



## Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

# Nivolumab (Opdivo)

**Indication :** En monothérapie dans le traitement adjuvant du mélanome de stade IIB ou IIC après une résection complète chez l'adulte.

**Promoteur :** Bristol Myers Squibb

**Recommandation finale :** Rembourser sous réserve de conditions.



# Sommaire

## Quelle est notre recommandation concernant le remboursement d'Opdivo?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Opdivo dans le traitement adjuvant du mélanome de stade IIB ou IIC chez l'adulte après la résection complète de la tumeur, sous réserve de certaines conditions.

### Quels sont les patients admissibles?

Opdivo ne doit être remboursé que chez les patients atteints de mélanome de stade IIB ou IIC n'ayant pas reçu de traitement outre l'intervention chirurgicale.

### Quelles sont les conditions de remboursement?

Opdivo ne doit être remboursé que s'il est prescrit dans une clinique d'oncologie en consultation externe et si le traitement est supervisé ou administré dans un établissement ayant une expertise en matière d'immunothérapie. De plus, son coût ne doit pas dépasser celui du traitement adjuvant le moins cher actuellement remboursé chez cette population.

### Pourquoi formulons-nous cette recommandation?

- Les données probantes issues d'un essai clinique montrent que le traitement adjuvant par Opdivo procure un bénéfice clinique additionnel aux adultes atteints d'un mélanome de stade IIB ou IIC. Un plus grand nombre de patients traités par Opdivo n'ont pas subi de récurrence de mélanome comparativement aux patients recevant le placebo.
- Les patients soulèvent un besoin de traitements qui réduisent le risque de récurrence de mélanome et qui ne comportent pas d'effets secondaires non maîtrisables. D'après un essai clinique, Opdivo pourrait répondre à ces besoins.
- À la lumière de notre évaluation des données d'économie de la santé, Opdivo pourrait représenter une bonne valeur pour le système de santé selon les prix courants accessibles au public. Le Comité détermine que les données probantes sont insuffisantes pour justifier le coût plus élevé d'Opdivo comparativement à celui de Keytruda. Ainsi, le coût d'Opdivo ne doit pas dépasser celui de Keytruda.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, on estime qu'Opdivo devrait entraîner des économies d'environ 2 284 851 \$ pour les régimes d'assurance médicaments publics sur les trois prochaines années; le véritable impact budgétaire est cependant incertain.



# Sommaire

## Autres renseignements

### Qu'est-ce que le mélanome de stade IIB ou IIC?

Le mélanome de stade IIB ou IIC est un type de cancer de la peau qui apparaît dans les cellules cutanées produisant la mélanine. La Société canadienne du cancer estime qu'en 2024, au Canada, 11 300 personnes recevront un diagnostic de mélanome et 1 300 personnes en mourront.

### Besoins non comblés en contexte de mélanome de stade IIB ou IIC

La chirurgie du mélanome de stade IIB ou IIC a une visée curative. Cependant, certains patients ont un mauvais pronostic et présentent un risque de récurrence du cancer. Par conséquent, il faut des options de traitements pouvant prévenir la récurrence chez ces patients.

### Combien coûte Opdivo?

Le traitement par Opdivo devrait coûter environ 9 387 \$ par cycle de 28 jours, par patient.

## Recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA (CEEP) de l'ACMTS recommande le remboursement du nivolumab en monothérapie dans le traitement adjuvant du mélanome de stade IIB ou IIC chez l'adulte ayant subi une résection complète, sous réserve des conditions énoncées au [tableau 1](#).

## Justification

Une étude clinique randomisée de phase III, multicentrique et menée contre placebo (CheckMate-76K; N = 790) montre que le traitement adjuvant par le nivolumab pourrait procurer un bénéfice clinique additionnel aux patients atteints d'un mélanome cutané de stade IIB ou IIC ayant subi une résection. L'étude CheckMate-76K montre que l'administration d'une dose de 480 mg de nivolumab toutes les 4 semaines pendant un maximum de 12 mois est associée à une amélioration statistiquement significative de la survie sans récurrence (SSR) comparativement au placebo. Après un suivi médian de 23,5 mois dans le groupe du nivolumab et de 23,0 mois dans le groupe du placebo, la SSR médiane n'a pas été atteinte dans le groupe du nivolumab et est de 36,14 mois (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 24,77 à non estimable) dans le groupe du placebo, ce qui correspond à un rapport des risques instantanés de 0,53 (IC à 95 % de 0,40 à 0,71). À 12 mois, le taux de survie sans métastases à distance (SSMD) est de 92,0 % (IC à 95 % de 89,3 à 94,1) avec le nivolumab et de 88,5 % (IC à 95 % de 83,9 à 91,9) avec le placebo; à 24 mois, il est de 84,0 % (IC à 95 % de ■ à ■) avec le nivolumab et de 76,5 % (IC à 95 % de ■ à ■) avec le placebo.

Selon les comparaisons de traitements indirectes (CTI) soumises par le promoteur, il n'y a pas de différence statistiquement significative quant aux résultats en matière d'efficacité et d'effets néfastes entre le nivolumab et le pembrolizumab (actuellement remboursé dans le traitement à action générale adjuvant du mélanome de stade IIB et IIC au Canada) lorsque ces traitements sont administrés en monothérapie chez les patients atteints d'un mélanome cutané de stade IIB ou IIC ayant subi une résection.

Les patients soulèvent le besoin d'options thérapeutiques plus efficaces qui n'entraînent pas d'effets secondaires importants de longue durée. Ils souhaitent avoir accès à un traitement qui leur permet d'être le plus fonctionnels possible et d'éviter la chirurgie et la radiothérapie qui nuisent à leur qualité de vie. Le CEEP conclut que le nivolumab répond à certains besoins des patients en ce sens qu'il constitue une option de traitement supplémentaire ayant des effets secondaires maîtrisables et qu'il améliore la SSR et la SSMD après 2 ans de suivi. On ne peut tirer de conclusions quant aux critères d'évaluation de la qualité de vie liée à la santé (QVLS) à partir de l'essai CheckMate-76K, étant donné l'absence d'analyse statistique et les taux élevés d'abandon des patients du groupe nivolumab aux moments d'évaluation ultérieurs.

D'après le prix soumis par le promoteur pour le nivolumab et les prix accessibles au public pour le pembrolizumab, le nivolumab serait moins cher que le pembrolizumab. Comme on considère que les deux traitements ont une efficacité semblable, le coût total du traitement par le nivolumab ne devrait pas dépasser celui du traitement par le pembrolizumab.

**Tableau 1 : Conditions de remboursement et justifications**

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
<b>Amorce du traitement</b>		
1. Le traitement par le nivolumab est remboursé chez l'adulte atteint d'un mélanome cutané de stade IIB ou IIC (selon la classification de l'AJCC, huitième édition) ayant subi une résection complète.	Dans l'essai CheckMate-76K, le traitement adjuvant par le nivolumab procure un bénéfice clinique additionnel aux adultes atteints d'un mélanome cutané de stade IIB ou IIC ayant subi une résection.	—
2. Le traitement par le nivolumab est amorcé dans les 12 semaines suivant l'intervention chirurgicale.	Dans l'essai CheckMate-76K, le bénéfice du traitement adjuvant par le nivolumab est observé chez les patients traités dans les 12 semaines suivant l'intervention chirurgicale. L'ACMTS n'a pas examiné de données probantes appuyant les bénéfices potentiels et l'innocuité du nivolumab chez des patients ayant amorcé le traitement plus de 12 semaines après l'intervention chirurgicale.	—
3. Les patients n'ont pas reçu de traitement antérieur outre la résection complète.	Les patients admis à l'essai CheckMate-76K n'avaient pas reçu de traitement antérieur visant le mélanome outre la résection chirurgicale des lésions du mélanome. Ainsi, le bénéfice potentiel du nivolumab chez les patients ayant déjà reçu un traitement n'a pas été démontré.	—
<b>Cessation</b>		
4. Le remboursement du nivolumab cesse dans l'une ou l'autre des éventualités suivantes : 4.1. récurrence de la maladie à l'examen clinique ou radiologique; 4.2. effets toxiques ou événements indésirables importants possiblement associés au nivolumab.	Dans l'essai CheckMate-76K, le traitement par le nivolumab est administré jusqu'à ce qu'il y ait progression de la maladie ou apparition d'effets toxiques inacceptables, selon la première éventualité.	—
5. Les patients arrêtent le pembrolizumab après un maximum de 12 mois.	Les patients de l'essai CheckMate-76K ont été traités pendant un maximum de 12 mois à partir de la première dose du traitement à l'étude.	—
<b>Prescription</b>		
6. Le traitement par le nivolumab est prescrit dans une clinique d'oncologie en consultation externe et est supervisé ou administré dans un établissement ayant une expertise dans l'administration d'immunothérapie.	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.	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
7. Le nivolumab n'est pas utilisé en combinaison avec d'autres médicaments anticancéreux dans le traitement du mélanome.	Le nivolumab est administré en monothérapie dans l'essai CheckMate-76K. L'ACMTS n'a pas examiné de données probantes appuyant l'efficacité et l'innocuité du nivolumab en combinaison avec d'autres anticancéreux dans cette indication.	—
<b>Prix</b>		
8. Le prix du nivolumab est négocié de sorte que le cout total du traitement ne dépasse pas le cout pour le régime d'assurance médicaments du traitement adjuvant le moins coûteux remboursé dans le traitement du mélanome de stade IIB ou IIC chez l'adulte ayant subi une résection complète.	La comparaison de traitements indirecte soumise par le promoteur ne fournit pas de données probantes démontrant une différence en matière d'efficacité ou d'innocuité entre le nivolumab et le pembrolizumab. Les données probantes disponibles ne suffisent donc pas à justifier un surcout pour le nivolumab par rapport au pembrolizumab. Le pembrolizumab est actuellement le seul traitement adjuvant remboursé chez l'adulte après la résection complète d'un mélanome de stade IIB ou IIC.	—

AJCC = American Joint Committee on Cancer

## Points de discussion

- Le CEEP partage l'avis des cliniciens experts selon lequel le mélanome de stade IIB et IIC, après résection complète, est associé à un risque élevé de récurrence et à des répercussions importantes sur la qualité de vie des patients. Reconnaissant que le pembrolizumab est le seul traitement adjuvant actif offert à ces patients au Canada, le CEEP convient, tout comme les patients et les cliniciens, qu'il est important d'avoir une option de rechange pour cette population.
- Le CEEP examine les résultats de l'essai CheckMate-76K et note que le traitement adjuvant par le nivolumab administré pendant 1 an aux patients atteints d'un mélanome de stade IIB ou IIC ayant subi une résection procure une amélioration statistiquement significative de la SSR par rapport au placebo. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS croient que la SSR est un critère d'évaluation primordial chez cette population. Ils notent par ailleurs qu'une différence entre les groupes de 10 % après 1 an serait considérée comme cliniquement importante. Ils s'attendent à ce qu'un effet cliniquement important augmente à 15 % après 2 ans. La proportion de patients n'ayant pas présenté d'évènement de SSR après 12 mois est de 88,8 % (IC à 95 % de 85,6 à 91,2) dans le groupe du nivolumab et de 81,1 % (IC à 95 % de 75,7 à 86,4) dans le groupe du placebo, ce qui donne à penser que la différence entre les groupes à ce point temporel n'est peut-être pas cliniquement importante. Après 2 ans, cette proportion est de 76,5 % (IC à 95 % de ■ à ■) dans le groupe du nivolumab et de 60,6 % (IC à 95 % de ■ à ■) dans le groupe du placebo. Le CEEP partage l'avis des cliniciens experts selon lequel les résultats en matière de SSR après 2 ans de suivi semblent davantage pertinents sur le plan clinique.

- L'objectif principal du traitement adjuvant du mélanome est de réduire le risque de récurrence et d'améliorer la survie globale (SG) chez les patients ayant subi une résection chirurgicale complète. À la plus récente date de fin de collecte de données (février 2023), il n'y avait pas suffisamment d'événements pour analyser les données sur la SG; il n'est donc pas possible de déterminer les effets du nivolumab sur la mortalité. Les cliniciens experts mentionnent qu'on ne s'attend pas à une mortalité élevée chez cette population et que la période optimale pour évaluer la SG serait beaucoup plus longue que la durée du suivi dans l'étude pivot.
- Le CEEP examine la validité de la SSR à titre de critère de remplacement acceptable de la SG et partage l'avis des cliniciens experts selon lequel une amélioration de la SSR ne permet pas de prédire de façon fiable une amélioration de la SG chez la population d'intérêt. Cependant, le CEEP convient que la SSR peut être un critère cliniquement significatif pour les patients qui suivent un traitement adjuvant. Les cliniciens experts sont d'avis qu'il pourrait être raisonnable de supposer qu'une réduction des récurrences attribuable au traitement adjuvant par le nivolumab entraînera ultimement une amélioration de la SG à long terme; cependant, il est difficile de confirmer cette allégation dans un essai clinique randomisé.
- Le CEEP discute de la CTI soumise par le promoteur et note qu'aucune des analyses fournies (y compris une méta-analyse en réseau bayésienne pour l'analyse de l'efficacité primaire et une analyse fréquentiste utilisant la méthode Bucher pour estimer les effets néfastes relatifs) ne présente de données probantes qui appuient des différences importantes en matière d'efficacité (c.-à-d. la SSR) ou d'effets néfastes avec le nivolumab par rapport au pembrolizumab dans l'indication à l'étude. Le CEEP convient, tout comme l'équipe d'examen de l'ACMTS, que malgré les limites de la CTI, il est justifié d'affirmer qu'il n'y a pas de différence entre le nivolumab et le pembrolizumab.
- Le CEEP discute du profil de toxicité observé dans l'essai CheckMate-76K et convient que les événements indésirables (EI) déclarés semblent correspondre au profil d'innocuité connu du nivolumab. Des différences en matière d'effets néfastes notables ont été relevées entre les groupes du nivolumab et du placebo, notamment pour ce qui est de la diarrhée ou de la colite (5,0 % contre 1 %), de l'hépatite (4 % contre < 1 %), des éruptions cutanées (9 % contre 2 %), de l'hypothyroïdie ou de la thyroïdite (13 % contre < 1 %) et de l'hyperthyroïdie (8 % contre 1 %). Comme la diarrhée est un effet secondaire connu du nivolumab, il est possible que l'insu soit levé chez les personnes présentant cet effet. Tout comme l'équipe d'examen de l'ACMTS, le CEEP croit que bien que la levée potentielle de l'insu risque d'influer sur les résultats rapportés par les patients comme la QVLS, elle est moins susceptible d'entraîner un biais dans les résultats de critères d'évaluation importants comme la SSR et la SSMD. Un nombre relativement élevé de patients ont abandonné le traitement à l'étude durant l'essai. La différence dans les taux d'abandon du traitement entre les groupes du nivolumab (40 %) et du placebo (27 %) est principalement imputable à la différence dans les abandons pour cause d'EI.
- Le CEEP note que bien que les patients âgés de 12 ans et plus étaient admissibles à l'essai CheckMate-76K, aucun patient adolescent n'y a pris part. L'âge des participants s'étend de 19 à 92 ans, et la médiane est de 62 ans. Reconnaissant que les caractéristiques de la maladie et les effets du traitement peuvent être semblables chez les adolescents et les adultes, le CEEP discute du

bienfondé de généraliser les résultats de l'essai CheckMate-76K aux patients pédiatriques de 12 ans et plus. Cependant, l'indication approuvée par Santé Canada et la demande de remboursement du promoteur concernent les adultes seulement.

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<sup>rs</sup> Maureen Trudeau (présidente), Phillip Blanchette, Kelvin Chan, Matthew Cheung, Michael Crump, Jennifer Fishman, Yoo-Joung Ko, Christian Kollmannsberger, Catherine Moltzan, Anca Prica, Adam Raymakers, Patricia Tang, Marianne Taylor et W. Dominika Wranik, MM. Daryl Bell et Terry Hawrysh, et M<sup>me</sup> Amy Peasgood.

**Date de la réunion** : Le 10 avril 2024

**Absences** : Aucune.

**Conflits d'intérêts** : Aucun.

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

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

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

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

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document 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 bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.