; they are delimited by the 5th and 95th percentiles of the simulated PK data obtained from a pool of $n = 1,000$ virtual patients. Only the body weight covariate effect was investigated (no time-varying covariate were used for simulations). [Color figure can be viewed at cpt-journal.com]

Figure tirée de Baverel PG, Dubois VFS, Jin CY et coll. *Population Pharmacokinetics of Durvalumab in Cancer Patients and Association With Longitudinal Biomarkers of Disease Status*. *Clin Pharmacol Ther*. 2018 Apr;103(4):631-642.⁵

Selon les auteurs, ces résultats appuient une potentielle interchangeabilité entre la dose standard de 10 mg/kg toutes les deux semaines et la dose fixe de 750 mg toutes les deux semaines, ainsi qu'avec la dose de 1 500 mg toutes les quatre semaines (équivalente, mais utilisée moins fréquemment). En raison de sa plus grande facilité d'utilisation, la dose de 1 500 mg toutes les quatre semaines est probablement celle qui sera employée dans les prochaines études évaluant le durvalumab pour toutes les indications.

Une seconde étude d'Ogasawara et coll.⁷ a également évalué la pharmacocinétique du durvalumab. Elle avait pour but de développer un modèle pharmacocinétique populationnel pour l'usage du durvalumab pour des patients souffrant de différents cancers hématologiques en plus d'évaluer les effets démographiques, propres à chaque type de cancer, sur la pharmacocinétique du médicament. Au total, 1 812 prélèvements réalisés auprès de 267 patients souffrant de syndromes myélodysplasiques, de leucémie myéloïde aigüe, de myélome multiple, de lymphome non hodgkinien et de lymphome de Hodgkin ont été inclus dans le modèle. Les auteurs ont conclu que la pharmacocinétique du durvalumab pour les cancers hématologiques correspondait à celle rapportée pour les cancers non hématologiques. Leurs résultats permettent d'appuyer l'usage de la dose de 1 500 mg toutes les quatre semaines pour tous les types de cancers, cet usage étant basé sur une exposition adéquate au médicament.

De plus, tel que l'affirme la monographie canadienne, la pharmacocinétique du durvalumab en monothérapie est comparable à celle du durvalumab en association avec une chimiothérapie¹.

SECTION 7. | SOMMAIRE DES DONNÉES PHARMACOÉCONOMIQUES

Notons que le durvalumab est disponible en fioles de 500 mg au coût de 4 067,55 \$ et en fioles de 120 mg au coût de 976,20 \$ (McKesson, en date du 12 avril 2021), soit 8,135 \$/mg. Ces coûts réels diffèrent des coûts utilisés dans l'évaluation de l'INESSS publiée en février 2019² (prix des fioles de 500 mg et 120 mg respectivement de 3 911,11 \$ et de 938,67 \$) en raison de l'ajout des frais de distribution exigés par les grossistes.

Tableau 4 : Durvalumab (Imfinzi^{MC})

Médicaments Durvalumab (Imfinzi ^{MC})	Coût (\$)
Toutes les deux semaines (Dose en fonction du poids)	Dose de 10 mg/kg/dose = 81,35 \$/kg/dose. Pour un patient de poids moyen (70* kg) : 700 mg = 5 694,50 \$ par dose**
Toutes les deux semaines (Dose maximale de 750 mg) (Posologie absente de la monographie)	750 mg/dose = 6 101,25 \$ par dose**
Toutes les quatre semaines (Dose en fonction du poids) (Posologie absente de la monographie)	Dose de 20 mg/kg/dose = 162,70 \$/kg/dose. Pour un patient de poids moyen (70* kg) : 1 400 mg = 11 389 \$ par dose**
Toutes les 4 semaines (Dose fixe)	1 500 mg/dose = 12 202,50 \$ par dose **

*Poids moyen utilisé dans l'évaluation de l'INESSS²

**Ces coûts sont calculés en fonction de l'hypothèse selon laquelle il n'y a aucune perte de durvalumab.

Les données budgétaires et pharmacoéconomiques réalisées par l'INESSS sont présentées à l'annexe V.

SECTION 8. | ANALYSE / RECOMMANDATIONS

Les doses de durvalumab approuvées par Santé Canada sont actuellement de 10 mg/kg toutes les deux semaines pour le traitement du CPNPC et du CU et de 1 500 mg initialement toutes les trois semaines pendant la phase de combinaison avec la chimiothérapie, puis toutes les quatre semaines par la suite pour le traitement du CPPC.

Aux États-Unis, depuis mars 2020, la FDA s'est basée sur les résultats de l'étude pharmacocinétique de Baverel et coll.⁵ et sur le fait que le durvalumab est sécuritaire et bien toléré jusqu'à des doses de 20 mg/kg⁴, pour autoriser qu'à la dose initiale approuvée de durvalumab de 10 mg/kg toutes les deux semaines soit ajoutée la possibilité de donner également une dose fixe de 1 500 mg toutes les quatre semaines pour les indications déjà approuvées dans la monographie. Il en est de même au Canada, qui a approuvé la dose initiale 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 de traitement du CPPC³.

L'étude de Baverel et coll.⁵ avait également démontré que la posologie de 750 mg toutes les deux semaines offrait une exposition équivalente aux deux posologies approuvées par la suite, mais elle n'est plus très fréquemment mentionnée dans les études et les outils développés pour le durvalumab par le fabricant. Quant à l'étude d'Osagawara⁷, elle a permis de démontrer que l'exposition au médicament des patients recevant une même dose était la même, peu importe s'ils souffraient d'un cancer hématologique ou d'une tumeur solide. Finalement, la monographie mentionne que la pharmacocinétique du durvalumab en monothérapie est comparable à celle du durvalumab associé à une chimiothérapie¹.

Bien que le médicament ait été évalué par l'INESSS, l'évaluation de la justesse de la dose utilisée pour chaque indication ne fait pas partie du mandat du comité responsable de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription à la Liste des médicaments. Cette équipe examine la dose utilisée dans les études. Une équipe responsable de l'usage optimal des médicaments a publié en septembre 2020²⁵ un ouvrage portant sur le choix posologique du nivolumab et du pembrolizumab, mais elle ne s'est pas encore penchée sur le cas du durvalumab.

Les arguments utilisés par l'industrie pour favoriser l'utilisation d'une dose fixe sont : la diminution du risque d'erreur de prescription et de préparation par une simplification de la posologie (une seule dose pour tous), la diminution du risque infectieux (par la diminution du nombre de ponctions dans une même fiole de médicament) et l'élimination des pertes par une utilisation de la quantité complète du médicament de chaque fiole. Étant donné le volume d'utilisation de ce médicament dans nos centres et les politiques en vigueur au Québec, le PGTM considère que ces arguments ne s'appliquent que peu ou pas du tout à nos CHU.

Aucune étude clinique n'a comparé directement les doses fixes aux doses en fonction du poids, par contre, plusieurs études ont comparé des doses en fonction du poids de 10 mg/kg toutes les 2 semaines et de 20 mg/kg toutes les 4 semaines. Quant aux études portant sur les doses fixes, nous avons trouvé des études ayant évalué des doses de 750 mg toutes les 2 semaines, de 1 125 mg toutes les 3 semaines et de 1 500 mg toutes les 4 semaines, mais aucune étude comparant les posologies fixes entre elles n'a pas été répertoriée.

Faits à considérer

- La monographie canadienne du durvalumab, révisée le 31 mars 2021, recommande des doses différentes en fonction de l'indication, soit en fonction du poids (10 mg/kg toutes les deux semaines) pour le CPNPC et le CU et la dose fixe de 1 500 mg toutes les quatre semaines pour le traitement du CPPC¹ à la suite d'une combinaison avec une chimiothérapie à raison de 1 500 mg toutes les trois semaines pendant quatre cycles.

- Du côté américain, la Food and Drug Administration (FDA) a approuvé en novembre 2020 de nouvelles options de dosage du durvalumab. Le site internet d'Imfinzi^{MC} destiné aux professionnels de la santé (<https://www.imfinzihcp.com/>) soutient que, pour les patients dont le poids est égal ou supérieur à 30 kg, les doses de 10 mg/kg toutes les deux semaines et la dose fixe de 1 500 mg toutes les quatre semaines peuvent être utilisées en monothérapie pour traiter les patients souffrant d'un CPNPC. De plus, il précise que les patients de moins de 30 kg doivent recevoir une dose en fonction du poids, équivalente à 10 mg/kg toutes les deux semaines (soit 10 mg/kg toutes les deux semaines ou 20 mg/kg toutes les quatre semaines)³.
- D'un point de vue pharmacologique, le durvalumab possède un index thérapeutique large, car il a été étudié à des doses allant de 0,1 à 20 mg/kg administrées toutes les deux, trois ou quatre semaines. L'exposition au médicament a augmenté plus que proportionnellement à la dose (pharmacocinétique non linéaire) aux doses inférieures à 3 mg/kg et proportionnellement à la dose (pharmacocinétique linéaire) aux doses supérieures ou égales à 3 mg/kg. La pharmacocinétique du durvalumab en monothérapie est comparable à celle du durvalumab en association avec une chimiothérapie¹.
- La pharmacocinétique du durvalumab s'est approchée de la linéarité à des doses supérieures ou égales à 3 mg/kg, administrées toutes les deux semaines, ce qui évoque une saturation des cibles presque complète (récepteur PD-L1 soluble et lié à la membrane cellulaire) et a montré, en outre, que la fréquence d'administration du durvalumab peut être adaptée à un régime particulier étant donné la linéarité observée à des doses supérieures à 3 mg/kg⁴. On estime à 21 jours le temps de demi-vie du durvalumab à ces doses¹.
- Aucune étude clinique n'a été réalisée pour comparer directement l'efficacité et l'innocuité entre les différentes stratégies de dosages discutées dans cette évaluation.
- Seule une étude de pharmacocinétique réalisée par MedImmune (Baverel et coll.), filiale de la compagnie AstraZeneca (compagnie pharmaceutique qui produit et distribue le durvalumab), a comparé indirectement différentes stratégies de dosage et estimé leurs effets sur la relation entre la dose, l'exposition et l'efficacité ainsi que l'innocuité du durvalumab⁵.
- Baverel et coll. ont mesuré les taux sériques à la suite de l'administration du durvalumab à 1 409 patients provenant de deux études. Dans ces études (étude 1108 et ATLANTIC), les doses de durvalumab variaient de 0,1 à 10 mg/kg toutes les deux semaines, elles étaient de 15 mg/kg toutes les trois semaines et de 20 mg/kg toutes les quatre semaines. Les auteurs ont ainsi récolté 7 407 échantillons auprès de patients atteints de plusieurs types de cancer, dont (liste non exhaustive) : le mélanome, le CPNPC, le cancer pancréatique, le CPPC, le cancer avec instabilité microsatellitaire élevée (« MSI-H ») et le cancer de l'ovaire. Le poids moyen de ces patients était de 69,8 kg. L'étude de Baverel et coll. a permis d'illustrer que la relation entre la dose, l'exposition et l'efficacité ainsi que l'innocuité du durvalumab était comparable entre les trois groupes, soit celui qui recevait des doses de 750 mg toutes les deux semaines, celui qui recevait 1 500 mg toutes les quatre semaines et celui ayant reçu des doses de 3 mg/kg toutes les deux semaines. La fourchette de poids des patients allait de 40 à 110 kg⁵.
- Les résultats de la simulation ont indiqué que les quatre schémas posologiques (10 mg/kg toutes les deux semaines ; 750 mg toutes les deux semaines ; 20 mg/kg toutes les quatre semaines ; 1 500 mg toutes les quatre semaines) produisaient une exposition (aire sous la courbe – ASC₀₋₂₈) médiane à l'état d'équilibre similaire, sans augmentation des niveaux d'exposition aux extrémités de la courbe de distribution du poids corporel lors du passage à une posologie fixe et unique. Les C_{max} et C_{min} à l'état d'équilibre étaient respectivement 53 % plus élevées et 21 % plus faibles avec 1 500 mg toutes les quatre semaines par rapport à 10 mg/kg toutes les deux semaines. Cependant, compte tenu de la fenêtre d'indice thérapeutique relativement large du durvalumab, l'augmentation du rapport C_{max} / C_{min} de la dose de 1 500 mg toutes les quatre semaines par

rapport à 10 mg/kg toutes les deux semaines ne devrait pas, selon les auteurs, entraîner d'augmentation du risque de surdosage ou de sous-dosage pour les patients⁵.

- En raison de l'équivalence entre les doses de 750 mg toutes les deux semaines et de 1 500 mg toutes les quatre semaines, aucune suite n'a été donnée à l'usage de la dose de 750 mg toutes les deux semaines, qui est moins intéressante pour la plupart des patients, compte tenu de la fréquence des visites à la clinique d'oncologie.
- Malgré le fait qu'elle repose sur un modèle pharmacocinétique populationnel et que tous les auteurs, au moment de l'étude, étaient employés de la compagnie qui commercialise le durvalumab ou de l'une de ses filiales, cette étude a été jugée assez satisfaisante par les agences réglementaires (notamment la FDA et l'Agence européenne des médicaments [EMA]) pour accepter que les deux stratégies de dosage (soit 10 mg/kg toutes les deux semaines ou 1 500 mg [dose fixe] toutes les quatre semaines) n'entraîneraient pas de différences cliniques significatives sur l'innocuité et l'efficacité^{3,6}. Baverel et coll. mentionnent que leurs résultats appuient la possibilité d'un changement pour une dose fixe de 750 mg toutes deux semaines ou pour une dose moins fréquente, et plus acceptable pour le patient, de 1 500 mg toutes les quatre semaines⁵.
- En se basant sur les résultats de cette étude, de la pharmacologie clinique et des résultats des différentes études cliniques préalables par indication, les auteurs ont conclu que la modification de la stratégie de dosage ne modifierait pas de manière importante la réponse clinique. Les agences réglementaires (FDA et EMA) ont donc accepté que cette nouvelle posologie puisse être une solution de remplacement des autres dosages déjà approuvés^{3,6}. Aucune étude clinique disponible, publiée actuellement, n'a comparé directement la dose fixe de 1 500 mg par rapport aux autres doses utilisées.
- Dans sa version du 21 septembre 2020, la monographie canadienne indique que la pharmacocinétique du durvalumab en monothérapie et celle du durvalumab en association avec une chimiothérapie sont comparables¹. Donc si la dose de 1 500 mg toutes les trois ou quatre semaines peut être utilisée en combinaison avec la chimiothérapie et que la dose de 10 mg/kg en monothérapie peut être administrée toutes les deux semaines, les doses de 10 mg/kg toutes les 2 semaines et de 1 500 mg toutes les quatre semaines peuvent être utilisées dans chacune des indications.
- Ogasawara et al. ont évalué la pharmacocinétique d'une dose de 1 500 mg de durvalumab pour le traitement de différents types de cancers solides et hématologiques. Ils ont conclu que la pharmacocinétique du durvalumab pour les cancers hématologiques correspondait à celle rapportée pour les cancers non hématologiques. Leurs résultats permettent d'appuyer l'usage d'une même dose, si on se base sur une exposition adéquate au médicament pour tous les types de cancers⁷.
- La monographie canadienne mentionne la dose de 20 mg/kg toutes les quatre semaines, mais seulement pour le traitement du CPPC de stade étendu¹ des patients dont le poids est égal ou inférieur à 30 kg, et aucune étude clinique n'a spécifiquement évalué cette dose pour les patients de plus de 30 kg. Cependant, certains organismes provinciaux, comme le British Columbia Cancer Agency (BCCA) et le Cancer Care Manitoba, recommandent le durvalumab à la dose de 20 mg/kg jusqu'à un maximum de 1 500 mg toutes les quatre semaines pour tous les patients, quels que soient leur poids et les indications^{8,9}.

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 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.

Faits supplémentaires à considérer :

- Le durvalumab utilisé selon la dose initialement approuvée par Santé Canada (poids moyen = 70 kg), au prix estimé de 5 695 \$ par dose toutes les deux semaines (ou environ 11 390 \$ par période de 28 jours), entraîne déjà à lui seul un fardeau économique important, se chiffrant en millions de dollars, ce qui pèse lourd sur les budgets des établissements de santé du Québec².
- Le poids moyen utilisé pour déterminer la dose fixe de 1 500 mg toutes les quatre semaines est de 75 kg, ce qui est environ 6 à 7 % plus élevé que le poids moyen des patients utilisé dans les modèles d'évaluation économique de l'INESSS, qui est de 70 kg.
- Une plus grande utilisation de la dose fixe de 1 500 mg administrée toutes les quatre semaines à tous les patients serait associée à une augmentation des dépenses, probablement sans que des avantages y soient associés. En effet, il en coûterait 11 390 \$ pour deux doses de durvalumab de 10 mg/kg chacune, toutes les deux semaines, par rapport à 12 200 \$ toutes les quatre semaines à la dose fixe de 1 500 mg, soit une augmentation d'environ 10 500 \$ par patient et par année de traitement. Selon les évaluations de l'INESSS, pour la seule indication du traitement d'entretien après une chimioradiothérapie pour le CPNPC, le Québec traitera environ 500 patients par année à

partir de la 3^e année suivant l'approbation. Cette augmentation de 10 500 \$ par patient pourrait donc se traduire par un alourdissement d'environ 5 250 000 \$ du budget du système de santé québécois.

- À cette augmentation, il faut aussi considérer l'approbation probable du durvalumab en CPPC dont le dossier est en attente de décision par le ministre (en date du 7 juillet 2021). Pour cette seule indication, l'INESSS a estimé 1 460 patients sur trois ans¹⁰. Il faut également considérer, en plus des augmentations associées à la dose fixe, les augmentations associées au fait que les quatre premières doses, celles données en association avec la chimiothérapie, sont administrées aux trois semaines, plutôt qu'aux quatre semaines, à la même dose fixe de 1 500 mg, plutôt qu'à une dose proportionnelle à la fréquence en se basant sur l'étude CASPIAN¹¹.
- Dans le protocole de l'étude CASPIAN, disponible sur le site clinicaltrials.gov, le choix de la dose de durvalumab de 1 500 mg administrée toutes les trois semaines repose sur les arguments suivants :
 - Une étude réalisée par Lee et coll. (étude D419SC00001) a exploré l'innocuité d'un schéma posologique toutes les trois semaines en association avec une chimiothérapie¹², dans laquelle le trémélimumab a été administré à raison de 75 mg en association avec 1 120 mg de durvalumab, toutes les trois semaines, suivi de 1 120 mg de durvalumab toutes les trois semaines. La combinaison a été jugée tolérable et la toxicité associée gérable. La dose de 1 120 mg toutes les trois semaines de durvalumab est l'équivalent de la dose standard de 1 500 mg toutes les quatre semaines.
 - Selon les auteurs de l'étude CASPIAN, l'augmentation relative de la densité de dose de durvalumab (c'est-à-dire 1 500 mg toutes les trois semaines au lieu de toutes les quatre semaines) est appuyée par le fait que les toxicités attribuables au durvalumab ne semblent pas dépendre de la dose, et la modélisation pharmacocinétique ne révèle « aucune différence significative des concentrations de médicament » entre une administration toutes les trois semaines et toutes les quatre semaines. (Traduction textuelle tirée du protocole de CASPIAN, p.35 : « *The relative increase in dose density of durvalumab (ie, 1500 mg Q3W instead of Q4W) is supported by the fact that toxicities attributable to durvalumab do not appear dose dependent, and pharmacokinetic modeling reveals no meaningful differences in drug levels between Q3W and Q4W dosing.* »)¹⁰
- L'utilisation de la dose de 1 500 mg toutes les trois semaines plutôt que toutes les quatre semaines revient donc, essentiellement, à donner à tous ces patients une dose supplémentaire de 1 500 mg (au coût approximatif d'environ 12 000\$) pour « aucune différence significative des concentrations de médicament ».
- Les arguments habituellement avancés par l'industrie en faveur de l'utilisation d'une dose fixe sont : la facilité de prescription par les médecins; la diminution du risque d'erreur et du temps de préparation à la pharmacie; la diminution des pertes de médicaments à la suite de l'obligation de jeter les quantités inutilisées de médicament après la ponction initiale; la diminution du risque d'infection en limitant le nombre de ponctions de chaque fiole de médicament. Étant donné le volume d'utilisation de ce médicament dans nos établissements de santé, le PGTM considère que ces arguments ne s'appliquent que peu ou pas du tout à nos CHU.
- Selon les estimations du PGTM, l'utilisation de la dose fixe de 1 500 mg toutes les quatre semaines augmenterait les dépenses en durvalumab des CHU d'environ 6 %, alors que le fait de donner 10 mg/kg toutes les deux semaines jusqu'à une dose maximale de 750 mg toutes les deux semaines (ou 20 mg/kg jusqu'à un maximum de 1 500 mg toutes les quatre semaines) permettrait, dans le cas du CPNPC, de générer des économies de l'ordre d'environ 5 % par rapport à l'utilisation de la dose en fonction du poids sans dose maximale.
- Le régime posologique laissant un intervalle de quatre semaines entre les doses offre l'avantage d'être moins exigeant pour les patients et permettrait de désengorger les cliniques externes d'oncologie.

- La monographie canadienne mentionne la dose de 20 mg/kg toutes les quatre semaines pour le traitement combiné avec la chimiothérapie des CPPC de patients dont le poids est égal ou inférieur à 30 kg¹. Cette posologie appliquée aux autres indications permettrait de traiter les patients toutes les quatre semaines, ce qui engendrerait des économies liées à la dose en mg/kg jusqu'à une dose maximale de 1 500 mg.
- Dans ses recommandations finales sur l'utilisation du durvalumab en CPPC, le programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS a choisi de ne pas conclure sur l'utilisation d'une dose en fonction du poids dans cette indication, en arguant que cela n'avait pas été évalué dans l'étude CASPIAN. Par contre, le PPEA conclut en affirmant que les régimes publics des différentes provinces devront tenir compte de l'impact budgétaire potentiel du dosage basé sur le poids dans leurs évaluations du durvalumab¹³.
- Dans cette même ligne de pensée, deux organismes cancéreux provinciaux, le BCCA et le Cancer Care Manitoba autorisent le durvalumab aux doses en fonction du poids jusqu'à une dose maximale en CPNPC, soit :
 - 10 mg/kg jusqu'à un maximum de 750 mg toutes les deux semaines
OU
 - 20 mg/kg jusqu'à un maximum de 1 500 mg toutes les quatre semaines

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

SECTION 9. AUTEURS ET RÉVISEURS

Rédaction du document PGTM

Ghislain Bérard, pharmacien, CIUSSS de l'Estrie-CHUS

Chantal Guévremont, pharmacienne, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Révision du document PGTM

Nathalie Marcotte, pharmacienne, CHU de Québec – Université Laval

Révision d'experts

Nathalie Letarte, pharmacienne, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Dr Raghu Rajan, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Titre du document : Durvalumab (Imfinzi^{MC}) – Quelle stratégie posologique devrait-on privilégier : dose en fonction du poids, dose fixe ou dose en fonction du poids avec dose maximale?

Révisé et approuvé par le comité scientifique du PGTM le : 22 juin 2021

Les membres du comité scientifique du PGTM n'ont rapporté aucun conflit d'intérêts lors de la préparation de ce document.

Membres du comité scientifique :

Ghislain Bérard, CIUSSS de l'Estrie – CHUS

Dre Louise Deschênes, CHU de Québec – Université de Laval

Dr Paul Farand, CIUSSS de l'Estrie – CHUS

Dr Daniel Froment, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Dr Philippe Ovetchkine, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ)

Chantal Guévremont, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Nathalie Marcotte, CHU de Québec – Université de Laval

Élaine Pelletier, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ)

Dr Raghu Rajan, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

France Varin, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Révisé et approuvé par le comité exécutif du PGTM le : 1^{er} octobre 2021

Disponible sur le site web du PGTM : www.pgtm.qc.ca

ANNEXE 1 STRATÉGIES DE RECHERCHE DANS LES BASES DE DONNÉES INDEXÉES

Requête de recherche sur PubMed

"Durvalumab" OR "imfinzi" AND "non-small-cell lung cancer"

Limit search to: "Full text"

Limit search to: "Clinical Trial" or "Clinical Trial, phase III" or "guideline" or "meta-analysis" or "observational study" or "practice guideline" or "randomized controlled trial" or "review" or "systemic review"

Limit search to: 5 years

Limit search to: humans

Limit search to: "English" or "French"

Limit search to: Adults 19+ years

Requête de recherche sur EmBase et OVID

1. "Durvalumab"
2. "imfinzi"
3. 1 OR 2
4. "non-small-cell lung cancer"
5. limit 4 to english language
6. limit 5 to full text
7. limit 6 to human
8. limit 7 to humans
9. limit 8 to yr = « 2016-current »
10. 3 AND 9

ANNEXE 2 SITES CONSULTÉS POUR LA RECHERCHE DE LITTÉRATURE GRISE

<https://health-products.canada.ca/noc-ac/index-eng.jsp>

<https://www.inesss.qc.ca/>

https://www.ramq.gouv.qc.ca/sites/default/files/documents/liste-med-etab-2021-05-27-fr_1.pdf

<https://www.cadth.ca/fr/search?keywords=durvalumab>

<http://www.ema.europa.eu>

<https://www.fda.gov>

Autres sources documentaires

www.bccancer.bc.ca

www.cancercareontario.ca

www.cancercare.mb.ca

Seuls les sites sur lesquels de l'information pertinente a été trouvée et utilisée pour développer notre argumentaire ont été indiqués ici.

ANNEXE 3 SOMMAIRE DES ÉTUDES CLINIQUES SUR LE DURVALUMAB DANS DIFFÉRENTS TYPES DE CANCER

Indication	Référence/Auteurs	Année de début de recrutement	Méthodologie/N (durvalumab)	Dose de durvalumab
CPNPC stade III post-traitement de chimioradiothérapie	PACIFIC ²¹⁻²³	2014	Phase III randomisée (2 : 1) – (D) N = 473	10 mg/kg toutes les deux semaines
CPNPC avancé 3 ^e intention ou plus	ATLANTIC ²⁴	2014	Phase II ouverte – (D) N = 444	10 mg/kg toutes les deux semaines
CPNPC métastatique 1 ^{re} intention	MYSTIC ²⁶	2015	Phase III randomisée (1 : 1 : 1) – (D) N = 369 – (DT) N = 371	20 mg/kg toutes les quatre semaines
CPNPC localement avancé métastatique (stade IIIb/IV) 3 ^e intention ou plus	ARCTIC ²⁷	2015	Phase III randomisée ouverte Étude A (1 : 1): (D) N = 62 Étude B (3 : 2 : 2 : 1) : – (DT) N = 174 pendant 12 semaines suivi de (D) 34 semaines – (D) N = 117	Étude A : 10 mg/kg toutes les deux semaines Étude B : 20 mg/kg toutes les quatre semaines x 12 semaines (DT) puis 10 mg/kg toutes les deux semaines x 34 semaines (D) ou 10 mg/kg toutes les deux semaines (D)
CU localement avancé ou métastatique	Powles et coll ²⁸	2012	Phase I/II ouverte – (D) N = 191	10 mg/kg toutes les deux semaines
Tête et cou métastatique récurrent	EAGLE ²⁹	2015	Phase III randomisée, ouverte (1 : 1 : 1) – (D) N = 240 – (DT) N = 247	-10 mg/kg toutes les deux semaines 20 mg/kg toutes les quatre semaines puis 10 mg/kg toutes les deux semaines
Tête et cou métastatique récurrent	CONDOR ³⁰	2015	Phase II randomisée, ouverte (2 : 1 : 1) – (DT) N = 133 – (D) N = 67	-20 mg/kg toutes les deux semaines (DT) x 4 cycles puis 10 mg/kg toutes les deux semaines (D) -10 mg/kg toutes les deux semaines (D)
Tête et cou métastatique récurrent 2 ^e intention et plus	HAWK ³¹	2014	Phase II – (D) N = 111	10 mg/kg toutes les deux semaines
LF et LDGCB réfractaire / récurrent	Herrera et coll. ³²	2015	Phase 1b/2 ouverte – (D) N = 61 + ibrutinib	10 mg/kg toutes les deux semaines

SOMMAIRE DES ÉTUDES CLINIQUES SUR LE DURVALUMAB DANS DIFFÉRENTS TYPES DE CANCER

Cancer du sein métastatique HER2-	SAFIRO2-BREAST IMMUNO ³³	2016	Phase II randomisée (N = 199) – (D) N = 131	10 mg/kg toutes les deux semaines
CPPC étendu 1 ^{re} intention	CASPIAN ¹¹	2017	Phase III randomisée, contrôlée et ouverte (1 : 1 : 1) – (D)/Platine/Étoposide N = 268 – (DT)/Platine/Étoposide N = 268	(D) ou (DT) : 1 500 mg toutes les trois semaines puis 1 500 mg toutes les quatre semaines
CPPC en consolidation après le traitement de chimioradiothérapie	ADRIATIC ³⁴	2018 (en recrutement)	Phase III randomisée, double aveugle avec contrôle placebo (1 : 1 : 1) N = 724 (estimé à la fin du recrutement) – D – DT	1 500 mg toutes les quatre semaines
CPPC rechute	Thomas et coll. ³⁵	2015	Phase II – (D) N = 20	1 500 mg toutes les quatre semaines
Mésothéliome malin 1 ^{re} intention	DREAM ³⁶	2016	Phase 2 ouverte – (D) N = 54	1 125 mg toutes les trois semaines
Tumeurs solides avec une mutation du gène de réparation homologue (multiples indications et gènes)	GUIDE2REPAIR Fumet et coll. ³⁷	2020 (En recrutement)	Phase II N = 213 – Olaparib/D/T	1 500 mg toutes les quatre semaines
Cancer du sein triple négatif – traitement néoadjuvant	GeparNuevo ³⁸	2016	Phase II, multicentrique, prospective randomisée double aveugle placebo N = 174 – (D) N = 88	Une dose de 750 mg en monothérapie avant le début de la chimiothérapie puis 1 500 mg toutes les quatre semaines
Cancer du sein métastatique BRCA muté (Cohorte d'une étude avec multiples indications : cancer du sein, cancer des ovaires, cancer gastrique et rechute CPPC)	MEDIOLA ³⁹	2016	Phase I/II ouverte – (O) x 4 semaines puis (O) + (D) N = 30	1 500 mg toutes les quatre semaines
CU non résécable, localement avancé ou métastatique 1 ^{re} intention	DANUBE ⁴⁰	2015	Phase III randomisée ouverte (1 : 1 : 1) N = 1126 – (D) N = 346 – (DT) puis (D) phase d'entretien N = 342	1 500 mg toutes les quatre semaines

SOMMAIRE DES ÉTUDES CLINIQUES SUR LE DURVALUMAB DANS DIFFÉRENTS TYPES DE CANCER

CCR avancé réfractaire	Chen et coll. ⁴¹	2016	Phase II randomisée (2 : 1) N = 180 – (DT) N = 119	1 500 mg toutes les quatre semaines
Tumeurs solides chez patients infectés par le VIH-1	DURVAST ⁴²	2017	Phase 2 non randomisée, ouverte – (D) N = 20	1 500 mg toutes les quatre semaines
Cancer des ovaires stade avancé néoadjuvant	KGOG 3046 ⁴³	2019	Phase II N = 24 Durvalumab + Tremelimumab + chimiothérapie	Néoadjuvant : 1 500 mg toutes les trois semaines Adjuvant : 1 120 mg toutes les trois semaines
Cancer des ovaires avancé	Zamarin et coll. ⁴⁴	2016	Phase II N = 27 Durvalumab + Folate receptor alpha vaccine TPIV200	750 mg Jours 1 et 15 (Cycle de 28 jours)
Tête et cou métastatique	Bahig et coll. ⁴⁵	2018 (En recrutement)	Phase I/II N = 35	1 500 mg toutes les quatre semaines

Légende

Indications reconnues par Santé Canada : caractères gras.

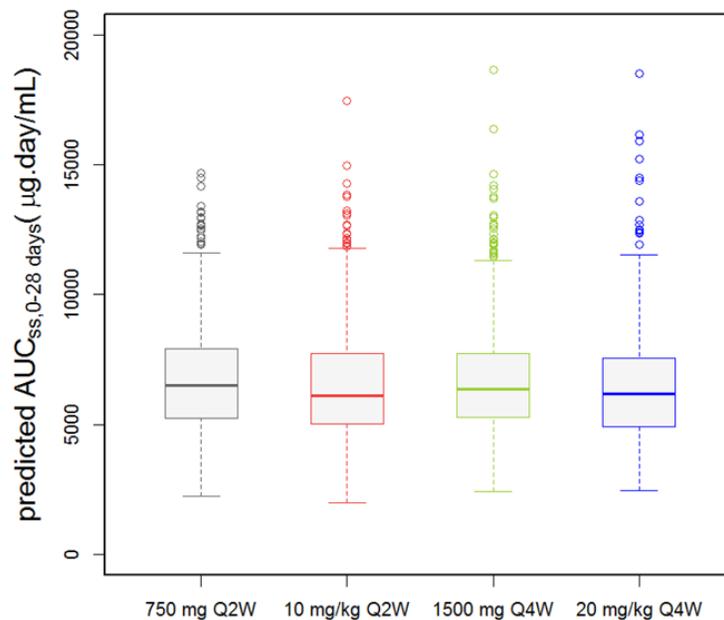
D = Durvalumab,

T = Tremelimumab,

LDGCB = Lymphome diffus à grandes cellules B,

LF = Lymphome folliculaire

ANNEXE 4 DONNÉES PHARMACOCINÉTIQUES TIRÉES DE BAVEREL ET COLL.⁵



Graphique des distributions prédites de l'ASC_{ss} pour 4 schémas posologiques de durvalumab. Graphique disponible dans le matériel supplémentaire accompagnant l'étude de Baverel et coll.⁵

Légende

ASC_{ss} = aire sous la courbe concentration plasmatique au temps à l'état d'équilibre;

Q2W = toutes les deux semaines; Q4W = toutes les quatre semaines.

L'ASC_{ss} prédite, 0-28 jours, a été utilisée pour comparer les niveaux d'exposition au durvalumab prédits par le modèle à travers les schémas posologiques pour un intervalle de dosage comparable étant donné la différence de fréquence d'administration (Q2W versus Q4W).

ANNEXE 5 IMPACT BUDGÉTAIRE ET DONNÉES PHARMACOÉCONOMIQUES

Données pharmacoéconomiques – tirées de l'évaluation du CPNPC faite par l'INESSS²

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

Le prix soumis d'une fiole contenant 120 mg ou 500 mg de durvalumab est respectivement de 938,67 \$ et de 3 911,11 \$^a. Le coût de chaque cycle de 14 jours de traitement, à la dose recommandée de 10 mg/kg au jour 1, est de 5788 \$. Ce médicament est administré pour une durée maximale de 12 mois, ce qui correspond à un coût de 150 488 \$. Ces coûts sont calculés pour une personne qui pèse 70 kg et les pertes en médicament sont considérées selon la durée de la stabilité.

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

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

CPNPC : Cancer du poumon non à petites cellules.

- a Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une proportion de patients atteints d'un CPNPC de stade III de 19 % (Comité consultatif de la Société canadienne du cancer, 2018), d'une proportion qui reçoit de la chimioradiothérapie de 33 % et de parts de marché plus faibles (54 %, 63 % et 72 %).
- b Les estimations sont réalisées en tenant compte du fait que, parmi les patients atteints d'un CPNPC non résecable et traités, 60 % d'entre eux reçoivent de la chimioradiothérapie. De plus, des parts de marché plus élevées sont considérées (66 %, 77 % et 88 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts supplémentaires de 90,5 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements au cours des trois premières années après l'inscription du durvalumab sur la Liste de médicaments. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 1 280 patients seraient traités au cours de ces années (nombre moyen annuel de 426 patients).

Il est à noter que ces évaluations ont été effectuées avant la pandémie et avant l'acceptation par la FDA et l'EMA de la dose de 1 500 mg toutes les quatre semaines. Cette dose est supérieure à la dose moyenne utilisée si on prend en compte le poids réel des patients. De plus, certains centres, mais pas tous, ont accepté d'utiliser une dose équivalente de 20 mg/kg toutes les quatre semaines, jusqu'à un maximum de 1 500 mg, alors que rares sont les centres qui ont approuvé une dose maximale de 750 mg toutes les deux semaines pour les patients ne voulant ou ne pouvant le recevoir toutes les quatre

^a Il est à noter que ces estimations ne tiennent pas compte des frais de distribution exigés par les grossistes.

semaines. Il en découle une situation où les estimations de l'INESSS ne sont plus exactes et où le médicament n'est pas utilisé de façon optimale par rapport à son coût.

Impact budgétaire des différentes stratégies de dosage

Notre recherche de littérature n'a permis de recenser aucune étude pharmacoéconomique qui ait spécifiquement évalué les différentes stratégies de dosage avec le durvalumab.

Par contre, une étude pharmacoéconomique réalisée sur le pembrolizumab et publiée en décembre 2017 par Goldstein et coll. a démontré que l'utilisation d'une dose fixe par rapport à une dose en fonction du poids pour le traitement de première intention du CPNPC occasionnait une augmentation des coûts associés à ce médicament, qui ne se traduisait pas nécessairement en avantage clinique⁴⁶. Les auteurs de cette étude avaient calculé la taille de la population cible et le poids des patients qui pourraient être traités avec du pembrolizumab annuellement et estimé le nombre de cycles à recevoir en se basant sur les résultats de SSP et SG de l'étude KEYNOTE-024⁴⁷ et un modèle d'extrapolation de Weibull. Leur modèle de base a permis d'estimer que l'utilisation de la dose fixe de pembrolizumab coûterait environ 3 440 127 429 \$ US, alors que la dose en fonction du poids environ 2 614 496 846 \$ US, soit une différence de plus de 825 millions en dollars américains (24 % d'économie) en faveur de la dose en fonction du poids.

Il est logique de penser que ce modèle pourrait aussi être applicable au durvalumab. Bien entendu, puisque le poids utilisé pour déterminer la dose fixe de durvalumab est de 75 kg, plutôt que les 100 kg utilisés avec le pembrolizumab, les économies possibles seraient probablement moindres (soit aux alentours de 6 à 7 % avec le durvalumab, plutôt que les 24 % estimés par Goldstein et coll.⁴⁵ pour le pembrolizumab).

Afin de tester cette hypothèse, en se servant des données estimées par l'INESSS (impact brut sur trois ans) présentées dans son avis au ministre sur l'utilisation du durvalumab en CPNPC publiée en 2019, nous avons créé un modèle dans lequel nous avons testé différentes stratégies de dosage en nous servant des données utilisées par l'INESSS dans leur tableau d'impact budgétaire de l'inscription d'Imfinzi^{MC} sur trois ans présentées dans son avis au ministre sur l'utilisation du durvalumab en CPNPC publiée en 2019² (soit 122 863 063 \$ [pour une dose selon le poids de 10 mg/kg toutes les 2 semaines] pour 1 280 patients).

(Variable selon modèle de l'INESSS 1 280 patient, poids moyen = 70 kg, coût par cycle, 5 788 \$/cycle (dose selon poids en prenant en compte les pertes de médicament), nombre moyen de cycles = 16,58 cycles)

Pour limiter les pertes, quelques stratégies pouvaient être utilisées selon le volume de patients de chacun des centres. En effet, en raison de la grande utilisation que certains centres font de ce médicament, il serait possible de regrouper les visites des patients recevant le durvalumab sur quelques journées ciblées chaque semaine afin de pouvoir utiliser le reste de la fiole pour le patient suivant. Les centres ayant un volume plus faible de patients recevant le durvalumab pourraient également utiliser une standardisation des doses (*dose-banding*)^b jusqu'à une dose maximale. Dans notre modèle, les doses standards étaient arrondies à la baisse à la dose la plus proche, sauf si celle-ci dépassait de 5 % la dose que le patient

^b L'objectif de la standardisation des doses ou du *dose-banding* est de proposer une seule dose par intervalle de poids (ou de surface corporelle le cas échéant). Initialement développée pour accélérer la chaîne de travail en pharmacie, elle permettrait de produire, avant l'arrivée des patients au centre de chimiothérapie, un certain nombre de doses prédéfinies. Dans le cas qui nous intéresse, cette stratégie serait une manière de donner une dose adéquate au patient selon son poids tout en utilisant le contenu total des fioles disponibles commercialement et permettrait des économies en éliminant les pertes de médicament.

aurait reçue en fonction de son poids (10 mg/kg), auquel cas, nous passons à la dose supérieure, jusqu'à un maximum de 750 mg toutes les deux semaines.

À l'aide de ce modèle, nous avons mesuré l'impact que pourraient avoir quatre stratégies de dosage différentes :

- utilisation de la dose selon le poids de 10 mg/kg
- utilisation de la dose fixe de 750 mg
- utilisation de la dose selon le poids de 10 mg/kg jusqu'à une dose maximale de 750 mg
- utilisation de la dose selon le poids (10 mg/kg) jusqu'à 750 mg avec standardisation de doses (doses possibles : 360, 480, 500, 620, 740 et 750 mg en utilisant fiole de 120 et 500 mg)

Selon notre modèle, l'utilisation de la dose fixe est la stratégie qui a été plus coûteuse (environ 6 à 7 %) que la dose selon le poids. La dose selon le poids avec une dose maximale est la stratégie qui permettait la plus grande économie, soit environ 3 à 4 % par rapport à la dose en fonction du poids sans dose maximale, mais 9 à 10 % par rapport à la dose fixe de 750 mg toutes les deux semaines ou 1 500 mg toutes les quatre semaines. L'utilisation de doses standardisées permettrait de son côté des économies d'environ 5 % par rapport à la dose fixe.

(Variable selon modèle utilisé : 1 280 patients, poids moyen = 70 kg, coût par cycle, 5 695 \$/cycle [dose selon le poids en prenant en compte les frais de gestion des grossistes et en excluant les pertes de médicament : fond de fiole utilisé pour prochain patient], nombre moyen de cycles = 16,58 cycles*)

*En prenant le montant de 122 863 063 \$ de l'évaluation de l'INESSS divisé par 1 280 patients et 5 788 \$/cycle, on constate que chaque patient recevrait en moyenne 16,54 doses de durvalumab, plutôt que les 20 reçues en moyenne dans l'étude PACIFIC^{21,22} ou les 26 cycles que constitue un traitement d'un an. Ce chiffre sera conservé pour le reste de l'exercice.

Impact budgétaire sur trois ans selon les différentes stratégies de dosage basées sur les données de l'INESSS

Dose selon le poids sans dose maximale (10 mg/kg toutes les deux semaines ou 20 mg/kg toutes les quatre semaines)	120 861 568 \$
Dose fixe (750 mg toutes les deux semaines ou 1 500 mg toutes les quatre semaines)	128 672 624 \$
Dose selon le poids avec dose maximale	116 170 689 \$
Dose selon le poids jusqu'à 750 ou 1 500 mg avec une standardisation de doses	121 938 756 \$

ANNEXE 6 BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES

1. **AstraZeneca Canada Inc.** Imfinzi[®] Durvalumab – Monographie avec renseignements destinés aux patients. Monographie canadienne version 30 mars 2021, consultée en ligne le 9 avril 2021, disponible au : <https://www.astrazeneca.ca/content/dam/az-ca/frenchassets/Ourmedicines/imfinzi-product-monograph-fr.pdf>
2. **INESSS.** Imfinzi^{MC} – Cancer du poumon non à petites cellules – Avis transmis à la ministre en février 2019. Consulté en ligne le 9 avril 2021. Disponible au : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mars_2019/Imfinzi_2019_02.pdf
3. **Imfinzi[®] (durvalumab) Highlights of Prescribing Information.** U.S. Product Information. Revised: Novembre 2020. AstraZeneca, consulté en ligne le 9 avril 2021, disponible au : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761069s023s024s025lbl.pdf
4. **Antonia SJ, Balmanoukian A, Brahmer J, et coll.** Clinical Activity, Tolerability, and Long-Term Follow-Up of Durvalumab in Patients With Advanced NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2019 Oct;14(10):1794-1806.
5. **Baverel PG, Dubois VFS, Jin CY et coll.** Population Pharmacokinetics of Durvalumab in Cancer Patients and Association With Longitudinal Biomarkers of Disease Status. *Clin Pharmacol Ther.* 2018 Apr; 103(4):631-642.
6. **European Medicines Agency.** Imfinzi – Summary of product characteristics. Version du 9 avril 2021. Consulté en ligne le 9 avril 2021 au : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_en.pdf
7. **Ogasawara K, Newhall K, Maxwell SE, et al.** Population pharmacokinetics of an anti-PD-L1 antibody, durvalumab in patients with hematologic malignancies. *Clin Pharmacokinet* 2020; 59(2):217-227.
8. **BC Cancer Agency.** BCCA drug database Durvalumab monograph. Version révisée en date du 1er février 2021. Consultée en ligne le 9 avril 2021 au : http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Durvalumab_monograph.pdf
9. **CancerCare Manitoba.** Regimen Reference Order – THOR- durvalumab. Version révisée en date du 16 septembre 2020. Consulté en ligne le 20 avril 2021 au : <https://www.cancercare.mb.ca/export/sites/default/For-Health-Professionals/.galleries/files/treatment-guidelines-rro-files/regimen-reference-orders/thoracic/THOR-durvalumab.pdf>
10. **INESSS.** Imfinzi^{MC} – Cancer du poumon à petites cellules – Avis transmis à la ministre en mai 2021. Consulté en ligne le 7 juillet 2021. Disponible au : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2021/Imfinzi_2021_05.pdf
11. **Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et coll.; CASPIAN investigators.** Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2019 Nov 23;394 (10212):1929-1939. Et le Protocole de recherche de l'étude CASPIAN disponible sur le site clinicaltrials.gov : https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/72/NCT03043872/Prot_002.pdf
12. **Lee DH, Kim HR, Keam B, et coll.** Evaluation of safety and tolerability of durvalumab and tremelimumab in combination with first-line chemotherapy in patients with esophageal squamous-cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 2019 37:4_suppl, 146-146
13. **ACMTS.** CADTH Reimbursement Recommendation - Durvalumab (Imfinzi) in First-line treatment of adult patients with ES-SCLC in combination with etoposide and either carboplatin or cisplatin. Consulté le 6 août 2021, Disponible au : <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2021/PC0234%20Imfinzi%20-%20CADTH%20Final%20Rec.pdf>
14. **Broderick J.** Durvalumab FDA indication for bladder cancer voluntarily withdrawn. *Urology Times.* 22 février 2021. Disponible au : <https://www.urologytimes.com/view/durvalumab-fda-indication-for-bladder-cancer-voluntarily-withdrawn>
15. **ACMTS.** Recommandation finale au sujet du durvalumab (Imfinzi) dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules. Publié le 3 mai 2019. Disponible au :

https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10131DurvalumabNSCLC_fnRec_02May2019_approvedbyChair_Post_03May2019_final-f.pdf

16. ACMTS. CADTH Technology review: Optimal use 360 report – Dosing and Timing of Immuno-oncology Drugs. Novembre 2019. Disponible en ligne au : <https://www.cadth.ca/sites/default/files/ou-tr/ho0008-dosing-timing-immuno-oncology-drugs.pdf>
17. RAMQ. Liste des médicaments - Établissement – version du 3 mars 2021, consulté en ligne le 12 avril 2021 au : <https://www.ramq.gouv.qc.ca/sites/default/files/documents/liste-med-etab-2021-03-03-fr.pdf>
18. **BC Cancer Lung Tumour Group.** (ULULADUR4) BC Cancer Protocol Summary for Treatment of Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Using 4-Weekly Durvalumab. Vancouver, British Columbia: BC Cancer; 1 April 2020.
19. **BC Cancer Lung Tumour Group.** (ULULADUR) BC Cancer Protocol Summary for Treatment of Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Using Durvalumab. Vancouver, British Columbia: BC Cancer; 1 January 2021.
20. **Cancer Care Ontario.** Durvalumab - New drug funding program. Consulté en ligne le 13 avril 2021 au : <https://www.cancercareontario.ca/en/drugformulary/drugs/monograph/51671>
21. **Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et coll.** Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017 Nov 16;377(20):1919-1929.
22. **Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et coll.** Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med.* 2018 Dec 13;379(24):2342-2350.
23. **Gray JE, Villegas A, Daniel D et coll.** Three-Year Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC-Update from PACIFIC. *J Thorac Oncol.* 2020 Feb;15 (2):288-293.
24. **Garassino MC, Cho BC, Kim JH, et coll.** Durvalumab as third-line or later treatment for advanced non-small-cell lung cancer (ATLANTIC): an open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018 Apr;19(4):521-536.
25. **INESSS - Guide et normes.** Choix de la posologie du nivolumab et du pembrolizumab – Rapport en soutien à l’outil d’aide à la décision. Septembre 2020. Disponible au : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/INESSS_Nivolumab_Pembrolizumab_rapport.pdf
26. **Rizvi NA, Cho BC, Reinmuth N et coll.** Durvalumab With or Without Tremelimumab vs Standard Chemotherapy in First-line Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: The MYSTIC Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020 May 1;6(5):661-674.
27. **Planchard D, Reinmuth N, Orlov S et coll.** ARCTIC: durvalumab with or without tremelimumab as third-line or later treatment non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2020 May;31(5):609-618. doi: 10.1016/j.annonc.2020.02.006. Epub 2020 Feb 20.
28. **Powles T, O'Donnell PH, Massard C et coll.** Efficacy and Safety of Durvalumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: Updated Results From a Phase 1/2 Open-label Study. *JAMA Oncol.* 2017 Sep 14;3(9):e172411. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.2411. Epub 2017 Sep 14.
29. **Ferris RL, Haddad R, Even C et coll.** Durvalumab with or without tremelimumab in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: EAGLE, a randomized, open-label phase III study. *Ann Oncol.* 2020 Jul;31(7):942-950. doi: 10.1016/j.annonc.2020.04.001. Epub 2020 Apr 12.
30. **Siu LL, Even C, Mesía R, et coll.** Safety and Efficacy of Durvalumab With or Without Tremelimumab in Patients With PD-L1–Low/Negative Recurrent or Metastatic HNSCC: The Phase 2 CONDOR Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019;5(2):195–203.
31. **Zandberg DP, Algazi AP, Jimeno A, et coll.** Durvalumab for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: Results from a single-arm, phase II study in patients with ≥25% tumour cell PD-L1 expression who have progressed on platinum-based chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2019 Jan; 107:142-152.
32. **Herrera AF, Goy A, Mehta A, et coll.** Safety and activity of ibrutinib in combination with durvalumab in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma or diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Hematol.* 2020 Jan;95(1):18-27.
33. **Bachelot, T., Filleron, T., Bieche, I. et al.** Durvalumab compared to maintenance chemotherapy in metastatic breast cancer: the randomized phase II SAFIRO2-BREAST IMMUNO trial. *Nat Med* 27, 250–255 (2021).

34. **Senan S, Okamoto I, Lee GW, et coll.** Design and Rationale for a Phase III, Randomized, Placebo-controlled Trial of Durvalumab With or Without Tremelimumab After Concurrent Chemoradiotherapy for Patients With Limited-stage Small-cell Lung Cancer: The ADRIATIC Study. *Clin Lung Cancer*. 2020 Mar;21 (2): e84-e88.
35. **Thomas A, Vilimas R, Trindade C, et coll.** Durvalumab in Combination with Olaparib in Patients with Relapsed SCLC: Results from a Phase II Study. *J Thorac Oncol*. 2019 Aug;14(8):1447-1457.
36. **Nowak AK, Lesterhuis WJ, Kok PS, et coll.** Durvalumab with first-line chemotherapy in previously untreated malignant pleural mesothelioma (DREAM): a multicentre, single-arm, phase 2 trial with a safety run-in. *Lancet Oncol*. 2020 Sep;21(9):1213-1223.
37. **Fumet JD, Limagne E, Thibaudin M, et coll.** Precision medicine phase II study evaluating the efficacy of a double immunotherapy by durvalumab and tremelimumab combined with olaparib in patients with solid cancers and carriers of homologous recombination repair genes mutation in response or stable after olaparib treatment. *BMC Cancer*. 2020 Aug 10;20(1):748.
38. **Loibl S, Untch M, Burchardi N, et coll.** A randomised phase II study investigating durvalumab in addition to an anthracycline taxane-based neoadjuvant therapy in early triple-negative breast cancer: clinical results and biomarker analysis of GeparNuevo study. *Ann Oncol*. 2019 Aug 1;30(8):1279-1288.
39. **Domchek SM, Postel-Vinay S, Im SA, et coll.** Olaparib and durvalumab in patients with germline BRCA-mutated metastatic breast cancer (MEDIOLA): an open-label, multicentre, phase 1/2, basket study. *Lancet Oncol*. 2020 Sep;21(9):1155-1164.
40. **Powles T, van der Heijden MS, Castellano D, et coll.;** DANUBE study investigators. Durvalumab alone and durvalumab plus tremelimumab versus chemotherapy in previously untreated patients with unresectable, locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (DANUBE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Dec;21(12):1574-1588.
41. **Chen EX, Jonker DJ, Loree JM, et coll.** Effect of Combined Immune Checkpoint Inhibition vs Best Supportive Care Alone in Patients With Advanced Colorectal Cancer: The Canadian Cancer Trials Group CO.26 Study. *JAMA Oncol*. 2020 Jun 1;6(6):831-838.
42. **Gonzalez-Cao M, Morán T, Dalmau J, et coll.** Assessment of the Feasibility and Safety of Durvalumab for Treatment of Solid Tumors in Patients With HIV-1 Infection: The Phase 2 DURVAST Study. *JAMA Oncol*. 2020 Jul 1;6(7):1063-1067.
43. **Lee JY, Kim JW, Lim MC, et coll.;** KGOG investigators. A phase II study of neoadjuvant chemotherapy plus durvalumab and tremelimumab in advanced-stage ovarian cancer: a Korean Gynecologic Oncology Group Study (KGOG 3046), TRU-D. *J Gynecol Oncol*. 2019 Nov;30(6):e112.
44. **Zamarin D, Walderich S, Holland A, et coll.** Safety, immunogenicity, and clinical efficacy of durvalumab in combination with folate receptor alpha vaccine TPIV200 in patients with advanced ovarian cancer: a phase II trial. *J Immunother Cancer*. 2020 Jun;8(1):e000829.
45. **Bahig H, Aubin F, Stagg J, et coll.** Phase I/II trial of Durvalumab plus Tremelimumab and stereotactic body radiotherapy for metastatic head and neck carcinoma. *BMC Cancer*. 2019 Jan 14;19(1):68.
46. **Goldstein DA, Gordon N, Davidescu M et coll.** Pharmacoeconomic Analysis of Personalized Dosing vs Fixed Dosing of Pembrolizumab in First line PD-L1-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. *J Natl Cancer Inst* (2017) 109(11): djx063.
47. **Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et coll.;** KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1823-1833.