



Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Nivolumab (Opdivo)

Indication : En combinaison avec un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine, dans le traitement néoadjuvant du cancer du poumon non à petites cellules résécable (envahissement nodal ou tumeurs d'au moins 4 cm) chez l'adulte.

Promoteur : Bristol-Myers Squibb (BMS)

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.

ISSN: 2563-6596

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Financement : L'ACMTS est subventionnée par les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

Résumé

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

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Opdivo, en combinaison avec un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine, dans le traitement néoadjuvant (stade précoce) du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) résécable (envahissement nodal ou tumeurs d'au moins 4 cm) chez l'adulte, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Opdivo, en combinaison avec la chimiothérapie, ne doit être remboursé que chez les adultes atteints de CPNPC de stade précoce opérable ayant des tumeurs d'une taille d'au moins 4 cm ou présentant un envahissement nodal. Le traitement à l'étude s'administre avant la chirurgie. Les patients doivent être en assez bonne santé (bon indice fonctionnel, selon l'évaluation d'un spécialiste).

Quelles sont les conditions de remboursement?

Opdivo, en combinaison avec la chimiothérapie, ne doit être remboursé que s'il est prescrit par un spécialiste expérimenté dans la prise en charge du CPNPC. Le traitement ne doit pas être remboursé si la tumeur présente une anomalie des gènes *EGFR* ou *ALK* ou si le type histologique est un carcinome neuroendocrinien à grandes cellules, ou encore si une chimiothérapie néoadjuvante (avant la chirurgie) est déconseillée chez le patient. Le coût d'Opdivo doit être réduit pour que le médicament soit rentable et abordable.

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

- Les données probantes issues d'un essai clinique montrent que l'ajout d'Opdivo à la chimiothérapie avant la chirurgie au stade précoce du CPNPC réduit les risques de récurrence du cancer, comparativement à seule la chimiothérapie avant la chirurgie.
- Opdivo, combiné à une chimiothérapie, pourrait répondre à un besoin non comblé des patients.
- À la lumière de l'évaluation menée par l'ACMTS des données d'économie de la santé soumises par le promoteur, Opdivo pourrait représenter une bonne valeur au prix courant accessible au public. Une réduction du prix atténuerait l'incertitude dans le cadre de cette évaluation.



Résumé

- Si l'on se fie aux prix accessibles au public, Opdivo en combinaison avec un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics plus de 27 millions de dollars sur les trois prochaines années.

Autres renseignements

Qu'est-ce que le cancer du poumon non à petites cellules de stade précoce?

Le CPNPC, la forme la plus fréquente de cancer du poumon, se caractérise par une croissance anormale des cellules qui tapissent les poumons ou les voies respiratoires et peuvent former des tumeurs. Le cancer est dit « de stade précoce » si les tumeurs ne se sont pas propagées à d'autres parties du corps.

Besoins non comblés en contexte de cancer du poumon non à petites cellules

Dans le cas du CPNPC de stade précoce, l'intervention chirurgicale est à visée curative. Toutefois, il arrive que le cancer revienne chez certains patients ayant subi une intervention chirurgicale. Par conséquent, des options de traitements qui préviennent la récurrence du cancer sont nécessaires.

Combien coûte Opdivo?

Opdivo en traitement néoadjuvant devrait coûter environ 9 908 \$ par période de 28 jours (selon une dose fixe de 360 mg tous les 21 jours).

Recommandation

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS recommande que le nivolumab, en combinaison avec un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine, soit remboursé dans le traitement néoadjuvant du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) résécable (envahissement nodal ou tumeurs d'au moins 4 cm) chez l'adulte, sous réserve des conditions énoncées au tableau 1.

Justification

Un essai clinique randomisé multicentrique de phase III (essai CheckMate 816) montre que l'ajout du nivolumab à un doublet de chimiothérapie néoadjuvante à base de sels de platine, comparativement à un doublet de chimiothérapie néoadjuvante à base de sels de platine seul, procure davantage de bénéfices cliniques chez les adultes atteints de CPNPC résécable (envahissement nodal ou tumeurs d'au moins 4 cm). D'après l'essai CheckMate 816, comparativement à un doublet de chimiothérapie néoadjuvante à base de sels de platine seul, l'ajout du nivolumab à un doublet de chimiothérapie néoadjuvante à base de sels de platine entraîne une prolongation statistiquement significative et d'importance clinique de la survie sans événement (rapport des risques instantanés = 0,63; intervalle de confiance [IC] à 97,38 % de 0,43 à 0,91; $P = 0,0052$). De plus, l'ajout du nivolumab à un doublet de chimiothérapie néoadjuvante à base de sels de platine révèle une amélioration significative de la réponse pathologique complète (24,0 % comparativement à 2,2 %; rapport de cotes = 13,94; IC à 99 % de 3,49 à 55,75; $P < 0,0001$) par rapport au doublet de chimiothérapie néoadjuvante à base de sels de platine seul. Enfin, le nivolumab est associé à un profil de toxicité maîtrisable et ne s'accompagne d'aucune nouvelle préoccupation apparente en matière d'innocuité.

Le nivolumab pourrait répondre aux besoins non comblés de cette population de patients ayant un mauvais pronostic et un fort risque de récurrence de la maladie. Les patients soulèvent le besoin de nouvelles options de traitements curatifs qui préservent ou améliorent la qualité de vie, retardent l'apparition des symptômes et prolongent la survie, tout en diminuant les temps de déplacement et le fardeau pour les aidants. Le CEEP en arrive à la conclusion que le nivolumab répond à certains des besoins soulevés par les patients, comme la prolongation de la survie sans événement, ce qui équivaldrait probablement à retarder l'apparition des symptômes de récurrence; aucune détérioration apparente de la qualité de vie n'est associée à l'ajout du nivolumab à un doublet de chimiothérapie néoadjuvante à base de sels de platine.

Si l'on se fie au prix indiqué par le promoteur pour le nivolumab et aux prix courants accessibles au public pour les autres médicaments, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du traitement néoadjuvant, avant la chirurgie, par le nivolumab en combinaison avec un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine est de 32 846 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) comparativement à la chirurgie seule. En raison de l'incertitude qui entoure les données probantes et des limites de la modélisation, les résultats de cette analyse sont jugés incertains. Le nivolumab pourrait être considéré comme rentable au seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée chez les adultes atteints d'un CPNPC résécable de stade IB (≥ 4 cm), de stade II ou de stade IIIA nouvellement diagnostiqué; dans le cadre de cette conclusion, une baisse de prix contribuerait à réduire l'incertitude.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Amorce du traitement		
1. Le traitement néoadjuvant par le nivolumab en combinaison avec un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine n'est amorcé que chez l'adulte atteint de CPNPC aux tumeurs présentant les deux caractéristiques suivantes : <ol style="list-style-type: none"> 1.1. résécables; 1.2. envahissement nodal ou taille d'au moins 4 cm, M0. 	Des données probantes issues de l'essai CheckMate 816 montrent que l'ajout du nivolumab à un doublet de chimiothérapie néoadjuvante à base de sels de platine, comparativement au doublet de chimiothérapie néoadjuvante à base de sels de platine seul, procure davantage de bénéfice clinique chez les adultes atteints de CPNPC résécable (envahissement nodal ou tumeurs d'au moins 4 cm). La population dont il est question dans cet examen correspond à la population de patients de l'essai CheckMate 816, et cela concorde avec l'avis des cliniciens experts.	—
2. Les patients présentent un bon indice fonctionnel.	Les cliniciens experts insistent sur le fait que les patients doivent présenter un bon indice fonctionnel pour être admissibles au traitement, étant donné que les patients ayant des réserves cliniques moindres sont plus susceptibles de subir des événements indésirables les rendant non admissibles à la chirurgie à visée curative.	—
3. Les patients ne sont pas admissibles au traitement néoadjuvant par le nivolumab en combinaison avec un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine s'ils présentent l'une ou l'autre des caractéristiques suivantes : <ol style="list-style-type: none"> 3.1. doublet de chimiothérapie néoadjuvante à base de sels de platine ou nivolumab contraindiqué, d'après le jugement du clinicien; 3.2. cancer non résécable ou métastatique; 3.3. mutation du gène <i>EGFR</i> ou translocation touchant le gène <i>ALK</i> connues; 3.4. le type histologique est un carcinome neuroendocrinien à grandes cellules. 	De l'avis du clinicien expert, les patients chez qui le traitement néoadjuvant par le nivolumab en combinaison avec un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine conviendrait le moins sont ceux chez qui la chimiothérapie et l'immunothérapie sont contraindiquées. Les patients atteints d'un cancer non résécable ou métastatique, ayant des tumeurs présentant une mutation du gène <i>EGFR</i> ou une translocation touchant le gène <i>ALK</i> connues, ou encore dont le type histologique tumoral est un carcinome neuroendocrinien à grandes cellules, étaient exclus de l'essai CheckMate 816.	D'après les cliniciens experts, pour les cancers de stade précoce, les tests de détection des anomalies des gènes <i>EGFR</i> ou <i>ALK</i> ne sont pas toujours effectués régulièrement dans tous les centres. Il est recommandé d'effectuer ces tests lors du diagnostic, car des traitements ciblés peuvent être offerts aux patients qui présentent une mutation du gène <i>EGFR</i> ou une translocation touchant le gène <i>ALK</i> .

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Arrêt du traitement		
<p>4. Il faut arrêter le traitement par le nivolumab combiné à un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine si l'une des situations suivantes se présente :</p> <p>4.1. progression de la maladie;</p> <p>4.1.1. des évaluations permettant de détecter la progression de la maladie devraient être effectuées au cours des trois cycles de traitement néoadjuvant, comme le veut la pratique clinique courante;</p> <p>4.2. apparition d'effets toxiques inacceptables;</p> <p>4.3. réalisation de trois cycles de traitement néoadjuvant.</p>	<p>De l'avis de cliniciens experts, les effets toxiques intolérables et la progression évidente sur le plan clinique de la maladie sont des facteurs dont il faut tenir compte au moment de décider d'interrompre le traitement par le nivolumab. Des évaluations cliniques et biologiques sont effectuées à chaque cycle de traitement, conformément à la pratique courante en oncologie, de la même façon que chez les patients recevant une chimiothérapie ou une immunothérapie contre le cancer de stade avancé.</p> <p>Dans l'essai CheckMate 816, le nivolumab, en combinaison avec un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine était administré toutes les trois semaines pendant trois cycles, en traitement néoadjuvant. Cette pratique concorde avec la monographie du produit autorisée par Santé Canada.</p>	<p>Le CEEP partage l'avis des cliniciens experts selon lequel, si un événement indésirable est attribuable uniquement à la chimiothérapie, les patients peuvent continuer de recevoir le reste de leur traitement par le nivolumab en monothérapie jusqu'à un maximum de trois cycles de traitement néoadjuvant (avant la chirurgie).</p>
Prescription		
<p>5. Le nivolumab est prescrit, en combinaison avec un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine, par un clinicien possédant une expertise dans le traitement du CPNPC.</p>	<p>Cette condition vise à ce que le traitement soit prescrit seulement aux patients chez qui il est approprié et à ce que les effets indésirables soient pris en charge rapidement de façon optimale.</p>	—
Prix		
<p>6. Le prix est réduit.</p>	<p>Le Comité remarque que même si l'analyse économique laisse entendre que le nivolumab est rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée, cette conclusion est entachée d'incertitude en raison de plusieurs hypothèses formulées pour l'analyse. Les principales sources d'incertitude sont notamment l'effet du traitement, les résultats à long terme en fonction du stade du cancer, le bénéfice du nivolumab quant à la survie globale à long terme et le fait de reposer sur des comparaisons indirectes incertaines avec la chirurgie seule et le traitement adjuvant.</p> <p>Ces incertitudes n'ont pas toutes pu être examinées pleinement dans le cadre de l'analyse économique en raison de la structure rigide du modèle.</p>	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
	Dans ce contexte, une baisse du prix du nivolumab réduirait l'incertitude entourant son rapport cout/efficacité.	

ALK = kinase du lymphome anaplasique; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS; CPNPC = cancer du poumon non à petites cellules; EGFR = récepteur du facteur de croissance épidermique; M0 = aucun signe de métastases à distance

Points de discussion

- Plusieurs patients recevant le traitement de référence actuel (soit la chirurgie suivie d'une chimiothérapie adjuvante) continuent tout de même de connaître des rechutes de leur cancer et, d'après les cliniciens experts, la chimiothérapie adjuvante procure un bénéfice modeste et est associée à des effets toxiques. Par conséquent, le CEEP conclut qu'il demeure un besoin non comblé de nouveau traitement du CPNPC résécable.
- La chimiothérapie néoadjuvante vise à réduire la taille des tumeurs, à améliorer les possibilités de résection de la tumeur, à traiter les micrométastases et les cellules cancéreuses dans les nœuds lymphatiques, et ainsi à réduire le risque de récurrence provenant de cellules tumorales qui n'auraient pas été retirées par voie chirurgicale. Au Canada, on a rarement recours à la chimiothérapie néoadjuvante et cette intervention pourrait rendre certains patients non admissibles à la chirurgie en raison de la progression de la maladie ou des effets toxiques associés à ce traitement.
- Étant donné qu'il existe un risque de rendre les patients non admissibles à la chirurgie en raison de la progression de la maladie ou des effets toxiques associés au traitement, et de la complexité d'établissement du stade du cancer et de son traitement, il est important, avant d'amorcer un traitement, de discuter en comité pluridisciplinaire de l'admissibilité des patients au traitement néoadjuvant par le nivolumab en combinaison avec un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine.
- Le Comité discute des effets sur la survie du traitement néoadjuvant par le nivolumab en combinaison avec un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine. Bien que l'essai CheckMate 816 est en cours et que les données sur la survie globale sont incomplètes, la tendance dénote une amélioration de la survie globale.
- Le CEEP examine aussi les résultats de la comparaison de traitement indirecte (CTI) soumise par le promoteur sous la forme d'une méta-analyse en réseau évaluant l'innocuité et l'efficacité du traitement néoadjuvant par le nivolumab combiné à une chimiothérapie comparativement à d'autres traitements pertinents : chimiothérapie néoadjuvante, chimioradiothérapie néoadjuvante, chimiothérapie adjuvante et chirurgie seule chez les patients atteints de CPNPC résécable. Toutefois, étant donné les limites de cette CTI et le manque de données de comparaison directe, l'incertitude demeure quant à l'ampleur du bénéfice du traitement néoadjuvant par le nivolumab en combinaison avec un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine comparativement à la chimioradiothérapie néoadjuvante, la chimiothérapie adjuvante et la chirurgie seule.

- Une incertitude entoure l'analyse économique, tant pour ce qui est des limites associées à la modélisation que des limites des données probantes présentées. Bien que l'analyse indique que le nivolumab est rentable dans le contexte présenté, à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée, des préoccupations demeurent quant à la structure rigide du modèle. Les résultats de l'analyse, combinés à l'incertitude clinique concernant la survie globale et aux limites associées aux données probantes indirectes, sont empreints d'incertitude. En général, compte tenu des données probantes présentées et du faible nombre de cycles nécessaires dans le traitement néoadjuvant, le nivolumab pourrait être rentable au prix indiqué par le promoteur; toutefois, une baisse de prix réduirait l'incertitude dans le cadre de cette évaluation et tiendrait compte de l'incertitude qui persiste dans l'analyse.

Pour connaître le contenu des sections **Contexte**, **Sources d'information utilisées par le Comité**, **Points de vue des parties prenantes**, **Données probantes cliniques** et **Données probantes économiques**, veuillez consulter la recommandation anglaise.

Comité d'experts en examen du PPEA

Membres du Comité

Les D^{rs} Maureen Trudeau (présidente), Jennifer Bell, Matthew Cheung, Winson Cheung, Michael Crump, Leela John, Christian Kollmannsberger, Christopher Longo, Catherine Moltzan, Anca Prica, Adam Raymakers, Patricia Tang, Marianne Taylor et W. Dominika Wranik, MM. Daryl Bell et Cameron Lane, et M^{me} Amy Peasgood.

Date de la réunion : Le 8 février 2023

Absences : Un membre est absent.

Conflits d'intérêts : Aucun.