

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Nivolumab (Opdivo)

Indication : Dans le traitement d'appoint du cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique chez le patient ayant subi une résection complète, en présence de maladie résiduelle après une chimioradiothérapie néoadjuvante.

Promoteur : Bristol Myers Squibb Canada

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 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.

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

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Opdivo en traitement d'appoint du cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique (JOG) chez le patient ayant subi une résection complète, en présence de maladie résiduelle après une chimioradiothérapie néoadjuvante, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Opdivo ne devrait être remboursé que dans le traitement du cancer de l'œsophage ou de la JOG chez l'adulte qui a déjà reçu une chimioradiothérapie suivie d'une résection chirurgicale du cancer, chez qui il reste des cellules cancéreuses et qui présente un bon indice fonctionnel.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Opdivo ne doit être remboursé que s'il est prescrit par un clinicien expérimenté dans le traitement du cancer. Le médicament ne devrait pas être utilisé en combinaison avec d'autres traitements anticancéreux d'appoint, et son prix doit être réduit pour qu'il soit rentable et abordable.

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

Les données probantes d'un essai clinique montrent qu'Opdivo est supérieur au placebo, en ce sens qu'il permet aux patients d'éviter la rechute du cancer de l'œsophage ou de la JOG.

D'après les prix courants accessibles au public, Opdivo n'est pas considéré comme rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) pour la population visée par l'indication, comparativement à la surveillance. Une réduction du prix est donc requise. Selon les données probantes économiques, une réduction d'au moins 36 % est nécessaire pour qu'Opdivo soit rentable à ce seuil.

D'après les prix accessibles au public, l'impact budgétaire triennal du remboursement est de 122 873 802 \$.

Autres renseignements

Qu'est-ce que le cancer de l'œsophage et de la JOG?

Le cancer de l'œsophage survient dans l'œsophage, un conduit musculaire qui relie la gorge à l'estomac, et le cancer de la JOG survient à la jonction entre l'œsophage et l'estomac. Environ de 70 % à 75 % des patients atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la JOG présentent encore des cellules cancéreuses après avoir reçu une chimioradiothérapie suivie d'une résection chirurgicale; ces patients ne vivent pas aussi longtemps que ceux chez qui il ne reste plus de cellules cancéreuses après les mêmes traitements.

Besoins non comblés en contexte de cancer de l'œsophage et de la JOG

À l'heure actuelle, il n'y a pas de médicaments pour traiter le patient atteint d'un cancer de l'œsophage ou de la JOG chez qui il reste des cellules cancéreuses malgré une chimioradiothérapie suivie d'une résection chirurgicale. La seule option de traitement après la chirurgie est la surveillance. Pour nombre de ces patients, le cancer réapparaîtra et se propagera dans l'œsophage ou la JOG ou à une autre partie de l'organisme.

Combien coûte Opdivo en traitement d'appoint?

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

Recommandation

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) recommande le remboursement du nivolumab dans le traitement d'appoint du cancer de l'œsophage ou de la JOG chez le patient ayant subi une résection complète, en présence de maladie résiduelle après une chimioradiothérapie néoadjuvante, seulement si les conditions présentées au tableau 1 sont respectées.

Justification

Un essai contrôlé randomisé de phase III mené à double insu et toujours en cours (CheckMate 577; N = 794) comparant le nivolumab au placebo dans le traitement d'appoint du cancer de l'œsophage ou de la JOG chez le patient ayant subi une résection complète, en présence de maladie résiduelle après une chimioradiothérapie néoadjuvante, montre que le nivolumab (240 mg administrés toutes les 2 semaines en perfusion intraveineuse pendant 16 semaines, suivis de 480 mg toutes les 4 semaines pour une durée totale de 1 an) procure un bénéfice clinique additionnel tenant à une amélioration cliniquement et statistiquement significative de la survie sans maladie (SSM; rapport des risques instantanés [RRI] = 0,69; intervalle de confiance [IC] à 96,4 % de 0,56 à 0,86; P = 0,0003) comparativement au placebo. Aucune donnée sur la survie globale (SG) définitive n'est disponible; cependant, le CEEP partage l'avis des cliniciens experts selon lequel la SSM en soi est un critère d'évaluation d'importance pour les patients et sera vraisemblablement corrélée avec la SG en contexte de traitement d'appoint. De plus, le nivolumab est associé à un profil d'effets toxiques maîtrisables.

Il existe un besoin important non comblé chez cette population de patients rares étant donné le mauvais pronostic des patients présentant une maladie résiduelle à l'examen pathologique après le traitement néoadjuvant et la résection complète, ainsi que le risque élevé de rechute et l'absence de traitements efficaces après la chimioradiothérapie néoadjuvante et la résection chirurgicale. Les patients mentionnent le besoin d'avoir des options de traitements efficaces et pratiques qui prolongent la survie, améliorent la qualité de vie et comportent peu d'effets secondaires. En tenant compte de la totalité des données probantes, le CEEP conclut que le traitement d'appoint par le nivolumab répond à certains des besoins soulevés par les patients, notamment celui d'avoir un traitement efficace dont les effets secondaires sont maîtrisables et qui améliore la SSM.

Selon les résultats de l'essai CheckMate 577, il n'y a aucune détérioration de la qualité de vie liée à la santé (QVLS) durant la période de traitement par le nivolumab; cependant, le CEEP n'est pas en mesure de tirer de conclusions quant à l'effet du traitement sur la QVLS en raison de la nature exploratoire des résultats rapportés par les patients dans l'essai.

D'après le prix soumis par le promoteur pour le nivolumab et les prix courants accessibles au public pour tous les autres coûts de médicaments, le rapport coût/efficacité différentiel (RCED) du nivolumab est de 79 241 \$ l'AVAQ comparativement à la surveillance active. À ce RCED, le nivolumab n'est pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ dans le traitement du cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique chez le patient ayant subi une résection complète, en présence de maladie résiduelle après une chimioradiothérapie néoadjuvante. Une réduction du prix d'au moins 36 % est nécessaire afin que le traitement soit considéré comme rentable à ce seuil.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification
Amorce du traitement	
<p>1. Le traitement d'appoint par le nivolumab est seulement amorcé chez le patient adulte présentant toutes les caractéristiques suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> 1.1. adénocarcinome ou carcinome épidermoïde de l'œsophage ou de la JOG prédominant confirmé par l'examen histologique; 1.2. chimioradiothérapie néoadjuvante complétée; 1.3. résection complète de la tumeur; 1.4. maladie résiduelle à l'examen pathologique de stade 1 selon la classification de la tumeur (ypT1) ou des nœuds lymphatiques (ypN1), au minimum. 	<p>Les données probantes issues de l'essai CheckMate 577 montrent que le nivolumab procure une amélioration statistiquement et cliniquement significative de la survie sans maladie chez les patients présentant ces caractéristiques.</p>
<p>2. L'état fonctionnel du patient est bon.</p>	<p>Dans son examen, l'ACMTS ne relève aucune donnée probante selon laquelle le nivolumab en traitement d'appoint procure un bénéfice chez les patients ayant un indice fonctionnel ECOG de plus de 1. L'essai CheckMate 577 n'admet que les patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1. D'après les cliniciens experts, certains patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 2 pourraient recevoir le traitement à la discrétion du médecin traitant.</p>
<p>3. Le traitement par le nivolumab est amorcé dans les 4 à 16 semaines suivant la résection complète.</p>	<p>Les données de l'essai CheckMate 577 montrent que le nivolumab procure un bénéfice clinique important aux patients qui reçoivent le médicament dans les 4 à 16 semaines suivant la résection chirurgicale complète.</p>
Renouveau	
<p>4. Les patients sont évalués par le médecin traitant et subissent un examen d'imagerie diagnostique tous les trois à six mois.</p>	<p>Dans l'essai CheckMate 577, les examens d'imagerie sont effectués toutes les 12 semaines (environ tous les 3 mois). Selon les cliniciens experts, dans la pratique clinique, la progression de la maladie serait évaluée tous les 3 à 6 mois.</p>
<p>5. Le nivolumab peut être poursuivi pendant l'équivalent d'un an de traitement, soit un maximum de :</p> <ul style="list-style-type: none"> 5.1. 17 cycles s'il est administré à une dose de 240 mg sur 30 minutes toutes les 2 semaines pendant 16 semaines, puis à une dose de 480 mg sur 30 minutes toutes les 4 semaines à partir de la semaine 17; 5.2. 13 cycles s'il est administré à une dose de 480 mg sur 30 minutes toutes les 4 semaines pendant 16 semaines, puis à une dose de 480 mg sur 30 minutes toutes les 4 semaines à partir de la semaine 17. 	<p>Dans l'essai CheckMate 577, les patients sont traités par le nivolumab à une dose de départ de 240 mg toutes les 2 semaines pendant 16 semaines (cycles 1 à 8) puis à une dose de 480 mg toutes les 4 semaines jusqu'à la progression de la maladie ou à l'atteinte d'effets toxiques inacceptables, pour une période de traitement totale de 1 an (17 cycles). En cas de report de dose, les patients peuvent poursuivre leur traitement pendant un maximum de 17 cycles (report de dose maximal de 6 semaines durant les cycles 1 à 8 et de 10 semaines pour le reste du traitement).</p>

Condition de remboursement	Justification
Prescription	
6. Le nivolumab est prescrit par des cliniciens ayant de l'expérience et une expertise dans le traitement du cancer de l'œsophage ou de la JOG avancé. Le traitement est supervisé et administré en consultation externe dans une clinique d'oncologie ayant une expertise dans l'administration d'immunothérapies et de traitements à action générale.	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.
7. Le nivolumab n'est pas utilisé de pair avec d'autres médicaments anticancéreux d'appoint.	Le nivolumab est administré en monothérapie dans l'essai CheckMate 577; dans son examen, l'ACMTS ne relève aucune donnée probante sur l'innocuité et les bénéfices potentiels de la combinaison du nivolumab à d'autres traitements.
Prix	
8. Une baisse de prix.	Le RCED du nivolumab est de 79 241 \$ l'AVAQ comparativement à la surveillance active. Une réduction du prix d'au moins 36 % est nécessaire pour que le nivolumab atteigne un RCED de 50 000 \$ l'AVAQ comparativement à la surveillance active.
Faisabilité de l'adoption	
9. La faisabilité de l'adoption du nivolumab doit être abordée.	Au prix soumis, l'impact budgétaire du nivolumab devrait être supérieur à 40 millions de dollars la deuxième et la troisième année. Il faut aussi aborder 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.

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; JOG = jonction œsogastrique; RCED = rapport coût/efficacité différentiel

Guide de mise en œuvre

Les facteurs qui pourraient influencer sur la capacité des régimes d'assurance médicaments à mettre en œuvre une recommandation de remboursement, soulevés par le CEEP et les régimes, sont résumés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Conseils de mise en œuvre du CEEP

Condition du tableau 1	Considérations et conseils
3	L'essai CheckMate 577 admet les patients de 4 à 16 semaines après une résection complète de la tumeur. Les cliniciens experts sont d'avis qu'il pourrait être raisonnable d'offrir le nivolumab, à la discrétion du clinicien traitant, aux patients dont la fenêtre maximale de 16 semaines précisée dans l'essai est tout juste dépassée. Cependant, en l'absence de données probantes à cet égard, le CEEP n'est pas en mesure d'émettre une orientation fondée sur des preuves quant à l'utilisation du nivolumab après la période de 16 semaines.
5	L'essai CheckMate 577 ne permet pas de modification de la dose en raison des effets toxiques. Cependant, le nivolumab peut être interrompu ou reporté pour un maximum de 6 semaines au cours des 16 premières semaines, ou pour un maximum de 10 semaines durant le reste de la période de traitement. Le nivolumab ne doit pas être repris après une interruption de plus de 8 à 10 semaines en raison d'effets toxiques graves du médicament.

Condition du tableau 1	Considérations et conseils
5	Le CEEP partage l'avis des cliniciens experts selon lequel les patients qui reçoivent le nivolumab en traitement d'appoint peuvent être retraités par un inhibiteur de PD-1 ou de PD-L1 pour un cancer localement avancé ou métastatique en cas de rechute de la maladie après un intervalle sans maladie de six mois ou plus après la fin du traitement d'appoint.
5	Il pourrait être approprié de mettre en œuvre une posologie fondée sur le poids avec un plafond, semblable à d'autres schémas d'immunothérapie (c.-à-d. 3 mg/kg jusqu'à concurrence de 240 mg toutes les 2 semaines pour les 16 premières semaines, puis 6 mg/kg jusqu'à concurrence de 480 mg toutes les 4 semaines commençant 2 semaines après la dernière dose à 3 mg/kg).

CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux; PD-1 = protéine à mort cellulaire programmée; PD-L1 = ligand 1 de la protéine à mort cellulaire programmée

Points de discussion

- D'après les commentaires des cliniciens experts et des patients, le CEEP reconnaît que l'indication vise une population de patients rares présentant un besoin médical important non comblé d'avoir de nouvelles options de traitements d'appoint efficaces et sûres. En effet, la seule option actuellement offerte aux patients atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la JOG ayant subi une résection complète et présentant une maladie résiduelle à l'examen pathologique après une chimioradiothérapie néoadjuvante est la surveillance postopératoire. À l'instar des cliniciens experts, le CEEP convient que ces patients présentent un risque élevé de rechute, laquelle est associée à un taux de mortalité élevé et à une mauvaise qualité de vie.
- Les résultats d'un essai randomisé de phase III (CheckMate 577) montrent que le nivolumab est associé à une amélioration significative de la SSM comparativement au placebo. Au moment de l'analyse, les données sur la SG n'étaient pas définitives. Les cliniciens experts indiquent que l'objectif du traitement d'appoint est principalement d'améliorer le taux de guérison (c.-à-d. de réduire le risque de rechute). On observe un doublement de la SSM médiane dans l'essai, et les cliniciens experts indiquent que la SSM pourrait être corrélée avec la SG. La SSM à elle seule est un critère d'évaluation important pour de nombreux patients.
- L'essai CheckMate 577 admet les patients ayant un carcinome de l'œsophage ou de la JOG de stade II ou III (selon les critères de l'American Joint Committee on Cancer, 7^e édition), mais exclut les patients ayant une maladie de stade clinique 1. Le CEEP partage l'avis des cliniciens experts selon lequel, dans la pratique clinique, la plupart des patients atteints d'une maladie de stade 1 subiraient immédiatement une chirurgie, sans chimioradiothérapie; cependant, un très petit nombre de patients pourraient recevoir une chimioradiothérapie. Dans ces rares circonstances, il peut être raisonnable d'envisager de traiter les patients qui répondent aux autres critères de l'essai CheckMate 577 par une immunothérapie d'appoint.
- Dans l'essai CheckMate 577, les patients doivent avoir subi une résection complète (R0), ce qui signifie que la chirurgie a éliminé la maladie, et présenter des marges négatives sur les prélèvements réséqués, soit l'absence de tumeur viable à 1 mm des marges de résection proximales, distales ou circonférentielles. Le Comité partage l'avis des cliniciens experts selon lequel, bien que l'essai pivot exclut les patients ayant subi une résection R1, le traitement d'appoint pourrait être envisagé dans la pratique clinique chez les patients

présentant un envahissement microscopique des marges parce qu'ils sont très vulnérables à une rechute en l'absence d'options de traitements d'appoint efficaces.

- Les patients mentionnent le besoin d'avoir des options de traitements efficaces qui prolongent la vie, comportent peu d'effets indésirables et améliorent la qualité de vie. Le traitement d'appoint par le nivolumab pourrait répondre à certains besoins des patients en offrant un traitement efficace sur le plan clinique dont les effets secondaires sont maîtrisables et qui améliore la SSM. Selon les résultats de l'essai CheckMate 577, on n'observe pas de détérioration de la QVLS; cependant, le CEEP n'est pas en mesure d'émettre de conclusion à cet égard d'après les données disponibles en raison de la nature exploratoire des résultats rapportés par les patients dans l'essai et des données manquantes substantielles sur ce critère.
- La dose de nivolumab recommandée par Santé Canada est de 240 mg toutes les 2 semaines ou de 480 mg toutes les 4 semaines pendant 16 semaines, suivie dans les deux cas d'une dose de 480 mg toutes les 4 semaines (toutes les doses sont administrées par perfusion intraveineuse pendant 30 minutes) jusqu'à la progression de la maladie ou à l'atteinte d'effets toxiques inacceptables pour une durée de traitement totale de 1 an. Bien que l'essai pivot utilise un schéma d'administration toutes les 2 semaines (soit une dose de 240 mg toutes les 2 semaines pendant 16 semaines [cycles 1 à 8] suivie d'une dose de 480 mg toutes les 4 semaines à partir de la semaine 17 [cycles 9 à 17] pour une durée totale de 1 an), le schéma de 480 mg toutes les 4 semaines pourrait être adopté par certains cliniciens dans la pratique afin de réduire le fardeau pour les ressources cliniques et les patients (p. ex., les coûts du déplacement, le temps d'occupation du fauteuil).
- Le CEEP discute de la possibilité d'un retraitement par des inhibiteurs de la protéine de mort cellulaire programmée (PD-1) ou du ligand 1 de la protéine de mort cellulaire programmée (PD-L1) en aval dans le traitement du cancer métastatique avancé et de son impact potentiel sur la rentabilité du nivolumab, bien qu'il reconnaisse que l'exploration du retraitement dans le contexte du cancer métastatique avancé est considérée comme hors de la portée de l'examen. L'impact est inconnu puisque ce scénario n'est pas exploré dans le dossier pharmacoéconomique présenté par le promoteur.

Contexte

Le nivolumab est autorisé par Santé Canada dans le traitement du cancer de l'œsophage ou de la JOG chez le patient ayant subi une résection complète, en présence de maladie résiduelle à l'examen pathologique après une chimioradiothérapie néoadjuvante. Le nivolumab est un anticorps monoclonal humain de type immunoglobuline G4 qui se lie au récepteur PD-1 et bloque son interaction avec PD-L1 et PD-L2, ce qui neutralise le rôle de médiation que joue la voie de signalisation PD-1 dans l'inhibition de la réponse immunitaire antitumorale des lymphocytes T, réactivant ainsi la réponse immunitaire antitumorale des lymphocytes T. Il est offert en flacons à usage unique de 40 mg/4 ml et de 100 mg/10 ml (10 mg de nivolumab/ml). La dose approuvée par Santé Canada est de 240 mg toutes les 2 semaines ou de 480 mg toutes les 4 semaines administrée en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes. Après les 16 semaines de traitement, le nivolumab est administré à une dose de 480 mg toutes les 4 semaines jusqu'à la progression de la maladie ou à l'atteinte d'effets toxiques inacceptables pour une durée de traitement totale de 1 an.

Sources d'information utilisées par le Comité

Pour formuler sa recommandation, le Comité s'est penché sur les renseignements ci-dessous :

- un examen d'un essai de supériorité multicentrique, contrôlé par placebo, mené à double insu et randomisé de phase III toujours en cours chez des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la JOG présentant une maladie résiduelle à l'examen pathologique après avoir reçu une chimioradiothérapie néoadjuvante;
- la perspective de patients recueillie par un groupe de défense des intérêts des patients (My Gut Feeling – Stomach Cancer Foundation of Canada);
- les observations des régimes d'assurance médicaments publics et des organismes de lutte contre le cancer qui prennent part au processus d'examen de l'ACMTS;
- les commentaires de deux spécialistes cliniques possédant une expertise dans le diagnostic et le traitement des patients atteints de carcinome de l'œsophage ou d'adénocarcinome de la jonction œsogastrique;
- les observations présentées par un groupe de cliniciens (le Comité consultatif sur les médicaments gastro-intestinaux de Santé Ontario–Action cancer Ontario);
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

Points de vue des parties prenantes

L'information présentée dans cette section constitue un résumé des observations des groupes de patients et de cliniciens qui ont répondu à l'appel de l'ACMTS et des commentaires des cliniciens experts consultés par l'ACMTS aux fins de cet examen. Elle résume également les problèmes relevés par le Groupe consultatif provincial (GCP) qui pourraient avoir une incidence sur la faisabilité de mise en œuvre d'une recommandation.

Observations de patients

Un groupe de défense des intérêts des patients, My Gut Feeling – Stomach Cancer Foundation of Canada, a fourni des commentaires aux fins de cet examen. Le groupe de patients, qui comprend des patients atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la JOG, vise à soutenir les patients et les aidants en leur offrant de l'information, du mentorat et une plateforme pour s'exprimer. L'information a été recueillie lors d'un sondage international mené entre le 29 juin 2021 et le 16 juillet 2021, auquel 11 patients et 4 aidants (total de 15 répondants) ont répondu. Des 15 participants, 1 patient ayant subi une résection chirurgicale et reçu une chimioradiothérapie a été traité par le nivolumab.

Concernant les symptômes cliniques, les patients atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la JOG et leurs aidants indiquent qu'avant le diagnostic, les principaux symptômes sont les changements d'appétit et la douleur. La perte de poids, la difficulté à déglutir, les nausées et les vomissements, le syndrome de chasse et le reflux sont d'autres symptômes d'importance. Parmi les symptômes moins fréquemment rapportés, l'on retrouve les saignements, la sensation d'une masse, l'ascite, l'occlusion intestinale, la régurgitation des aliments et l'essoufflement. Les répondants affirment que ces symptômes nuisent à leur vie quotidienne.

Concernant le traitement actuel, plus de la moitié des patients (60 %) conviennent dans une certaine mesure que le traitement actuel les aide à gérer leurs symptômes du cancer. Le

reste des patients (40 %) sont neutres ou insatisfaits par rapport à leur traitement. Le groupe de patients note que de nombreux aspects de leur vie et de celle de leurs aidants, soit les aspects physique, mental, social, financier et professionnel, se sont détériorés en raison du diagnostic et du traitement. Tous les patients manifestent au moins un effet secondaire de leur traitement. Certains effets secondaires sont bien tolérés, mais d'autres ont mené à une hospitalisation ou au report du traitement subséquent.

Un patient a été traité par le nivolumab dans le cadre d'un programme d'accès spécial d'un hôpital. Ce patient indique que la tomographie par émission de positrons (TEP) a confirmé l'absence de signe de maladie trois mois après le traitement. Il n'a pas manifesté de nouvel effet secondaire ni d'exacerbation des effets secondaires de la chirurgie ou de la chimioradiothérapie, et se dit fort satisfait de l'amélioration de sa qualité de vie.

Dans l'ensemble, le groupe de patients indique qu'il existe un besoin non comblé dans le traitement du cancer de l'œsophage ou de la JOG. Le groupe de patients appuie fermement l'utilisation du nivolumab chez le patient ayant subi une résection complète, en présence de maladie résiduelle à l'examen pathologique après une chimioradiothérapie néoadjuvante. Il affirme que les patients et leurs aidants devraient avoir un accès équitable aux options de traitements qui pourraient améliorer leur qualité de vie et leur durée de vie.

Observations de cliniciens

Cliniciens experts consultés par l'ACMTS

Les cliniciens experts indiquent que les objectifs du traitement sont d'améliorer la SSM, de réduire les effets indésirables, d'améliorer ou de maintenir la QVLS, et d'améliorer la SG. Il n'existe actuellement pas de traitement d'appoint pour les patients atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la JOG complètement réséqué qui n'obtiennent pas de réponse complète à l'examen pathologique avec la chimioradiothérapie néoadjuvante. Le nivolumab est le premier traitement d'appoint qui procure un bénéfice de SSM important d'après les données d'un essai de phase III. Le nivolumab représenterait le nouveau traitement d'appoint de référence pour les patients qui n'obtiennent pas de réponse complète à l'examen pathologique après une chimioradiothérapie néoadjuvante. Étant donné qu'aucun autre traitement n'est disponible pour cette population, il ne serait pas approprié de recommander aux patients d'essayer d'autres traitements avant d'amorcer le traitement d'appoint par le nivolumab.

Les cliniciens experts indiquent que tous les patients qui reçoivent une chimioradiothérapie néoadjuvante et subissent une œsophagectomie sans obtenir de réponse complète à l'examen pathologique devraient être évalués pour déterminer leur admissibilité au traitement d'appoint par le nivolumab. Les patients doivent avoir un indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 ou de 1. Bien qu'il n'y ait pas de données probantes d'essais cliniques à cet égard, les experts indiquent aussi que le traitement peut être élargi aux patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 2. Les patients ne doivent toutefois pas avoir de contre-indications au nivolumab. Par ailleurs, le nivolumab est contre-indiqué chez les patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 3 ou 4. Il n'est pas possible d'identifier les patients qui sont les plus susceptibles de tirer profit du traitement par le nivolumab. Si l'on se fie aux critères de l'essai CheckMate 577, les patients ayant subi une résection R1 (p. ex., les patients présentant un envahissement des marges circonférentielles, distales ou proximales) seraient exclus. Or, étant donné l'absence d'options de traitements efficaces, on souligne que la prise en charge clinique de ces patients pourrait être semblable à celle des patients ayant subi une résection R0. Ainsi, dans la pratique clinique, les cliniciens pourraient vouloir utiliser le nivolumab chez les patients ayant subi une résection R1.

Les cliniciens indiquent que l'objectif du traitement d'appoint est principalement d'améliorer le taux de guérison (c.-à-d. de réduire le risque de rechute), et que la SSM serait un critère d'évaluation pertinent et d'importance clinique aux fins de cet examen. Une amélioration de la SSM est susceptible de corrélérer avec une amélioration de la SG et, par conséquent, la SSM pourrait être considérée comme un critère substitut à la SG en contexte de traitement d'appoint. Une tomодensitométrie (TDM) tous les trois à six mois, pendant le traitement, peut servir à déterminer si le patient présente une rechute et donc ne tire plus de bénéfices du nivolumab.

Les cliniciens experts indiquent que le nivolumab devrait être poursuivi pendant 17 cycles ou pour une durée totale de 1 an (avec un report de dose maximal de 10 semaines, conformément au protocole de l'essai) et peut être arrêté plus tôt en cas de rechute confirmée de la maladie ou d'effets toxiques inacceptables.

Le nivolumab doit être prescrit en consultation externe dans une clinique d'oncologie et son administration doit être effectuée et surveillée dans un centre dont le personnel a l'expertise nécessaire à ce type de chimiothérapie.

Le traitement d'appoint par le nivolumab chez cette population représente une avancée énorme dans les soins aux patients atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la JOG, car il n'y a pas de traitement d'appoint pour cette population et le nivolumab répond à un besoin majeur non comblé.

Groupes de cliniciens

Le comité consultatif sur les médicaments contre les cancers gastro-intestinaux d'Action Cancer Ontario – Santé Ontario reconnaît les besoins non comblés dans l'algorithme de traitement pour le cancer de l'œsophage ou de la JOG chez le patient ayant subi une résection complète et qui présente une maladie résiduelle à l'examen pathologique après avoir reçu une chimioradiothérapie néoadjuvante, pour qui la seule option est la surveillance postopératoire. Le groupe de cliniciens indique que cette population de patients présente un risque élevé de rechute associée à un taux de mortalité élevé et à une mauvaise qualité de vie. Il déclare que les patients devraient avoir accès au nivolumab s'ils répondent aux critères d'admissibilité de l'essai clinique et note que l'administration en consultation externe dans une salle de chimiothérapie serait appropriée. Les objectifs thérapeutiques les plus importants pour les patients sont de prolonger la vie, de retarder la progression de la maladie, de réduire la gravité des symptômes, de limiter les effets indésirables et d'améliorer la qualité de vie. Le groupe de cliniciens souligne également qu'il faut tenir compte des effets toxiques du médicament et de la rechute de la maladie au moment de décider d'arrêter le traitement. Finalement, le groupe affirme que le nivolumab établit une nouvelle norme de soins pour cette population de patients.

Observations des régimes d'assurance médicaments

Les commentaires provenant du GCP soulèvent des facteurs qui concernent les comparateurs pertinents, l'amorce et l'arrêt du traitement, la généralisabilité, la prestation de soins et les aspects systémique et économique. Le CEEP a sopesé les données probantes provenant de l'essai CheckMate 577 et d'autres considérations d'ordre clinique, dont les commentaires des cliniciens experts consultés par l'ACMTS, pour fournir les réponses qui figurent dans le tableau 3.

Tableau 3 : Sommaire des questions sur la mise en œuvre des régimes d'assurance médicaments et des réponses des cliniciens experts

Questions de mise en œuvre	Réponse de l'ACMTS
Amorce du traitement	
<p>Dans l'essai CheckMate 577, les patients sont répartis aléatoirement dans deux groupes, l'un recevant le nivolumab et l'autre le placebo, de 4 à 16 semaines après la chirurgie.</p> <p>Quel est le délai maximal après la résection chirurgicale pour amorcer le nivolumab?</p>	<p>Les cliniciens experts notent que l'essai pivot admet les patients de 4 à 16 semaines après la chirurgie et qu'on observe un bénéfice important dans le groupe du nivolumab même chez les patients qui reçoivent le médicament de 10 à 16 semaines après la résection complète.</p> <p>Le CEEP n'a pas examiné les données sur le délai maximal permis pour l'amorce du nivolumab après la résection complète; cependant, il convient qu'il serait raisonnable d'amorcer le traitement dans les 16 semaines suivant la chirurgie, dès que la condition clinique du patient le permet, à la discrétion du médecin traitant.</p>
<p>Le pembrolizumab en traitement de première intention du cancer de l'œsophage ou de la JOG métastatique ou non résécable localement avancé est également examiné par l'ACMTS.</p> <p>Pour d'autres tumeurs solides (p. ex., poumon, mélanome), les patients sont admissibles aux inhibiteurs de PD-1 ou de PD-L1 en aval à condition que la rechute de la maladie (qu'elle soit locorégionale ou à distance) survienne plus de six mois après la dernière dose d'un traitement d'appoint par un inhibiteur de PD-1 ou de PD-L1.</p> <p>Ce principe peut-il s'appliquer aussi dans le contexte à l'étude?</p>	<p>Les cliniciens experts reconnaissent qu'il y a actuellement des données émergentes sur le traitement de première intention, puisque les inhibiteurs de PD-1 et de PD-L1 n'ont été que récemment ajoutés à l'algorithme de traitement pour le cancer de l'œsophage métastatique. La fenêtre de six mois pour le retraitement est fondée sur l'opinion d'experts plutôt que sur des données d'essais cliniques.</p> <p>Tout en reconnaissant que le traitement optimal pour les patients dont la maladie progresse pendant ou après une immunothérapie simple est inconnu, le CEEP partage l'avis des cliniciens experts selon lequel il serait raisonnable d'envisager un retraitement si la rechute survient après un intervalle sans maladie de six mois ou plus après l'arrêt du traitement d'appoint, ce qui concorde avec la pratique oncologique courante.</p>
Cessation du traitement	
<p>Bien que l'essai CheckMate 577 ne permette pas de modification de la dose en raison des effets toxiques, le nivolumab peut être interrompu ou reporté pour un maximum de 6 semaines au cours des 16 premières semaines de traitement ou pour un maximum de 10 semaines durant le reste du traitement.</p> <p>En cas d'interruption du traitement, les doses restantes devraient-elles être données même si plus d'une année serait nécessaire à leur administration, du moment qu'il n'y a pas de progression de la maladie entretemps? Par exemple :</p> <p>Scénario 1 : Le patient a reçu l'équivalent de deux mois de doses, mais a dû prendre une pause de cinq mois. Est-ce que l'équivalent des dix mois de doses devrait être donné lorsque le patient reprend le traitement?</p> <p>Scénario 2 : Le patient a reçu l'équivalent de dix mois de doses, mais a dû prendre une pause de cinq mois. Est-ce que l'équivalent des deux mois de doses devrait être donné lorsque le patient reprend le traitement?</p>	<p>Les cliniciens experts notent que dans les deux scénarios, le report de cinq mois est supérieur à la fenêtre de report de dose maximale et que le traitement devrait donc être arrêté. Ils appuient la durée de traitement et les reports maximaux du protocole de l'essai CheckMate 577 selon lequel les patients peuvent recevoir 52 semaines de nivolumab (ce qui permet une administration toutes les 2 ou 4 semaines) avec un délai maximal de 10 semaines entre les doses.</p> <p>Le CEEP note que le nivolumab ne doit pas être repris si l'interruption du traitement est de plus de 8 à 10 semaines en raison d'effets toxiques graves.</p>

Questions de mise en œuvre	Réponse de l'ACMTS
Prescription	
<p>Les autorités de la santé vont mettre en œuvre une posologie fondée sur le poids avec un plafond, semblable à d'autres schémas d'immunothérapie (c.-à-d. dose de 3 mg/kg jusqu'à concurrence de 240 mg toutes les 2 semaines pour les 16 premières semaines, suivie d'une dose de 6 mg/kg jusqu'à concurrence de 480 mg toutes les 4 semaines commençant 2 semaines après la dernière dose à 3 mg/kg).</p>	<p>Les cliniciens experts reconnaissent l'approche pragmatique de posologie fondée sur le poids avec un plafond du GCP, mais notent que pour cette indication, elle n'est pas appuyée par des données probantes issues d'un essai clinique de phase III.</p> <p>Le CEEP convient qu'une posologie fondée sur le poids avec un plafond, semblable à d'autres schémas d'immunothérapie, pourrait être appropriée dans le cas du nivolumab.</p>
Généralisabilité	
<p>Selon les critères d'admissibilité de l'essai CheckMate 577, les patients doivent avoir un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1. Les patients ayant un indice fonctionnel ECOG supérieur à 1 sont exclus de l'essai.</p> <p>L'utilisation du nivolumab peut-elle être élargie aux patients ayant un indice fonctionnel ECOG supérieur à 1?</p>	<p>Bien qu'il n'y ait pas de données probantes d'essais cliniques à cet égard, le CEEP partage l'avis des cliniciens experts selon lequel les patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 2 pourraient recevoir le traitement à la discrétion du médecin traitant.</p>
<p>La norme de soins actuelle après la chirurgie est la surveillance.</p> <p>Pour les patients qui sont déjà sous surveillance active, y a-t-il un délai maximal après la résection chirurgicale pour recevoir le nivolumab?</p>	<p>Comme il est mentionné précédemment, les cliniciens experts soulignent qu'il n'y a pas de données appuyant un délai maximal après la chirurgie. Un délai maximal de 16 semaines pourrait être considéré comme la référence, bien qu'il serait aussi raisonnable de laisser le médecin prendre la décision (pour les patients qui dépassent tout juste les 16 semaines). Cependant, le CEEP n'est pas en mesure de formuler d'orientation en l'absence de données probantes.</p>
Algorithme de financement	
<p>Comme il a été souligné précédemment, la norme de soins actuelle après la chirurgie est la surveillance, et le pembrolizumab dans le traitement de première intention du cancer de l'œsophage ou de la JOG métastatique ou non résécable localement avancé est également à l'examen par l'ACMTS.</p> <p>Prévoyez-vous que le nivolumab influencera le paradigme de traitement, c'est-à-dire la place de la surveillance et des traitements subséquents (dans le traitement du cancer de l'œsophage ou de la JOG métastatique ou non résécable localement avancé)?</p>	<p>Les cliniciens experts soulignent que le nivolumab représenterait le nouveau traitement d'appoint de référence pour les patients qui n'obtiennent pas de réponse complète à l'examen pathologique après avoir reçu une chimioradiothérapie néoadjuvante, puisque le nivolumab est le premier traitement d'appoint qui procure un bénéfice de survie sans maladie important d'après les données probantes d'un essai clinique de phase III.</p> <p>À l'instar des cliniciens experts, le CEEP convient qu'il y aura des répercussions sur le paradigme de traitement si le pembrolizumab ou le nivolumab sont financés dans le traitement de première intention du cancer métastatique. Chez les patients qui reçoivent le nivolumab en traitement d'appoint et dont la maladie progresse ou qui subissent une rechute dans un délai de six mois, un retraitement par un inhibiteur de PD-1 ou de PD-L1 ne serait peut-être pas justifié.</p>

Questions de mise en œuvre	Réponse de l'ACMTS
Aspects systémique et économique	
<p>L'estimation de l'impact budgétaire pancanadien triennal par le promoteur est de 53,7 millions de dollars, fondée sur une pénétration du marché de [REDACTED], respectivement aux années 1 à 3. Il est probable que l'adoption soit beaucoup plus rapide puisque le nivolumab deviendra le nouveau traitement de référence d'une maladie virulente qui est associée à un risque élevé de rechute.</p>	<p>Les cliniciens experts indiquent qu'en l'absence d'options de traitements d'appoint du cancer de l'œsophage ou de la JOG complètement réséqué dans la pratique clinique actuelle, il existe un besoin non comblé chez ces patients. Par conséquent, ils prévoient une pénétration rapide du marché.</p> <p>Le CEEP partage l'avis des cliniciens experts selon lequel une pénétration complète du marché ne sera peut-être pas atteinte, puisque certains patients ne seront pas admissibles au nivolumab en raison de maladies immunitaires préexistantes, d'une détérioration de la santé, ou d'un rétablissement tardif après la résection complète. De plus, une petite minorité de patients pourraient simplement refuser le traitement.</p>

CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux de l'ACMTS; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; GCP = Groupe consultatif provincial; JOG = jonction œsogastrique; PD-1 = protéine à mort cellulaire programmée; PD-L1 = ligand 1 de la protéine à mort cellulaire programmée

Données probantes cliniques

L'essai CheckMate 577 est un essai de supériorité multicentrique, contrôlé par placebo, mené à double insu et randomisé de phase III toujours en cours comparant le nivolumab au placebo dans le traitement d'appoint du cancer de l'œsophage ou de la JOG chez les patients ayant subi une résection complète et présentant une maladie résiduelle à l'examen pathologique après avoir reçu une chimioradiothérapie néoadjuvante. Les patients doivent être exempts de maladie (c.-à-d. absence de tumeur viable à 1 mm des marges de résection proximales, distales ou circonférentielles) et avoir subi une résection complète dans les 4 à 16 semaines précédant la répartition aléatoire.

L'essai est mené dans 170 centres dans 29 pays (dont le Canada, les États-Unis, le Royaume-Uni, l'Australie, et d'autres pays de l'Europe, de l'Amérique du Sud et de l'Asie).

L'objectif principal de l'essai CheckMate 577 est d'évaluer la SSM avec le nivolumab comparativement au placebo chez les patients atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la JOG ayant subi une résection complète. L'objectif secondaire est d'évaluer la SG avec le nivolumab comparativement au placebo. Les principaux objectifs exploratoires sont l'évaluation de l'innocuité et de la tolérabilité globales, la survie sans métastases à distance (SSMD), le score au questionnaire EQ-5D-3L (cinq dimensions, 3 niveaux) et à l'échelle visuelle analogique, et la qualité de vie liée au cancer des patients évaluée au moyen de l'évaluation fonctionnelle du traitement contre le cancer – œsophage (FACT-E, pour *Functional Assessment of Cancer Therapy – Esophageal*) et de certaines composantes comme la sous-échelle du cancer de l'œsophage (SCO), l'évaluation fonctionnelle du traitement contre le cancer – général (FACT-G) et l'évaluation fonctionnelle du traitement contre le cancer – général 7 (FACT-G7).

Un total de 1 085 patients prennent part à une visite de sélection, et 794 patients sont répartis aléatoirement selon un ratio de 2:1 pour recevoir le nivolumab (n = 532) ou le placebo (n = 262). La répartition aléatoire est effectuée centralement au moyen d'un système de réponse Web interactif. Elle est stratifiée en fonction des trois facteurs suivants : l'histologie (épidermoïde contre adénocarcinome), le statut pathologique des nœuds lymphatiques (positif [≥ ypN1] contre négatif [ypN0]) et l'expression de PD-L1 par les cellules tumorales

(≥ 1 % contre < 1 % ou indéterminée ou non évaluable). Le premier patient est attiré à un traitement le 14 juillet 2016 et le dernier est admis en août 2019. Un total de 792 patients reçoivent au moins 1 dose du nivolumab ou du placebo, selon le cas. Alors que tous les patients du groupe du nivolumab reçoivent au moins une dose, deux patients du groupe du placebo ne reçoivent pas le traitement.

Les résultats de l'analyse intermédiaire prédéterminée (date de fin de la collecte des données le 3 juillet 2020) pour le critère d'évaluation principal, la SSM, sont présentés dans la demande du promoteur. Le promoteur indique que les résultats intermédiaires sur la SSM sont considérés comme finaux puisque l'analyse répond aux critères d'importance statistique prédéterminés. L'étude est en cours et devrait se terminer le 11 octobre 2025.

Efficacité

Au moment du verrouillage de la base de données pour l'analyse intermédiaire (3 juillet 2020), le nivolumab montre une amélioration statistiquement et cliniquement significative de la SSM comparativement au placebo (RRI = 0,69; IC à 96,4 % de 0,56 à 0,86; valeur de P = 0,0003), qui laisse entrevoir une réduction du risque de rechute ou de décès de 31 % avec le traitement d'appoint par le nivolumab comparativement au placebo (la norme de soins actuelle est la surveillance active). La SSM médiane observée est deux fois plus longue dans le groupe du nivolumab que dans le groupe du placebo (22,41 mois contre 11,04 mois). Les taux de SSM à 6 mois sont plus élevés dans le groupe du nivolumab que dans le groupe du placebo (72,3 % contre 63,4 %). De plus, les résultats de diverses analyses par sous-groupes et de sensibilité concordent avec ceux de l'analyse primaire.

Les données sur la SG, le critère d'évaluation secondaire, ne sont pas définitives au moment de la fin de la collecte des données; par conséquent, ces données ne peuvent être prises en compte dans le présent examen.

Les résultats rapportés par les patients et la QVLS sont évalués à titre de critères exploratoires. Dans l'ensemble, l'étude ne montre pas de détérioration ni de maintien de la QVLS par rapport au début avec le traitement par le nivolumab ou le placebo.

Le bénéfice additionnel du nivolumab par rapport au placebo est aussi appuyé par les résultats sur la SSMD, puisque la SSMD médiane est plus longue dans le groupe du nivolumab que dans le groupe du placebo (28,32 mois contre 17,61 mois), avec un RRI de 0,74 (IC à 95 % de 0,60 à 0,92). Cependant, la SSMD est un critère d'évaluation exploratoire dans l'essai CheckMate 577.

Innocuité

Dans l'ensemble, la fréquence des événements indésirables, tous grades confondus, et des événements indésirables graves est semblable dans les groupes du nivolumab et du placebo. Les événements indésirables les plus courants (≥ 20 % dans l'un des groupes) sont des « investigations », notamment [REDACTED], la diarrhée (29,1 % contre 29,2 %), la fatigue (27,1 % contre 24,2 %) et la nausée (22,7 % contre 21,2 %). Davantage de patients traités par le nivolumab présentent des événements indésirables liés au traitement et des événements indésirables graves que de patients traités par le placebo. Davantage de patients arrêtent le traitement en raison d'événements indésirables ou d'événements indésirables liés au traitement dans le groupe du nivolumab que dans le groupe du placebo. Les événements indésirables notables, dont la pneumonite et la myocardite, surviennent chez moins de 5 % des patients dans

les deux groupes [REDACTED]. La pneumonite et la myocardite sont des événements indésirables, toutes causes confondues [REDACTED]. Dans l'ensemble, les cliniciens experts indiquent que le profil d'innocuité du nivolumab dans cette étude est acceptable, maîtrisable et conforme au profil d'innocuité connu du médicament, et qu'aucune alerte d'innocuité additionnelle n'est relevée avec la monothérapie d'appoint.

Évaluation critique

L'étude pivot examinée (CheckMate 577) est un essai contrôlé par placebo randomisé et mené à double insu. Dans l'ensemble, elle est bien conçue. Les données sur la SG ne sont pas définitives au moment de la date de fin de la collecte de données; cependant, selon les cliniciens experts, la SSM est un critère d'évaluation principal pertinent et d'importance clinique pour le traitement d'appoint chez cette population et risque d'être en corrélation avec la SG dans ce contexte.

Les résultats rapportés par les patients et les critères d'évaluation de la QVLS (c.-à-d., SCO, FACT-E, FACT-G7, FACT-G et EQ-5D-3L) sont évalués à titre de critères exploratoires. Aucune analyse statistique officielle n'est effectuée pour comparer les résultats rapportés par les patients et les critères d'évaluation de la QVLS entre les deux groupes de traitement. De plus, il y a un risque de biais en raison de l'importance des données manquantes. Il pourrait aussi y avoir un biais de rappel différentiel. Dans l'ensemble, l'ampleur et la direction des répercussions de ces données manquantes et du biais de rappel concernant les résultats rapportés par les patients et les critères d'évaluation de la QVLS sont inconnues. Par conséquent, les constatations dans ces domaines sont incertaines.

Aucun autre enjeu de généralisabilité n'a été relevé concernant les résultats de l'étude pivot.

Données probantes économiques

Cout et rapport cout/efficacité

Tableau 4 : Résumé de l'évaluation économique

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout-utilité Modèle de Markov
Population cible	Les patients atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la JOG ayant subi une résection complète et présentant une maladie résiduelle à l'examen pathologique après avoir reçu une chimioradiothérapie néoadjuvante.
Traitement	Nivolumab
Prix indiqué	Nivolumab, flacons à usage unique de 40 mg et de 100 mg : 782,22 \$ le flacon de 4 ml (19,56 \$ le mg) 1 955,56 \$ le flacon de 10 ml (19,56 \$ le mg)
Cout du traitement	Au prix soumis, le cout du nivolumab pour 28 jours est de 9 387 \$ par patient.
Comparateur	Surveillance active (pas de traitement à action générale)

Aspect	Description
Perspective	Payeur de soins de santé financé par les fonds publics au Canada
Critères d'évaluation	AVAQ, AV
Horizon temporel	30 ans
Principales sources de données	Essai CheckMate-577 : transition de l'état prérechute à l'état postrechute, d'après la SSM; transition de l'état prérechute à l'état décès, d'après le risque de décès parmi les participants à l'essai (jusqu'à 3 ans) Netherlands Comprehensive Cancer Organization : transition de l'état prérechute à l'état décès
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> • Les bénéfiques de survie à long terme du nivolumab sont associés à une forte incertitude en raison des données sur la SG non définitives. Les cliniciens experts indiquent que la SSM prévue ne concorde pas avec les attentes cliniques et croient qu'elle est surestimée au-delà de trois ans. • Le promoteur utilise les données sur la SSM, lesquelles reflètent la première rechute ou le décès, pour déterminer la transition de l'état prérechute à l'état postrechute, et puisque le modèle tient aussi compte du décès dans l'état de santé prérechute, les décès sont comptés en double. Cette limite pourrait entraîner un biais dans le bénéfice de survie privilégiant le nivolumab puisque le risque de décès est probablement plus élevé chez les patients du groupe de surveillance active. Bien qu'il soit plus approprié d'utiliser les données du délai avant le rétablissement pour dériver les probabilités de transition vers la rechute, ces données ne font pas partie du rapport de l'étude clinique. • Le modèle du promoteur inclut des coûts de soins de fin de vie jusqu'au moment de la guérison (c.-à-d. 3 ans). Cette approche sous-estime le coût total des soins. Les coûts des soins de fin de vie devraient être appliqués à tous les patients qui passent à l'état décès, sans égard à leur statut de guérison, sans quoi les coûts en aval pour les personnes guéries ne sont pas représentés adéquatement. • L'ACMTS relève des limites concernant les valeurs d'utilité de la santé utilisées par le promoteur. L'estimation du promoteur n'est pas ajustée pour tenir compte de l'utilité de départ dans les analyses de régression. Le déséquilibre dans l'utilité de départ moyenne entre les groupes de l'étude pourrait mener à un RCED trompeur. • Le promoteur utilise une approche fondée sur le poids pour calculer le coût du nivolumab. Les cliniciens experts indiquent qu'il est plus approprié d'utiliser le schéma posologique indiqué dans la monographie approuvée par Santé Canada.
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> • Dans le scénario de référence de l'ACMTS, les modifications suivantes ont été apportées : correction des protocoles de chimiothérapie subséquents et des coûts unitaires; supposition de non-partage des flacons; utilisation d'une posologie fixe pour le nivolumab; application des mêmes proportions de patients nécessitant une chimiothérapie subséquente aux groupes du nivolumab et de surveillance active; attribution d'un coût de soins de fin de vie à tout patient qui passe à l'état décès; utilisation d'un moment de guérison de 5 ans; et utilisation d'une régression spline à deux nœuds pour prédire la SSM avec le nivolumab. • Dans le scénario de référence de l'ACMTS, comparativement à la surveillance active, le nivolumab est associé à un RCED de 79 241 \$ l'AVAQ. Une réduction du prix d'au moins 36 % est nécessaire pour que le nivolumab soit rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ. • Le rapport coût/efficacité du nivolumab est sensible à l'hypothèse concernant le moment de guérison, ainsi qu'aux modèles paramétriques utilisés pour extrapoler les données sur la SSM.

AV = année de vie; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; RCED = rapport coût/efficacité différentiel; SSM = survie sans maladie

Impact budgétaire

L'ACMTS cerne les limites clés suivantes dans l'analyse du promoteur : le nombre de personnes admissibles au traitement par le nivolumab est sous-estimé; les coûts d'acquisition du nivolumab et des chimiothérapies subséquentes sont sous-estimés, et certains protocoles sont omis et des erreurs de calculs des coûts ont été faites; et il existe une incertitude importante quant à la part de marché du nivolumab.

L'ACMTS effectue de nouvelles analyses dans lesquelles elle inclut les patients atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la JOG de stade 1; elle harmonise les hypothèses émises dans l'estimation du coût du nivolumab à la monographie de produit; elle suppose une part de marché plus élevée pour le nivolumab; et elle suppose qu'il n'y a pas de différence dans la répartition des patients pour ce qui est des chimiothérapies subséquentes.

Bien que le promoteur laisse croire que le nivolumab serait associé à un impact budgétaire de 53 674 419 \$ sur un horizon temporel de 3 ans, d'après la réanalyse de l'ACMTS, l'impact budgétaire prévu de l'introduction du nivolumab aux régimes d'assurance médicaments publics est de 33 999 272 \$ la première année, de 44 194 197 \$ la deuxième année, et de 44 680 333 \$ la troisième année, pour un total triennal de 122 873 802 \$.

Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux de l'ACMTS

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 1^{er} décembre 2021

Absences : Aucune.

Conflits d'intérêts : Aucun.