



Recommandation en vue du remboursement
de l'ACMTS

Nivolumab et rélatlimab (Opdualag)

Indication : Dans le traitement du mélanome non résecable ou métastatique chez l'adulte et l'enfant de 12 ans ou plus n'ayant pas reçu de traitement à action générale dans ce contexte.

Promoteur : Bristol Myers Squibb Canada

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.



Résumé

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

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Opdualag dans le traitement du mélanome non résecable ou métastatique chez l'adulte et l'enfant de 12 ans ou plus n'ayant pas reçu de traitement à action générale dans ce contexte, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Opdualag ne doit être remboursé que chez les personnes âgées de 12 ans et plus atteintes d'un mélanome non résecable de stade III ou IV (métastatique) confirmé par une analyse histologique et n'ayant jamais reçu de traitement à action générale en contexte de mélanome avancé. Les personnes admissibles doivent être en assez bonne santé (bon indice fonctionnel, selon l'évaluation d'un spécialiste).

Quelles sont les conditions de remboursement?

Les personnes ayant reçu un traitement adjuvant ou néoadjuvant dirigé contre la protéine de mort cellulaire programmée de type 1 (PD-1) ou la protéine 4 associée aux lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4), si ce traitement s'est terminé au moins six mois avant la date de la récurrence, sont admissibles au remboursement. Opdualag ne doit pas être remboursé chez les patients ayant des métastases actives au cerveau, un mélanome de l'uvée ou une maladie auto-immune évolutive. Opdualag ne doit être remboursé que si son prix est réduit. Enfin, la faisabilité de son adoption doit être examinée.

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

- Des données probantes issues d'un essai clinique (RELATIVITY-047) montrent que, comparativement au traitement par le nivolumab en monothérapie, le traitement par Opdualag procure un bénéfice clinique supérieur chez les patients atteints de mélanome non résecable de stade III ou IV (métastatique) confirmé par une analyse histologique et jamais encore traité.
- Opdualag répond à certains des besoins soulevés par les patients, comme il s'agit d'une option de traitement supplémentaire efficace pour réduire le risque que le cancer s'étende, se propage ou s'aggrave (survie sans progression), et qu'il s'accompagne d'événements indésirables maîtrisables.



Résumé

- D'après l'évaluation de l'économie de la santé menée par l'ACMTS, les données probantes sont insuffisantes pour justifier un prix plus élevé pour l'Opdualag comparativement au traitement combiné par le nivolumab et l'ipilimumab. Le coût total du traitement par l'Opdualag ne devrait donc pas dépasser le celui du traitement combiné par le nivolumab et l'ipilimumab.
- Si l'on se fie au prix soumis par le promoteur pour l'Opdualag et aux prix courants accessibles au public pour les comparateurs, l'impact budgétaire triennal du traitement à l'étude est estimé à 34 304 588 \$.

Autres renseignements

Qu'est-ce que le mélanome?

Le mélanome est un cancer des cellules de la peau qui produisent la mélanine. Un mélanome qui ne peut être retiré au moyen d'une chirurgie (non résécable) ou qui s'est propagé à d'autres parties du corps (maladie métastatique) est associé à un faible taux de survie.

Besoins non comblés en contexte de mélanome

Les traitements offerts actuellement entraînent plusieurs effets secondaires qui peuvent mener à des interruptions de traitement, à des reports de doses ou à l'abandon du traitement. Il existe un besoin à combler de nouveau traitement combiné par inhibiteurs de points de contrôle immunitaire pouvant être utilisé en contexte de mélanome métastatique, sans égard à la présence de mutations du gène *BRAF*. Le nouveau traitement devrait être plus efficace que les monothérapies anti-PD-1, présenter un profil d'innocuité favorable et ne pas entraîner d'effets toxiques supplémentaires, comme on en constate avec les traitements classiques combinant deux agents immunothérapeutiques.

Combien coûte Opdualag?

D'après le scénario de référence de l'ACMTS, on s'attend à ce que l'impact budgétaire de l'arrivée d'Opdualag soit de 4 734 946 \$ la première année, de 12 890 614 \$ la deuxième année et de 16 679 027 \$ la troisième année. L'impact budgétaire triennal estimé est donc de 34 304 588 \$.

Recommandation

Le Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (CEEP) de l'ACMTS recommande le remboursement du nivolumab-rélatlimab dans le traitement du mélanome non résecable ou métastatique, chez l'adulte ou l'enfant de 12 ans et plus n'ayant jamais reçu de traitement à action générale dans ce contexte, sous réserve des conditions énoncées au [tableau 1](#).

Justification

D'après des données probantes issues d'un essai clinique randomisé de phase II/III toujours en cours, mené en double insu contre comparateur actif (RELATIVITY-047), le traitement par l'association médicamenteuse nivolumab-rélatlimab entraîne un bénéfice clinique supérieur comparativement au traitement par le nivolumab en monothérapie chez les patients atteints de mélanome non résecable de stade III ou IV (métastatique) confirmé par une analyse histologique et jamais encore traité. Le traitement à l'étude est associé à une augmentation statistiquement significative et d'importance clinique de la survie sans progression comparativement au nivolumab en monothérapie (analyse primaire : suivi médian = 13,2 mois; rapport des risques instantanés [RRI] = 0,75; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,62 à 0,92; P = 0,0055). Le nivolumab-rélatlimab pourrait entraîner une augmentation d'importance clinique de la survie globale (SG) comparativement au nivolumab en monothérapie (RRI = 0,80; IC à 95 % de 0,64 à 1,01; P = 0,0593). Cependant, une incertitude subsiste quant à ce critère d'évaluation en raison de la durée de suivi trop courte, et du fait que l'IC à 95 % comprend la valeur de 1, qui indiquerait l'absence de différence entre les deux traitements. Selon des analyses définitives descriptives, après un suivi médian de 19,3 mois, les patients du groupe du nivolumab-rélatlimab sont plus nombreux de 10,3 % (IC à 95 % de 3,4 % à 17,3 %) que ceux du groupe du nivolumab à obtenir une réponse objective. Toujours après un suivi médian de 19,3 mois, la qualité de vie liée à la santé (QVLS) (échelle fonctionnelle du traitement contre le cancer – mélanome [FACT-M, pour *Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma*], indice d'utilité EQ-5D à trois niveaux [EQ-5D-3L], échelle visuelle analogique [ÉVA] EQ-5D) demeure généralement stable (pas d'amélioration ni de détérioration d'importance clinique) dans le groupe recevant le nivolumab-rélatlimab et dans celui recevant le nivolumab au cours du traitement. Il y a peu ou pas de différence entre le nivolumab-rélatlimab et le nivolumab en monothérapie selon l'outil FACT-M, l'indice d'utilité EQ-5D-3L et l'ÉVA EQ-5D.

Malgré les options offertes, il demeure un besoin non comblé de traitements efficaces chez les patients atteints de mélanome non résecable ou métastatique. Les groupes de défense des intérêts des patients font savoir qu'il faut de meilleures options que celles actuellement offertes, s'accompagnant de moins d'événements indésirables (EI) et d'une réponse plus longue, et que les patients ont besoin de plusieurs options de traitement au cas où un traitement ne fonctionnerait pas ou cesserait de fonctionner. Comparativement au nivolumab en monothérapie, le nivolumab-rélatlimab est efficace sur le plan de la SSP. Bien qu'un plus grand nombre de patients ait subi des EI (p. ex. EI de grade 3 ou 4) dans le groupe recevant le nivolumab-rélatlimab que dans celui recevant le nivolumab en monothérapie, les EI sont généralement maîtrisables.

Si l'on se fie au prix soumis par le promoteur pour le nivolumab-rélatlimab et aux prix courants accessibles au public pour les immunothérapies étudiées dans la comparaison de traitements indirecte présentée, le nivolumab-rélatlimab coûte plus cher que le traitement combiné nivolumab-ipilimumab, que le pembrolizumab, que l'ipilimumab et que le nivolumab en monothérapie. Comme les données probantes ne permettent pas de conclure que le traitement à l'étude a une efficacité semblable ou supérieure à celle du traitement combiné nivolumab-ipilimumab et donc pour justifier un coût supérieur, le coût total du traitement par le nivolumab-rélatlimab ne doit pas dépasser celui du traitement combiné nivolumab-ipilimumab.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Guide de mise en œuvre
Amorce du traitement		
1. Le traitement par le nivolumab-rélatlimab n'est remboursé que chez des patients correspondant à toutes les caractéristiques suivantes : <ol style="list-style-type: none"> 1.1. mélanome non résecable de stade III ou IV (métastatique) confirmé par une analyse histologique; 1.2. aucun traitement à action générale antérieur dans ce contexte; 1.3. âge de 12 ans ou plus; 1.4. bon indice fonctionnel. 	Des données probantes issues de l'essai RELATIVITY-047 montrent que, comparativement au nivolumab en monothérapie, le traitement par l'association médicamenteuse nivolumab-rélatlimab procure un bénéfice clinique supérieur chez les patients atteints de mélanome non résecable de stade III ou IV (métastatique) confirmé par une analyse histologique et jamais encore traité. Les caractéristiques énumérées dans cette condition reflètent celles des patients inscrits à l'essai RELATIVITY-047.	—
2. Le traitement par le nivolumab-rélatlimab peut être remboursé chez les personnes ayant reçu un traitement adjuvant ou néoadjuvant dirigé contre la protéine PD-1 ou la protéine CTLA-4, si ce traitement s'est terminé au moins six mois avant le moment de la récurrence.	Dans les critères d'admissibilité de l'essai RELATIVITY-47, un traitement adjuvant ou néoadjuvant antérieur dirigé contre PD-1 ou CTLA-4 est permis si tous les EI associés se sont estompés (retour aux caractéristiques de départ) ou stabilisés, pourvu que ce traitement antérieur se soit terminé au moins six mois avant le moment de la récurrence.	—
3. Le traitement par l'association médicamenteuse nivolumab-rélatlimab n'est pas remboursé dans les cas suivants : <ol style="list-style-type: none"> 3.1. métastases actives au cerveau; 3.2. mélanome uvéal; 3.3. maladie auto-immune évolutive. 	Les patients correspondant à ces cas étaient exclus de l'essai RELATIVITY-047. Par conséquent, aucune donnée portant sur les patients ayant des métastases actives au cerveau, un mélanome de l'uvée ou une maladie auto-immune évolutive n'a été évaluée.	—
4. Le traitement par l'association médicamenteuse nivolumab-rélatlimab se poursuit à moins que l'une des situations suivantes ne survienne : <ol style="list-style-type: none"> 4.1. progression clinique ou radiographique; 	Ces conditions reflètent les critères d'intervention et d'arrêt utilisés lors de l'essai RELATIVITY-047 et les observations des cliniciens experts.	

Condition de remboursement	Justification	Guide de mise en œuvre
Renouveau		
4.2. apparition d'effets secondaires intolérables qui ne peuvent être pris en charge par une pause de traitement.		—
5. La réponse au traitement par l'association médicamenteuse nivolumab-rélatlimab est évaluée tous les deux à trois mois pour commencer, puis conformément à la pratique de référence.	<p>Lors de l'essai RELATIVITY-047 trial, l'évaluation tumorale débute 12 semaines après la répartition aléatoire et est répétée toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 52, puis toutes les 12 semaines jusqu'à ce qu'il y ait progression de la maladie confirmée par un ECIL ou arrêt du traitement, selon la dernière occurrence.</p> <p>Selon les cliniciens experts, on devrait d'abord évaluer la réponse tous les trois mois, puis, si le patient répond au traitement, on peut espacer les évaluations en fonction de la situation.</p>	—
Arrêt du traitement		
<p>6. Le traitement par l'association médicamenteuse nivolumab-rélatlimab est arrêté si l'une des situations suivantes se présente :</p> <p>6.1. progression clinique ou radiographique;</p> <p>6.2. apparition d'effets toxiques inacceptables.</p>	<p>Ces conditions reflètent les critères d'intervention et d'arrêt de l'essai RELATIVITY-047 ainsi que les observations des cliniciens experts.</p>	—
Prescription		
<p>7. L'association médicamenteuse nivolumab-rélatlimab n'est prescrite que par les cliniciens qui :</p> <p>7.1. possèdent une expertise dans le diagnostic et la prise en charge du mélanome;</p> <p>7.2. connaissent bien le profil de toxicité associé au traitement.</p>	<p>Cette condition est requise pour veiller à ce que le traitement à l'étude soit prescrit seulement aux patients chez qui il est approprié, et pour optimiser la prise en charge des effets toxiques.</p>	—
Prix		
8. Une baisse de prix.	<p>Étant donné l'incertitude entourant l'efficacité relative du nivolumab-rélatlimab comparativement au nivolumab-ipilimumab, le coût total du traitement par le nivolumab-rélatlimab ne doit pas dépasser celui du traitement par le nivolumab-ipilimumab.</p> <p>Comme le nivolumab-rélatlimab pourrait ne pas être considéré comme aussi efficace que le nivolumab-ipilimumab, il se peut qu'une réduction de prix supplémentaire soit nécessaire pour permettre des économies.</p>	—

Condition de remboursement	Justification	Guide de mise en œuvre
9. La faisabilité de l'adoption du nivolumab-rélatlimab est examinée.	Au prix indiqué, il faut se pencher sur l'ampleur de l'incertitude de l'impact budgétaire pour assurer la faisabilité de l'adoption, étant donné la différence entre l'estimation du promoteur et celle de l'ACMTS.	—

CTLA-4 = protéine 4 associée aux lymphocytes T cytotoxiques; ECII = examen central indépendant en insu; EI = événement indésirable; PD-1 = protéine de mort cellulaire programmée de type 1

Points de discussion

- Le CEEP se penche sur les options de traitement qui s'offrent actuellement aux patients et fait remarquer que le traitement dépend de la présence de mutations du gène *BRAF*. Les options de traitement de première intention comprennent les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (IPCI) en monothérapie (pembrolizumab, nivolumab, ipilimumab), les IPCI en traitement combiné (nivolumab-ipilimumab) et les traitements ciblant *BRAF*. À l'heure actuelle, en première intention, le traitement de référence chez les patients atteints de mélanome qui ne présentent pas de mutation de *BRAF* et sont en forme est le nivolumab en combinaison avec l'ipilimumab; les patients en moins bonne forme reçoivent plutôt le pembrolizumab ou le nivolumab en monothérapie. Chez les patients ayant un mélanome porteur de mutations du gène *BRAF*, le traitement de première intention est soit un traitement combiné par des IPCI ou un traitement ciblant *BRAF*; les personnes en moins bonne forme peuvent recevoir le nivolumab ou le pembrolizumab en monothérapie. Les cliniciens experts mentionnent que le nivolumab-ipilimumab serait le traitement de référence à privilégier en première intention chez les patients jeunes, en santé et prêts à tolérer les EI associés au traitement, que leur tumeur présente ou non des mutations du gène *BRAF*.
- Le CEEP aborde l'éventuelle place du nivolumab-rélatlimab dans l'arsenal thérapeutique. Il conclut que le traitement constituerait une option supplémentaire pour les patients qui ne sont pas en assez bonne forme pour recevoir le traitement combiné par le nivolumab-ipilimumab ou pour ceux qui ne sont pas admissibles à l'ipilimumab et recevraient donc une monothérapie par le nivolumab ou le pembrolizumab, ou un traitement ciblant *BRAF*.
- Étant donné les données probantes comparatives directes disponibles, bien que le CEEP soit persuadé que le nivolumab-rélatlimab offre un bénéfice sur le plan de la SSP par rapport au nivolumab en monothérapie, il est moins convaincu du bénéfice sur le plan de la SG, comme les résultats sur ce critère d'évaluation ne sont pas statistiquement significatifs et qu'un suivi plus long est nécessaire pour confirmer un éventuel avantage à cet égard.
- On sait déjà que le traitement combiné par le nivolumab-ipilimumab offre un bénéfice clinique par rapport au nivolumab chez les patients qui sont en assez bonne forme pour en supporter les effets toxiques. L'essai RELATIVITY-047 compare le nivolumab-rélatlimab au nivolumab en monothérapie, et il n'existe pas de données probantes laissant croire que le traitement à l'étude offrirait un bénéfice clinique par rapport au traitement combiné nivolumab-ipilimumab. Une incertitude persiste quant à l'efficacité comparative du nivolumab-rélatlimab et des comparateurs pertinents, notamment le

nivolumab-ipilimumab. Cependant, d'après des opinions de cliniciens experts, le nivolumab-rélatlimab présente moins d'effets toxiques que le nivolumab-ipilimumab.

- Bien que le promoteur ait présenté des CTI visant à combler cette lacune, les données probantes issues de ces comparaisons ne sont pas concluantes en raison de leurs limites inhérentes (différences entre les essais, données sur la SG incomplètes, non-inclusion de critères d'évaluation importants, comme le taux de réponse global et le temps écoulé avant la progression). Ainsi, les données probantes sont insuffisantes pour permettre de conclure que le nivolumab-rélatlimab offre un bénéfice semblable ou supplémentaire à celui offert par le nivolumab-ipilimumab. Le CEEP conclut donc que les données probantes peuvent appuyer la conclusion selon laquelle le coût total du nivolumab-rélatlimab devrait être inférieur à celui du nivolumab-ipilimumab.
- Le CEEP se penche sur l'incertitude constatée dans l'analyse d'impact budgétaire. Le Comité reconnaît que le choix de traitement de première intention est déterminé en fonction de la préférence du patient, de son état de santé, de sa volonté de supporter des effets secondaires et de discussions entre le clinicien et le patient, ce qui concorde avec l'opinion des cliniciens experts. Les cliniciens experts mentionnent que, étant donné le nombre de traitements efficaces offerts en contexte de mélanome non résecable métastatique, il est difficile d'estimer les éventuels changements aux habitudes de prescription que pourrait entraîner le remboursement du nivolumab-rélatlimab. Le remboursement du nivolumab-rélatlimab comme traitement de première intention pourrait également avoir des répercussions sur les habitudes de prescription de traitements de deuxième intention, lesquelles sont d'autant plus difficiles à prévoir. Cette incertitude qui pèse sur la part de marché que pourraient occuper différents traitements (et donc sur l'évaluation globale de l'impact budgétaire) pourrait engendrer des défis quant à la faisabilité de la mise en œuvre de cette recommandation de remboursement.

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 de l'ACMTS

Membres du Comité

Les D^{rs} 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^{me} Amy Peasgood.

Date de la réunion : Le 5 décembre 2023

Absences : Trois membres sont absents.

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 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 du 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'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.