

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Nivolumab (Opdivo)

Indication : En combinaison avec une chimiothérapie à base de sel de platine et de fluoropyrimidine en traitement de l'adénocarcinome de l'estomac, de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique sans surexpression du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2-), avancé ou métastatique, chez l'adulte.

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 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. 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 à des fins non commerciales est autorisée 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 : Elle 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 dans le traitement de première intention de l'adénocarcinome de l'estomac, de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique sans surexpression du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2-), avancé ou métastatique, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Opdivo ne devrait être remboursé que chez l'adulte qui n'a pas reçu de traitement contre un cancer de l'estomac, de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique, avancé ou métastatique, et qui présente un bon indice fonctionnel. Le prix d'Opdivo doit être réduit pour que le médicament soit rentable et abordable.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Opdivo ne doit être remboursé que s'il est prescrit en combinaison avec une chimiothérapie à base de sel de platine et de fluoropyrimidine, et qu'il est administré par un clinicien expérimenté dans le traitement du cancer.

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

- Les données probantes d'un essai clinique indiquent qu'Opdivo, en combinaison avec une chimiothérapie à base de sel de platine et de fluoropyrimidine, améliore la survie.
- 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 chimiothérapie seule.
- Selon les données probantes économiques, une réduction de 95 % 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 198 898 038 \$.

Autres renseignements

Que sont les cancers de l'estomac, de l'œsophage et de la jonction œsogastrique?

Il s'agit des cancers qui surviennent dans l'estomac, dans l'œsophage et à la jonction entre l'œsophage et l'estomac, respectivement. La plupart du temps, ces cancers sont des adénocarcinomes. Chaque année, l'on dénombre environ 6 600 nouveaux cas de cancer de l'estomac, de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique.

Besoins non comblés en contexte de cancer de l'estomac, de l'œsophage et de la jonction œsogastrique

De nombreuses personnes ne répondent pas aux options thérapeutiques offertes. Même chez les personnes qui répondent au traitement, la durée de la réponse est souvent courte, et la survie est assez limitée.

Combien coûte Opdivo?

Le traitement par Opdivo, en combinaison avec une chimiothérapie à base de sel de platine et de fluoropyrimidine, devrait coûter environ 9 833 \$ à 10 618 \$ par cycle de 28 jours, par patient.

Recommandation

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser le nivolumab dans le traitement de première intention de l'adénocarcinome de l'estomac, de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique sans surexpression du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2-), avancé ou métastatique, chez l'adulte, sous réserve des conditions énoncées au [tableau 1](#).

Justification

Les données probantes d'un essai clinique randomisé (ECR) de phase III en mode ouvert montrent que le traitement par le nivolumab combiné à la chimiothérapie (leucovorine, fluorouracile et oxaliplatine [FOLFOX], ou capécitabine et oxaliplatine [XELOX]) entraîne un bénéfice clinique additionnel par rapport à la chimiothérapie seule chez les patients atteints d'un adénocarcinome de l'estomac, de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique sans surexpression de HER2, avancé ou métastatique, n'ayant jamais été traité. L'essai CheckMate-649 (N = 1 581) montre que, comparativement à la chimiothérapie seule, le traitement par le nivolumab combiné à la chimiothérapie est associé à une amélioration statistiquement significative et cliniquement importante de la survie globale (SG) chez les patients ayant un score combiné positif (SCP) du ligand 1 de la protéine à mort cellulaire programmée (PD-L1) d'au moins 5 (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,71; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,59 à 0,86; P < 0,0001), chez les patients ayant un SCP du PD-L1 d'au moins 1 (RRI = 0,77; IC à 95 % de 0,64 à 0,92; P < 0,0001) et chez tous les patients randomisés sans égard au SCP du PD-L1 (RRI = 0,80; IC à 99,3 % de 0,68 à 0,94; P = 0,0002). Les résultats relatifs à la survie sans progression (SSP), au taux de réponse objective (TRO) et à la durée de la réponse (DR) parmi les différents seuils du SCP du PD-L1 appuient les résultats relatifs à la SG. Aucune conclusion sur les résultats relatifs à la qualité de vie liée à la santé (QVLS) ne peut être tirée en raison de l'absence de test statistique officiel, du risque de biais découlant du mode ouvert de l'essai, et de la proportion élevée de données manquantes, mais les résultats laissent croire que la QVLS n'est pas moins bonne dans le groupe recevant le nivolumab combiné à la chimiothérapie. Bien que les effets néfastes notables associés au nivolumab soient importants, ils concordent avec l'expérience antérieure du nivolumab et sont considérés comme maîtrisables au moyen d'un traitement symptomatique. Selon les commentaires de patients reçus aux fins de cet examen, ces derniers souhaitent avoir de nouveaux traitements qui prolongent la survie, réduisent le risque de progression de la maladie, améliorent la QVLS, permettent une administration plus pratique du traitement et limitent les effets secondaires. En tenant compte de la totalité des données probantes, le CEEP conclut que le traitement par le nivolumab combiné à la chimiothérapie à base de sel de platine et de fluoropyrimidine répond à certains des besoins cernés par les patients, car il prolonge la survie et présente un profil d'innocuité maîtrisable.

D'après le prix soumis par le promoteur pour le nivolumab et les prix courants accessibles au public pour tous les autres coûts des médicaments, le rapport coût/efficacité différentiel (RCED) du nivolumab combiné au FOLFOX ou au XELOX est de 398 312 \$ l'AVAQ comparativement au FOLFOX ou au XELOX. À ce RCED, le nivolumab combiné au FOLFOX ou au XELOX n'est pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ.

chez l'adulte atteint d'un adénocarcinome de l'estomac, de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique HER2-, avancé ou métastatique. Une réduction du prix d'au moins 95 % 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 par le nivolumab en combinaison avec une chimiothérapie à base de sel de platine et de fluoropyrimidine n'est instauré que chez l'adulte présentant toutes les caractéristiques suivantes :</p> <p>1.1. Cancer de l'estomac, de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique HER2-, avancé ou métastatique, avec un adénocarcinome prédominant confirmé à l'examen histologique, n'ayant jamais été traité.</p> <p>1.2. un bon indice fonctionnel.</p>	<p>Les données probantes de l'essai CheckMate-649 montrent que le nivolumab combiné au FOLFOX ou au XELOX entraîne un bénéfice de survie globale statistiquement significatif et cliniquement important chez les patients atteints d'un cancer de l'estomac, de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique HER2-, avancé ou métastatique, avec adénocarcinome prédominant confirmé à l'examen histologique, n'ayant jamais été traités et ayant un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1. L'indication pertinente approuvée par Santé Canada pour le nivolumab précise que les patients doivent avoir une maladie qui ne surexprime pas HER2.</p> <p>Le CEEP, à l'instar des cliniciens experts, note que, bien que l'ampleur de l'effet bénéfique chez les patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 2 ou plus est incertaine, l'admission de ces patients doit être laissée à la discrétion du médecin traitant.</p>
<p>2. Les patients ne doivent pas présenter l'un des éléments suivants :</p> <p>2.1. une contreindication à l'immunothérapie;</p> <p>2.2. des métastases au SNC non maîtrisées.</p>	<p>Les patients ayant une contreindication à l'immunothérapie et ceux présentant des métastases au SNC non traitées sont exclus de l'essai CheckMate-649. Le CEEP considère qu'il est approprié d'envisager l'admissibilité des patients ayant des métastases au SNC maîtrisées.</p>
Renouvellement	
<p>3. L'évaluation pour le renouvellement du nivolumab est fondée sur les évaluations clinique et radiographique effectuées tous les deux à quatre mois.</p>	<p>Dans l'essai CheckMate-649, la réponse tumorale est évaluée toutes les 6 semaines pendant les 48 premières semaines, puis toutes les 12 semaines par la suite. Selon les cliniciens experts, les examens d'imagerie sont effectués environ tous les 2 à 4 mois.</p>
<p>4. Le traitement par le nivolumab est remboursé pendant un maximum de 24 mois.</p>	<p>Dans l'essai CheckMate-649, les patients du groupe du nivolumab combiné à la chimiothérapie reçoivent le nivolumab pendant un maximum de 24 mois.</p>
Prescription	
<p>5. Le traitement est prescrit par des cliniciens ayant une expertise et de l'expérience dans le traitement du cancer de l'estomac, de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique. Le traitement est supervisé et administré en consultation externe dans une clinique d'oncologie spécialisée ayant une expertise dans l'administration de traitements à action générale et la prise en charge des effets secondaires liés aux immunothérapies.</p>	<p>Cela vise à s'assurer que le traitement n'est prescrit qu'aux personnes chez qui il est approprié et que les effets indésirables sont maîtrisés de façon optimale et rapide.</p>
<p>6. Le nivolumab n'est remboursé que s'il est prescrit en combinaison avec une chimiothérapie à base de sel de platine et de fluoropyrimidine.</p>	<p>Dans l'essai CheckMate-649, le nivolumab est administré en combinaison avec le FOLFOX ou le XELOX; il n'y a aucune donnée probante appuyant un bénéfice clinique du nivolumab en monothérapie.</p>

Condition de remboursement	Justification
Prix	
7. Une baisse de prix.	Le RCED du nivolumab combiné au FOLFOX ou au XELOX est de 398 312 \$ l'AVAQ comparativement au FOLFOX ou au XELOX. Une réduction du prix de ce traitement de 95 % est nécessaire pour que le RCED passe sous la barre des 50 000 \$ l'AVAQ comparativement au FOLFOX ou au XELOX seuls.
Faisabilité de l'adoption	
8. La faisabilité de l'adoption du nivolumab doit être abordée.	Au prix soumis, on s'attend à ce que l'impact budgétaire du nivolumab soit supérieur à 40 000 000 \$ à chacune des années 1, 2 et 3.

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux de l'ACMTS; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FOLFOX = leucovorine, fluorouracile et oxaliplatine; HER2 = récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; SNC = système nerveux central; XELOX = capécitabine et oxaliplatine.

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
1	Pour les patients dont on ne connaît pas le statut HER2, le CEEP considère qu'il est approprié de commencer par la chimiothérapie seule et d'ajouter le nivolumab lorsqu'on confirme qu'il n'y a pas de surexpression de HER2.
1	Le CEEP juge approprié de permettre pendant une durée limitée l'ajout du nivolumab au traitement chez un patient recevant déjà une chimiothérapie de première intention pour l'indication à l'étude et dont la maladie n'a pas évolué pendant la chimiothérapie. Les schémas de chimiothérapie de première intention applicables sont ceux combinant un sel de platine et une fluoropyrimidine. Les patients qui ont récemment terminé une chimiothérapie sans progression de la maladie seraient aussi admissibles. Il n'est pas nécessaire d'établir un échancier à partir de l'amorce de la chimiothérapie pour l'admissibilité; la population de patients qui correspond à cette catégorie serait assez petite.
2	L'essai CheckMate-649 exclut les patients ayant déjà reçu un traitement anti-PD-1, anti-PD-L1 ou anti-PD-L2, ou un médicament dirigé vers un autre récepteur co-inhibiteur exprimé à la surface des lymphocytes T. Le CEEP partage l'avis des cliniciens experts selon lequel il pourrait être raisonnable de traiter de nouveau les patients ayant déjà reçu un traitement d'appoint par un inhibiteur de PD-1, PD-L1 ou PD-L2 par le nivolumab combiné à la chimiothérapie en contexte de maladie avancée ou métastatique, s'il s'est écoulé un intervalle sans maladie d'au moins 6 mois après la fin du traitement d'appoint.
4	À l'instar des cliniciens experts, le CEEP est d'avis qu'il serait raisonnable d'administrer à nouveau le nivolumab aux patients dont la maladie progresse alors qu'ils sont en arrêt de traitement. Il serait raisonnable de permettre la reprise du traitement par le nivolumab, seul ou en combinaison avec la chimiothérapie, pendant un maximum de 12 mois supplémentaires.

Condition du tableau 1	Considérations et conseils
6	Le CEEP considère que pour les patients qui arrêtent les médicaments à base de sel de platine en raison d'une hypersensibilité, le traitement peut être poursuivi avec les autres composants du schéma thérapeutique.
6	Le CEEP considère que pour les patients qui ne tolèrent pas la combinaison de chimiothérapies et qui ne présentent pas d'évènements indésirables liés au système immunitaire de grade 3 ou supérieur, il serait raisonnable de poursuivre le nivolumab en monothérapie. Les patients doivent avoir reçu au moins un cycle de chimiothérapie en concomitance avec le nivolumab avant de passer au nivolumab en monothérapie.
6	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 ou 4,5 mg/kg jusqu'à concurrence de 360 mg toutes les 3 semaines).

CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux de l'ACMTS; HER2 = récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2; PD-1 = protéine à mort cellulaire programmée; PD-L1 = ligand 1 de la protéine à mort cellulaire programmée.

Points de discussion

- Dans l'essai CheckMate-649, l'efficacité comparative du nivolumab combiné à la chimiothérapie par rapport à celle de la chimiothérapie seule dépend de l'expression du PD-L1; un bénéfice de SG plus important est observé lorsque les seuils du SCP de PD-L1 sont plus élevés. Cependant, on observe un bénéfice de SG cliniquement important et statistiquement significatif à l'avantage du nivolumab combiné à la chimiothérapie chez tous les patients randomisés; ainsi, le CEEP convient qu'on ne devrait pas exiger un SCP du PD-L1 minimal pour être admissible au traitement par le nivolumab combiné à la chimiothérapie à base de sel de platine et de fluoropyrimidine.
- Le CEEP indique qu'il serait idéal d'avoir accès au test pour déterminer le SCP du PD-L1, et que le test devrait être effectué lorsqu'un patient présente un adénocarcinome de l'estomac, de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique, avancé ou métastatique. Les résultats de ces tests peuvent fournir des renseignements utiles aux cliniciens lorsqu'ils se penchent sur les bénéfices attendus du traitement avec les patients et leurs familles.

Contexte

Santé Canada a autorisé l'emploi du nivolumab, en combinaison avec une chimiothérapie à base de sel de platine et de fluoropyrimidine, dans le traitement de l'adénocarcinome de l'estomac, de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique HER2- avancé ou métastatique, chez l'adulte. On note aussi dans cette indication qu'une association positive est observée entre le SCP du PD-L1 et l'ampleur du bénéfice du traitement. Le nivolumab est un anticorps dirigé contre la protéine à mort cellulaire programmée. Il est offert en solution de 10 mg/ml pour perfusion intraveineuse et la posologie approuvée par Santé Canada est de 240 mg toutes les 2 semaines ou de 360 mg toutes les 3 semaines.

Sources d'information utilisées par le Comité

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

- l'examen d'un ECR mené auprès de patients atteints d'un adénocarcinome de l'estomac, de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique sans surexpression de HER2 (ou statut HER2 non déclaré), avancé ou métastatique, n'ayant jamais été traité;
- 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 de l'adénocarcinome de l'estomac, de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique, avancé ou métastatique;
- les observations présentées par deux groupes de cliniciens : le Comité consultatif sur les médicaments gastro-intestinaux de Santé Ontario–Action cancer Ontario et le Canadian Gastrointestinal Oncology Evidence Network (CGOEN), de même que par d'autres médecins qui traitent les cancers œsogastriques;
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

Points de vue des parties prenantes

Observations des 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. My Gut Feeling est le premier organisme sans but lucratif au Canada dédié au soutien, à la sensibilisation, à l'éducation, à l'information et à la défense des patients atteints d'un cancer de l'estomac, de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique ainsi que des survivants et des aidants. My Gut Feeling a envoyé par courriel, sur les médias sociaux et sur des forums virtuels un sondage aux patients ainsi qu'aux aidants entre le 20 août 2021 et le 9 septembre 2021. Parmi les 62 répondants (moitié patients, moitié aidants), la plupart (79 %) sont des femmes, vivent au Canada ou aux États-Unis (respectivement 63 % et 29 %), et ont reçu ou prennent soin d'une personne ayant reçu un diagnostic de cancer de l'estomac (74,2 %) et d'adénocarcinome (82,3 %). Le nombre de répondants atteints d'une maladie avancée ou métastatique n'est pas connu.

La plupart des répondants (90,3 %) affirment que leur cancer a des répercussions importantes sur leur QVLS, et qu'il a des effets indésirables sur leur santé physique et mentale, sur leur capacité à manger et à travailler, leurs finances, leur vie sociale, leur identité et leur image d'eux-mêmes. Certaines de ces répercussions touchent également les aidants et les familles. Les symptômes fréquemment rapportés sont la perte de poids, des changements de l'appétit, la douleur, la fatigue, le reflux, la nausée, les vomissements, la difficulté à déglutir, l'essoufflement, les saignements, l'anémie, l'ascite et le syndrome de chasse. Les patients soulignent les options de traitement limitées et leurs expériences des traitements antérieurs (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie et immunothérapie),

notamment leur efficacité variable pour retarder la progression de la maladie et maîtriser les symptômes ainsi que les effets secondaires importants qui nuisent à la QVLS (p. ex., la fatigue, la nausée et les vomissements, les changements de l'appétit qui exacerbent la perte de poids). Douze répondants ont reçu le nivolumab et sont d'avis que le médicament maîtrisait leur maladie, améliorait leur QVLS, et était plus pratique et tolérable que la chirurgie ou la chimiothérapie.

Selon les patients, un traitement idéal pour ce type de cancer, comparativement au traitement de référence, prolongerait la survie tout en maintenant ou améliorant la QVLS. Le report de la rechute ou de la progression de la maladie et des effets secondaires maîtrisables sont aussi des facteurs importants pour les patients, qui cernent un besoin à combler pour ce qui est de l'accès équitable aux traitements qui peuvent prolonger la vie, atténuer les symptômes, réduire le risque de rechute et qui ont une meilleure tolérabilité. De telles options de traitement devraient être offertes sans contraintes à tous les patients au Canada atteints d'un cancer de l'estomac, de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique qui pourraient en tirer profit.

Observations de cliniciens

Cliniciens experts consultés par l'ACMTS

Toutes les équipes d'examen de l'ACMTS sont formées d'au moins un spécialiste clinique ayant une expertise dans le diagnostic et la prise en charge de la maladie pour laquelle le médicament est indiqué. Les cliniciens experts sont une part essentielle de l'équipe d'examen et participent à toutes les phases du processus d'examen (p. ex., en donnant des conseils sur l'élaboration du protocole d'examen, en aidant à l'évaluation critique des données cliniques, en interprétant la pertinence clinique des résultats, et en donnant des conseils sur la place potentielle du médicament dans le traitement). Les observations suivantes sont fournies par deux cliniciens experts ayant une expertise dans le diagnostic et la prise en charge de l'adénocarcinome de l'estomac, de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique, avancé ou métastatique.

Besoins non comblés

D'après les cliniciens experts, toutes les approches de traitement actuellement utilisées pour l'adénocarcinome de l'estomac, de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique, avancé ou métastatique, sont de nature palliative, et la survie est habituellement de moins de un an. Seule une minorité de patients répondent aux polychimiothérapies actuellement utilisées; ces réponses sont habituellement de courte durée et très peu de patients vivent au-delà de 15 à 18 mois. Il existe sans conteste un besoin à combler de traitements plus efficaces dont les effets toxiques sont semblables à ceux des options de chimiothérapie actuelles ou moins importants.

Rôle thérapeutique

L'expérience acquise avec d'autres cancers montre que l'immunothérapie seule est inefficace, que la combinaison avec une chimiothérapie peut mener à de meilleurs résultats sans effets toxiques additionnels ou avec des effets toxiques limités. Selon les experts ainsi que le promoteur, le nivolumab serait administré en combinaison avec la chimiothérapie à base de sel de platine et de fluoropyrimidine en traitement de première intention chez la plupart des patients atteints d'un adénocarcinome de l'estomac, de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique HER2-, avancé ou métastatique, qui tolèrent la chimiothérapie. Il ne serait pas approprié de prescrire d'autres traitements aux patients avant le nivolumab combiné à la chimiothérapie : les interventions les plus efficaces doivent être utilisées en première

intention puisqu'il y a une attrition importante et que de nombreux patients ne reçoivent pas de traitement de deuxième intention ou d'intention ultérieure. Le nivolumab ne serait pas utilisé chez les patients qui sont intolérants ou qui n'ont pas répondu à la chimiothérapie. Tous les patients atteints d'un cancer de l'œsophage seraient admissibles au nivolumab s'il est remboursé, sans égard à la disponibilité de l'analyse du statut HER2. Le nivolumab tente de s'attaquer au processus sous-jacent de la maladie en potentialisant les réponses immunitaires antitumorales, mais cette approche comporte de nombreuses lacunes. Le remboursement du nivolumab combiné à la chimiothérapie ne changerait pas le paradigme de traitement, puisque la plupart des patients recevraient la chimio-immunothérapie plutôt que la chimiothérapie à base de sel de platine et de fluoropyrimidine en première intention, alors que les traitements subséquents demeureraient les mêmes.

Population de patients

Malheureusement, les patients ayant le plus besoin d'une intervention sont ceux ayant la maladie la plus avancée, un mauvais indice fonctionnel, et ne répondent généralement pas bien à l'immunothérapie et sont donc exclus des essais cliniques. Selon les cliniciens experts, les essais fournissent des données probantes sur l'utilisation du nivolumab combiné à la chimiothérapie chez les patients atteints d'un adénocarcinome de l'estomac, de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique, avancé ou métastatique, ayant un indice fonctionnel ECOG de 0 et 1, mais l'administration à d'autres patients (indice fonctionnel ECOG de 2 ou même peut-être de 3) peut être possible si le clinicien traitant le juge approprié. Le nivolumab combiné à la chimiothérapie devrait être offert à tous les patients atteints d'un adénocarcinome de l'estomac, de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique, avancé ou métastatique, chez qui le traitement local ou curatif n'est pas possible et chez qui la chimiothérapie est une option de traitement. Le site de la métastase ou la présence de symptômes n'auraient pas d'effet sur la sélection du patient. Le diagnostic et l'établissement du stade de la maladie (fondé sur la biopsie et la TDM ou la TEP) sont normalisés et il est peu probable qu'un mauvais diagnostic soit posé.

Les patients ayant un bon indice fonctionnel ECOG (0 ou 1) sont plus susceptibles de répondre au nivolumab combiné à la chimiothérapie. De plus, l'expression du PD-L1 est un biomarqueur établi de la réponse et les patients ayant un SCP du PD-L1 plus élevé sont plus susceptibles de répondre au nivolumab. Le test permettant d'établir le SCP du PD-L1 au moyen d'un prélèvement est maintenant pratiqué de manière courante pour d'autres types de cancers et pourrait facilement être adapté aux patients atteints d'un adénocarcinome de l'estomac, de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique, bien qu'il ne soit pas couramment pratiqué à l'heure actuelle. La faible proportion de patients (de 3 % à 5 %) présentant une instabilité des microsattellites élevée est également beaucoup plus susceptible de répondre à l'immunothérapie, notamment le nivolumab. Les patients ayant un mauvais indice fonctionnel et un SCP du PD-L1 de moins de 1 sont moins susceptibles de tirer profit du nivolumab, et le traitement convient moins aux patients ayant une maladie auto-immune active en raison de préoccupations en matière d'innocuité.

Évaluation de la réponse au traitement

Les examens d'imagerie (p. ex., TDM et TEP) sont utilisés pour évaluer la réponse au traitement. Dans la pratique clinique, les examens d'imagerie sont effectués environ tous les trois mois (contrairement à l'essai clinique, dans lequel ils sont pratiqués toutes les six semaines). La survie est l'indicateur le plus important de la réponse; l'amélioration des symptômes et de la QVLS étant aussi des paramètres importants dans l'évaluation de la

réponse. Le poids et l'indice fonctionnel peuvent aussi donner une indication de la réponse au traitement et sont évalués lors de chaque visite.

Arrêt du traitement

Le traitement doit être arrêté chez les patients chez qui on observe une progression de la maladie manifeste et objective à l'examen d'imagerie. L'intolérance au traitement ou des effets toxiques importants peuvent aussi nécessiter l'arrêt du traitement.

Condition de prescription

Le diagnostic de l'adénocarcinome de l'estomac, de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique et l'examen médical complet initial sont habituellement effectués par des chirurgiens et des gastroentérologues. Les patients sont ensuite transférés aux soins d'un oncologue médical pour le traitement à action générale. Ces patients sont aussi suivis par des spécialistes des soins palliatifs et des traitements symptomatiques ainsi que par des nutritionnistes. Le traitement serait administré en consultation externe dans des centres dotés de professionnels ayant de l'expérience dans l'administration de traitements à action générale (dont la chimiothérapie et l'immunothérapie). La plupart des centres ont déjà une vaste expérience de l'administration du nivolumab et des protocoles de chimiothérapie qui l'accompagnent.

Autres facteurs à prendre en considération

Les cliniciens experts soulignent que la plupart des oncologues ont déjà une vaste expérience de l'administration du nivolumab, y compris en combinaison avec la chimiothérapie, pour d'autres indications.

Groupes de cliniciens

Deux groupes de cliniciens ont fourni des commentaires aux fins de cet examen : le comité consultatif sur les médicaments contre les cancers gastro-intestinaux de Santé Ontario (Action Cancer Ontario) (5 cliniciens) et le CGOEN, ainsi que d'autres médecins traitant les cancers œsogastriques (7 cliniciens). Aucun point de vue contraire majeur n'a été présenté. Les deux groupes de cliniciens répètent l'efficacité limitée des traitements à action générale disponibles pour l'adénocarcinome de l'estomac, de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique, avancé ou métastatique, et la courte durée de la réponse chez de nombreux patients. Contrairement aux cliniciens experts consultés par l'ACMTS, les cliniciens du CGOEN sont d'avis que les patients ayant un SCP du PD-L1 inférieur à 5 (plutôt qu'inférieur à 1) devraient être admissibles au traitement par le nivolumab combiné à la chimiothérapie, alors que ceux du comité consultatif sur les médicaments contre les cancers gastro-intestinaux de Santé Ontario (Action Cancer Ontario) croient que bien les patients ayant un SCP du PD-L1 d'au moins 5 et d'au moins 1 soient plus susceptibles de répondre au traitement, tous les patients atteints d'un adénocarcinome de l'estomac, de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique tireraient profit de l'ajout du nivolumab à la chimiothérapie.

Observations des régimes d'assurance médicaments

Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS ont fourni des conseils sur les questions potentielles de mise en œuvre soulevées par les régimes d'assurance médicaments.

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
Comparateurs pertinents	
<p>Comment le FOLFOX et le XELOX se comparent-ils aux autres chimiothérapies de première intention sur le plan de l'efficacité et de l'innocuité?</p>	<p>À l'instar des cliniciens experts, le CEEP convient que le FOLFOX et le XELOX (et dans une moindre mesure le FOLFIRI) sont les schémas de base de chimiothérapies préférés au Canada et que le FOLFOX est souvent préféré par les cliniciens en raison de la difficulté des patients à avaler les comprimés de capécitabine.</p> <p>Les protocoles de chimiothérapie varient selon les provinces et territoires; dans certains d'entre eux, on utiliserait plutôt le cisplatine combiné au 5-FU, mais la préférence des cliniciens serait le FOLFOX ou le XELOX en raison de leurs effets toxiques moindres, de leur administration pratique et de leur efficacité potentielle plus élevée.</p> <p>Le CEEP reconnaît cette information et considère qu'étant donné la disponibilité de génériques de l'oxaliplatine, le FOLFOX et le XELOX seront probablement remboursés dans davantage de provinces et territoires dans un avenir rapproché.</p>
<p>Les résultats de l'essai CheckMate-649 peuvent-ils être généralisés aux combinaisons de chimiothérapie de première intention autres que le FOLFOX et le XELOX chez les patients qui ne tolèrent pas les combinaisons à base de sel de platine?</p>	<p>Les cliniciens experts manifestent une incertitude à cet égard puisque les seules données disponibles proviennent de l'essai CheckMate-649, dans lequel on utilise le FOLFOX et le XELOX. Les cliniciens pourraient envisager d'administrer le nivolumab en combinaison avec d'autres protocoles de chimiothérapie, mais l'efficacité de telles combinaisons est inconnue.</p> <p>Le CEEP partage l'avis des cliniciens experts selon lequel un petit pourcentage de patients qui commencent par une chimiothérapie à base de sel de platine et de fluoropyrimidine pourraient arrêter le sel de platine en raison d'une hypersensibilité, tout en continuant de recevoir les autres composants (ce qui concorde aussi avec le traitement dans l'essai CheckMate-649). Le CEEP note que les patients devraient amorcer le nivolumab combiné à une chimiothérapie à base de sel de platine et de fluoropyrimidine avant d'arrêter le sel de platine ou de passer à un autre protocole en raison d'une intolérance au sel de platine ou d'effets toxiques inacceptables de ce dernier.</p>

Questions de mise en œuvre	Réponse
Amorce du traitement	
<p>Le nivolumab (combiné à la chimiothérapie) est administré pendant un maximum de 2 ans dans l'essai CheckMate-649. La reprise du traitement devrait-elle être offerte aux patients qui terminent les deux ans de traitement et dont la maladie progresse alors qu'ils sont en arrêt de traitement? Le cas échéant, quelle devrait être la durée de ce traitement, et ce dernier serait-il le nivolumab combiné à la chimiothérapie ou le nivolumab en monothérapie?</p>	<p>En se fondant sur des essais antérieurs portant sur des immunothérapies visant d'autres cancers, la reprise du traitement devrait être offerte à ces patients après un intervalle minimal de six mois. La durée du traitement serait de un à deux ans. En l'absence de données, on ne sait pas avec certitude si la reprise du traitement comprendrait le nivolumab seul ou la combinaison avec la chimiothérapie, et une variation dans la pratique clinique est probable.</p> <p>Le CEEP et les cliniciens experts jugent raisonnable de reprendre le traitement par le nivolumab, en combinaison ou non avec une chimiothérapie, jusqu'à un an, chez les patients connaissant une rechute alors qu'ils sont en arrêt de traitement.</p>
<p>Le nivolumab en traitement d'appoint du cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique chez le patient ayant subi une résection complète est également en cours d'examen par l'ACMTS (PC0253). Dans le cas d'autres tumeurs solides, les patients sont admissibles aux inhibiteurs de PD-1 ou de PD-L1 en aval pourvu que la rechute de la maladie survienne plus de six mois après la dernière dose d'un traitement d'appoint par un inhibiteur de PD-1 ou de PD-L1. Ce principe peut-il s'appliquer aussi dans le contexte à l'étude?</p>	<p>Le même principe s'appliquerait dans ce contexte, sauf preuve du contraire.</p> <p>Le CEEP partage l'avis des cliniciens experts selon lequel les patients qui reçoivent un inhibiteur de PD-1 ou de PD-L1 en traitement d'appoint peuvent recevoir le nivolumab combiné à la chimiothérapie à base de sel de platine et de fluoropyrimidine dans le contexte d'une maladie avancée ou métastatique, pourvu que la rechute de la maladie survienne plus de six mois après la dernière dose du traitement d'appoint par un inhibiteur de PD-1 ou de PD-L1.</p>
<p>Le GCP note que le pembrolizumab en combinaison avec une chimiothérapie à base de sel de platine et de fluoropyrimidine dans le traitement de première intention du carcinome de l'œsophage ou de l'adénocarcinome de la JOG HER2- de type I de Siewert, inopérable et localement avancé ou métastatique, fait l'objet d'un examen de l'ACMTS (PC0250). Il note également des différences dans les demandes de remboursement pour ces deux examens (p. ex., histologie épidermoïde par rapport à adénocarcinome, traitement de première intention par rapport à n'importe quelle intention de traitement, et inclusion et exclusion du cancer de l'estomac).</p>	<p>Dans le traitement des cancers œsogastriques avancés ou métastatiques, seul le pembrolizumab serait utilisé pour les cancers épidermoïdes alors que seul le nivolumab serait utilisé pour les cancers de l'estomac. Bien que l'indication pertinente du pembrolizumab précise que l'utilisation concerne le traitement de première intention alors que ce n'est pas le cas de l'indication du nivolumab, les deux traitements devraient seulement être utilisés en traitement de première intention dans ce contexte.</p>
Cessation du traitement	
<p>Dans l'essai CheckMate-649, les patients du groupe recevant le nivolumab combiné à la chimiothérapie pouvaient continuer de recevoir le nivolumab en monothérapie (si la chimiothérapie était arrêtée) ou la chimiothérapie seule (si le nivolumab était arrêté). Ces paramètres d'arrêt du traitement s'appliqueraient-ils dans la pratique clinique?</p>	<p>Les cliniciens experts indiquent que ces paramètres s'appliqueraient dans la pratique clinique, bien qu'il soit plus probable que les patients arrêtent la chimiothérapie et poursuivent l'immunothérapie que l'inverse.</p> <p>Le CEEP partage l'avis des experts selon lequel certains patients peuvent arrêter la chimiothérapie et poursuivre le nivolumab en monothérapie. Le CEEP considère que pour les patients qui ne tolèrent pas la combinaison de chimiothérapies et qui ne présentent pas d'événements indésirables liés au système immunitaire de grade 3 ou supérieur, il serait raisonnable de poursuivre le nivolumab en monothérapie. Les patients doivent avoir reçu au moins un cycle de chimiothérapie en concomitance avec le nivolumab avant de passer au nivolumab en monothérapie.</p>

Questions de mise en œuvre	Réponse
Prescription	
<p>Le GCP prévoit que comme pour les examens de l'ACMTS antérieurs sur les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires, les autorités de la santé vont mettre en place une posologie fondée sur le poids avec un plafond pour le nivolumab. La fréquence de la dose du nivolumab (p. ex., toutes les deux ou trois semaines) correspondra au calendrier du protocole de chimiothérapie utilisé en combinaison.</p>	<p>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 ou 4,5 mg/kg jusqu'à concurrence de 360 mg toutes les 3 semaines).</p>
<p>Le GCP prend note de l'examen en cours par l'ACMTS du pembrolizumab en combinaison avec la chimiothérapie chez une population de patients semblable (PC0250) et du fait que le pembrolizumab et le nivolumab ont différents intervalles d'administration; le pembrolizumab est administré tous les 21 ou 42 jours, alors que le nivolumab est administré tous les 14, 21 ou 28 jours. Comment les prescripteurs choisiraient-ils l'immunothérapie (p. ex., pembrolizumab ou nivolumab) à l'utiliser pour le cancer de l'estomac, de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique, avancé ou métastatique?</p>	<p>Selon les cliniciens experts, cela dépendrait en partie du financement de ces immunothérapies (nivolumab et pembrolizumab) ainsi que de la disponibilité du test de PD-L1. Les patients atteints d'un cancer de l'estomac recevraient probablement le nivolumab combiné à la chimiothérapie. Les patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage recevraient probablement le pembrolizumab en combinaison avec la chimiothérapie. Pour les patients qui sont admissibles au nivolumab et au pembrolizumab, la décision reviendrait au médecin traitant.</p> <p>Le CEEP n'a pas d'autre commentaire à émettre autre que de noter les différences dans les indications pertinentes entre le nivolumab et le pembrolizumab, comme il l'a mentionné dans la réponse sous la section des éléments à considérer pour l'amorce du traitement.</p>
Généralisabilité	
<p>Les patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 2 ou plus devraient-ils être admissibles au traitement par le nivolumab en combinaison avec une chimiothérapie?</p>	<p>Les cliniciens experts affirment que certains patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 2 (ou peut-être même de 3) recevraient le nivolumab combiné à une chimiothérapie. Certains patients plus jeunes pourraient être de bons candidats au traitement malgré leur indice fonctionnel ECOG de 2; le traitement doit être adapté à chaque patient et de telles décisions seraient prises par le médecin traitant. Les patients fragiles ayant un mauvais indice fonctionnel, qui sont peu susceptibles de répondre au traitement et qui pourraient subir des effets indésirables sans tirer de bénéfice clinique ne seraient pas de bons candidats au nivolumab.</p> <p>Le CEEP partage l'avis des cliniciens experts selon lequel l'ampleur du bénéfice chez cette population est incertaine et note que la décision d'utiliser le nivolumab combiné à la chimiothérapie à base de sel de platine et de fluoropyrimidine chez ces patients devrait être laissée à la discrétion du clinicien traitant.</p>

Questions de mise en œuvre	Réponse
<p>Pour les patients qui reçoivent actuellement la chimiothérapie à base de sel de platine et de fluoropyrimidine sans signe de progression de la maladie, il existe un besoin limité dans le temps d'ajouter le nivolumab. Quel échéancier à partir de l'amorce de la chimiothérapie serait approprié pour l'ajout du nivolumab chez les patients qui reçoivent actuellement une chimiothérapie ou qui ont récemment terminé une chimiothérapie?</p>	<p>Les cliniciens experts affirment que l'ajout du nivolumab à la chimiothérapie devrait se faire avant tout signe de progression de la maladie chez les patients qui reçoivent actuellement une chimiothérapie. Ils ne savent pas avec certitude quel échéancier serait approprié et croient qu'en l'absence de données, des seuils arbitraires de deux à trois cycles, ou au moins avant le premier examen d'imagerie à trois mois, seraient probablement utilisés. Une variation dans la pratique clinique est probable.</p> <p>Le CEEP juge raisonnable de permettre pendant une durée limitée l'ajout du nivolumab au traitement d'un patient recevant déjà une chimiothérapie de première intention pour l'indication à l'étude et dont la maladie n'a pas évolué pendant la chimiothérapie. Les patients qui ont récemment terminé une chimiothérapie sans progression de la maladie seraient aussi admissibles. Le CEEP ne considère pas qu'il est nécessaire d'établir un échéancier à partir de l'amorce de la chimiothérapie pour déterminer l'admissibilité.</p>
Algorithme de financement	
<p>Le remboursement du nivolumab pour cette indication pourrait changer la place dans le traitement des médicaments remboursés en traitements ultérieurs (p. ex., ramucirumab combiné au paclitaxel, à la trifluridine et au tipiracil).</p>	<p>Le CEEP ne s'attend pas à ce que le remboursement du nivolumab pour cette indication influe sur la place dans le traitement des médicaments actuellement remboursés en traitements ultérieurs, outre le fait qu'un petit pourcentage de patients pourraient être traités de nouveau, par le nivolumab.</p>
Prestation de soins	
<p>L'ajout du nivolumab à la chimiothérapie ajoute du temps pour l'administration du traitement ainsi que des mélanges de solutions à préparer pour la pharmacie. Cependant, puisque le nivolumab est utilisé dans de nombreuses autres indications, on prévoit un partage des flacons et l'arrondissement des doses, particulièrement dans les grands centres.</p>	<p>Le CEEP reconnaît cette affirmation.</p>

5-FU = fluorouracile; CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux de l'ACMTS; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ECR = essai clinique randomisé; FOLFIRI = fluorouracile, leucovorine et irinotécan; FOLFOX = leucovorine, fluorouracile et oxaliplatine; GCP = groupe consultatif provincial; HER2 = récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2; JOG = jonction œsogastrique; PD-1 = protéine à mort cellulaire programmée; PD-L1 = ligand 1 de la protéine à mort cellulaire programmée; SCP = score combiné positif; XELOX = capécitabine et oxaliplatine.

Études pivots et études de protocole acceptable

Données probantes cliniques

L'essai CheckMate-649 est un ECR multicentrique de phase III mené en mode ouvert (N = 1 581) dont le principal objectif est de comparer l'efficacité du traitement de première intention par le nivolumab combiné au FOLFOX ou au XELOX à celle du FOLFOX ou du XELOX seuls pour ce qui est de prolonger la SG et la SSP, selon l'examen central indépendant en insu (ECII), chez les patients atteints d'un adénocarcinome de l'estomac, de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique, avancé ou métastatique (ayant tous un SCP du PD-L1 \geq 5). Les objectifs secondaires sont notamment de comparer la SG et la SSP selon l'ECII chez les patients ayant un SCP du PD-L1 \geq 1 (SG testée hiérarchiquement), chez tous les patients randomisés (SG testée hiérarchiquement), et chez les patients ayant un SCP du PD-L1 d'au moins 10 et de comparer les TRO chez les patients ayant un SCP du PD-L1 d'au

moins 5, les patients ayant un SCP du PD-L1 d'au moins 1, tous les patients randomisés, et les patients ayant un SCP du PD-L1 d'au moins 10. Les variations à la QVLS (mesurée au moyen de l'EQ-5D à trois niveaux, EQ-5D-3L et de l'évaluation fonctionnelle du traitement anticancéreux - estomac FACT-Ga, notamment la sous-échelle du cancer de l'estomac de la FACT-Ga, GaCS) sont évaluées en mode exploratoire. Les patients doivent être âgés de 18 ans ou plus et être atteints d'un adénocarcinome de l'estomac, de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique inopérable sans surexpression de HER2 ou dont le statut HER2 est indéterminé, avancé ou métastatique, ne pas avoir reçu de traitement en contexte de maladie avancée ou métastatique, et avoir un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1. Les patients admis sont traités dans 175 centres de 29 pays, et sont randomisés dans un ratio de 1:1:1 dans trois groupes, le premier recevant 360 mg de nivolumab combiné au XELOX toutes les 3 semaines ou 240 mg de nivolumab combiné au FOLFOX toutes les 2 semaines; le deuxième recevant le XELOX (toutes les 3 semaines) ou le FOLFOX (toutes les 2 semaines); et le troisième recevant 4 cycles de nivolumab (1 mg/kg) combiné à l'ipilimumab (3 mg/kg) toutes les 3 semaines, puis 240 mg de nivolumab en monothérapie toutes les 2 semaines. Le recrutement des patients du troisième groupe a pris fin le 5 juin 2018 [REDACTED]; les données pour ces patients ne sont pas pertinentes aux fins de cet examen et ne sont donc pas incluses. Les patients sont traités jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'effets toxiques inacceptables, le retrait de l'étude ou le décès, selon la première de ces éventualités. Le traitement par le nivolumab combiné à la chimiothérapie après la progression initiale de la maladie évaluée par le chercheur est permis si le patient tire un bénéfice clinique évalué par le chercheur et s'il tolère le traitement. Une progression ultérieure (c.-à-d. une augmentation du fardeau de la tumeur $\geq 10\%$) entraîne l'arrêt du nivolumab combiné à la chimiothérapie. Pour les patients recevant le nivolumab combiné à la chimiothérapie, la période de traitement maximale est de 24 mois. Après l'arrêt du traitement, les patients amorcent le suivi sur la survie (tous les trois mois jusqu'au retrait de l'étude, au décès ou à la fin de la collecte des données, selon la première de ces éventualités).

L'âge moyen des participants à l'étude est respectivement de [REDACTED] ans et de [REDACTED] ans dans les groupes du nivolumab combiné à la chimiothérapie et de la chimiothérapie seule. Environ 70 % des patients sont des hommes, environ 70 % sont de race blanche, et environ 60 % sont admis dans des centres hors Amérique du Nord et Asie. Environ 70 % des patients ont un adénocarcinome de l'estomac [REDACTED]. Presque tous les patients (environ 96 %) ont une maladie métastatique alors qu'une minorité d'entre eux (environ 4 %) ont une maladie localement avancée ou récidivante. Seule une minorité de patients (de 10 % à 20 %) ont déjà subi une chirurgie [REDACTED]. Environ 60 % ont des tumeurs HER2-, alors qu'on ne connaît pas le statut HER2 d'environ 40 % des patients. Environ 83 %, 61 % et 49 % des patients ont un SCP du PD-L1 d'au moins 1, d'au moins 5, et d'au moins 10, respectivement. Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie au début de l'étude sont généralement bien équilibrées entre les groupes de l'étude.

Efficacité

À la date de fin de la collecte de données du 10 juillet 2020 (suivi minimal de 12,1 mois; suivi moyen de [REDACTED] mois [écart type = [REDACTED] mois] dans le groupe du nivolumab combiné à la chimiothérapie et [REDACTED] mois [écart type = [REDACTED] mois] dans le groupe de la chimiothérapie seule), les analyses de l'efficacité primaires de la SG et la SSP chez les patients ayant un SCP du PD-L1 d'au moins 5 montrent que les patients du groupe du nivolumab combiné à la chimiothérapie ont une SG et une SSP plus longue que ceux du groupe de la chimiothérapie seule. La SG médiane est de 14,39 mois (IC à 95 % de 13,11 mois à 16,23 mois) dans le groupe du nivolumab combiné à la chimiothérapie et de 11,10 mois (IC à 95 % de

10,02 mois à 12,09 mois) dans le groupe de la chimiothérapie seule ($P < 0,0001$). Le RRI relatif à la SG pour ce qui est du nivolumab combiné à la chimiothérapie comparativement à la chimiothérapie seule est de 0,71 (IC à 98,4 % de 0,59 à 0,86). La SSP médiane est de 7,69 mois (IC à 95 % de 7,03 à 9,17 mois) dans le groupe du nivolumab combiné à la chimiothérapie et de 6,05 mois (IC à 95 % de 5,55 à 6,90 mois) dans le groupe de la chimiothérapie seule ($P < 0,0001$). Le RRI relatif à la SSP pour ce qui est du nivolumab combiné à la chimiothérapie comparativement à la chimiothérapie seule est de 0,68 (IC à 98 % de 0,56 à 0,81). Les analyses secondaires de la SG ayant fait l'objet d'un test hiérarchique chez les patients ayant un SCP du PD-L1 d'au moins 1 et chez tous les patients randomisés montrent aussi que les patients du groupe du nivolumab combiné à la chimiothérapie ont une SG plus longue que ceux du groupe de la chimiothérapie seule. Parmi les patients ayant un SCP du PD-L1 d'au moins 1, la SG médiane est de 13,96 mois (IC à 95 % de 12,55 à 14,98 mois) dans le groupe du nivolumab combiné à la chimiothérapie et de 11,33 mois (IC à 95 % de 10,64 à 12,25 mois) dans le groupe de la chimiothérapie seule ($P < 0,0001$). Le RRI pour ce qui est du nivolumab combiné à la chimiothérapie comparativement à la chimiothérapie seule est de 0,77 (IC à 99,3 % de 0,64 à 0,92). Parmi tous les patients randomisés, la SG médiane est de 13,83 mois (IC à 95 % de 12,55 à 14,55 mois) dans le groupe du nivolumab combiné à la chimiothérapie et de 11,56 mois (IC à 95 % de 10,87 à 12,48 mois) dans le groupe de la chimiothérapie seule ($P = 0,0002$). Le RRI pour ce qui est du nivolumab combiné à la chimiothérapie comparativement à la chimiothérapie seule est de 0,80 (IC à 99,3 % de 0,68 à 0,94). Les résultats des analyses primaires et secondaires de la SG ayant fait l'objet d'un test hiérarchique sont cliniquement pertinents selon les cliniciens experts, qui jugent qu'une amélioration de six semaines à la survie est cliniquement importante chez cette population de patients.

Les analyses de la SG et de la SSP sont menées à titre de critères d'évaluation secondaires pour les autres seuils de SCP du PD-L1. La SG médiane chez les patients ayant un SCP du PD-L1 d'au moins 10 est de [] mois (IC à 95 % de [] mois) dans le groupe du nivolumab combiné à la chimiothérapie et de [] mois (IC à 95 % de [] mois) dans le groupe de la chimiothérapie seule; le RRI relatif à la SG pour ce qui est de la comparaison du nivolumab combiné à la chimiothérapie à la chimiothérapie seule est de 0,66 (IC à 95 % de []). Chez les patients ayant un SCP du PD-L1 d'au moins 10, la SSP médiane est de [] mois (IC à 95 % de [] mois) dans le groupe du nivolumab combiné à la chimiothérapie et de [] mois (IC à 95 % de [] mois) dans le groupe de la chimiothérapie seule; le RRI relatif à la SSP pour ce qui est du nivolumab combiné à la chimiothérapie comparativement à la chimiothérapie seule est de (IC à 95 % de []). Chez les patients ayant un SCP du PD-L1 d'au moins 1, la SSP médiane est de 7,49 mois (IC à 95 % de 7,03 à 8,41 mois) dans le groupe du nivolumab combiné à la chimiothérapie et de 6,90 mois (IC à 95 % de 6,08 à 7,03 mois) dans le groupe de la chimiothérapie seule; le RRI relatif à la SSP pour ce qui est du nivolumab combiné à la chimiothérapie comparativement à la chimiothérapie seule est de 0,74 (IC à 95 % de 0,65 à 0,85). Parmi tous les patients randomisés, la SSP médiane est de 7,66 mois (IC à 95 % de 7,10 à 8,54 mois) dans le groupe du nivolumab combiné à la chimiothérapie et de 6,93 mois (IC à 95 % de 6,60 à 7,13 mois) dans le groupe de la chimiothérapie seule; le RRI relatif à la SSP pour ce qui est du nivolumab combiné à la chimiothérapie comparativement à la chimiothérapie seule est de 0,77 (IC à 95 % de 0,68 à 0,87).

Les analyses par sous-groupes de la SG divisés selon le SCP du PD-L1 montrent une diminution des effets de traitement par le nivolumab combiné à la chimiothérapie comparativement à la chimiothérapie seule lorsque les seuils du SCP du PD-L1 sont plus bas, soit : SCP du PD-L1 inférieur à 10 : RRI = 0,94 (IC à 95 % de 0,80 à 1,10); SCP du PD-L1 d'au

moins 10 : RRI = 0,65 (IC à 95 % de 0,55 à 0,78); SCP du PD-L1 inférieur à 5 : RRI = 0,94 (IC à 95 % de 0,78 à 1,13); SCP de PD-L1 d'au moins 5 : RRI = 0,70 (IC à 95 % de 0,60 à 0,81); SCP du PD-L1 inférieur à 1 : RRI = 0,92 (IC à 95 % de 0,70 à 1,23); et SCP du PD-L1 d'au moins 1 : RRI = 0,76 (IC à 95 % de 0,67 à 0,87). Les analyses par sous-groupes de la SSP suivent une tendance semblable.

Les scores d'utilité au questionnaire EQ-5D-3L, les scores à l'échelle visuelle analogique (EVA) de l'EQ-5D, les scores totaux à la FACT-Ga, et les scores à la GaCS au début de l'étude sont semblables chez tous les patients des deux groupes de traitement. Les valeurs moyennes pour tous ces scores sont plus élevées (meilleures) aux évaluations subséquentes durant la période de traitement qu'aux évaluations initiales chez tous les patients des deux groupes de traitement.

Les comparaisons des TRO et des DR privilégient également le nivolumab combiné à la chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule. Selon les cliniciens experts, les différences dans ces résultats, qui ne font pas partie de la hiérarchie statistique, ont une importance clinique incertaine à elles seules, mais appuient la différence cliniquement importante de la SG à l'avantage du nivolumab combiné à la chimiothérapie.

Innocuité

Des événements indésirables (EI) sont survenus chez presque tous les patients traités par le nivolumab combiné à la chimiothérapie et par la chimiothérapie seule (99,2 % et 98,0 %). Des EI graves et des retraits en raison d'un EI sont survenus chez une plus grande proportion de patients recevant le nivolumab combiné à la chimiothérapie que de patients recevant la chimiothérapie seule (54,1 % contre 43,7 % et 47,4 % contre 32,7 %). Au total, 68,8 % des patients traités par le nivolumab combiné à la chimiothérapie et 74,6 % des patients traités par la chimiothérapie seule sont décédés durant l'étude.

Des EI particuliers, des EI à médiation immunitaire (EIMI) et d'autres événements d'intérêt particulier (définis dans le protocole pour déterminer le profil de toxicité attendu du nivolumab) sont survenus plus souvent dans le groupe du nivolumab combiné à la chimiothérapie que dans le groupe de la chimiothérapie seule. Les EI particuliers touchant le système gastro-intestinal (40,3 % dans le groupe du nivolumab combiné à la chimiothérapie et 33,9 % dans le groupe de la chimiothérapie seule), les EI particuliers touchant le système hépatique (34,1 % et 24,3 %), les EI particuliers touchant la peau (33,5 % et 17,9 %), les EI particuliers touchant le système endocrinien (15,0 % et 1,8 %) et l'hypersensibilité et les réactions à la perfusion (15,1 % et 5,9 %) sont les EI particuliers les plus courants dans le groupe du nivolumab combiné à la chimiothérapie. L'hypothyroïdie et la thyroïdite (9,5 % dans le groupe du nivolumab combiné à la chimiothérapie et 0,8 % dans le groupe de la chimiothérapie seule), les éruptions cutanées (6,5 % et 0,5 %), la pneumonite (4,2 % et 0 %), la diarrhée et la colite (3,3 % et 0 %), l'hyperthyroïdie (2,9 % et 0,3 %), et l'hépatite (2,4 % et 0 %) sont les EI à médiation immunitaire les plus courants dans le groupe du nivolumab combiné à la chimiothérapie.

Évaluation critique

Une limite importante de l'essai CheckMate-649 est son mode ouvert et les sources potentielles de biais associées à cette méthodologie. La randomisation est stratifiée par expression du PD-L1 dans la tumeur (≥ 1 % et < 1 %), alors que les analyses primaires de la SG et la SSP sont effectuées auprès des patients ayant un SCP du PD-L1 d'au moins 5, ce qui élimine la protection de la randomisation stratifiée. Bien que l'évaluation

des résultats en matière de réponse et de progression tumorales est effectuée par le CEII au moyen des critères d'évaluation de la réponse au traitement des tumeurs solides (RECIST) 1.1, la connaissance du traitement attribué pourrait influencer dans une certaine mesure sur les données sur la QVLS rapportées par les patients et l'évaluation des effets néfastes. Le mode ouvert peut aussi avoir mené à une fréquence plus élevée de retraits avant de recevoir le traitement à l'étude (nivolumab combiné à la chimiothérapie = 0,9 % et chimiothérapie seule = 3,2 %), d'abandon du traitement durant la phase de traitement (demande du patient : nivolumab combiné à la chimiothérapie = 1,7 % et chimiothérapie seule = 4,6 %; retrait du consentement : nivolumab combiné à la chimiothérapie = 2,6 % et chimiothérapie seule = 5,3 %), et d'abandon de l'étude (retrait du consentement : nivolumab combiné à la chimiothérapie = 2,6 % et chimiothérapie seule = 4,7 %) chez les patients du groupe de la chimiothérapie seule. Le mode ouvert pourrait avoir altéré l'exposition au traitement dans l'un ou l'autre ou les deux groupes de traitement en raison des biais des chercheurs, particulièrement puisque le traitement était autorisé après la progression de la maladie dans le groupe du nivolumab combiné à la chimiothérapie, mais pas dans le groupe de la chimiothérapie seule. Selon les cliniciens experts, le traitement par le nivolumab combiné à la chimiothérapie après la progression de la maladie est approprié sur le plan clinique chez certains patients; toutefois, chez la plupart des patients, le traitement serait arrêté au premier signe objectif de maladie progressive. Selon les cliniciens experts, dans l'essai CheckMate-649, la fréquence de traitement après la progression de la maladie (■) est plus élevée et sa durée est plus longue que ce qui était attendu d'après la pratique clinique actuelle au Canada; l'effet de l'administration prolongée du nivolumab sur la SG est incertain, bien qu'il soit peu probable que le traitement après la progression influe de manière considérable sur la SG ou sur l'interprétation des données sur la SG. L'absence de comparaison statistique officielle et la grande quantité de données manquantes sur la QVLS (en raison des décès et du faible taux de réponse au questionnaire après l'arrêt du traitement) limitent l'interprétation de ces critères d'évaluation. De plus, la GaCS n'a pas été validée à titre d'échelle indépendante et la mesure dans laquelle elle mesure précisément les variations des symptômes comparativement aux variations à la QVLS générales est incertaine. L'étude est dotée d'une puissance très élevée pour les analyses de l'efficacité primaires et aurait probablement été en mesure de détecter des effets du traitement plus petits que ce qui était initialement attendu, mais avec une pertinence clinique incertaine. Selon les cliniciens experts, l'ampleur des différences de la SG entre les groupes du nivolumab combiné à la chimiothérapie et de la chimiothérapie seule dans la population de l'analyse primaire (SCP du PD-L1 ≥ 5) est significative sur le plan clinique et statistique, mais la pertinence clinique des différences plus faibles de la SSP est incertaine.

Les caractéristiques démographiques et pathologiques de la population de l'essai CheckMate-649 sont généralement à l'image de la population canadienne atteinte d'un adénocarcinome de l'estomac, de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique. Il convient de noter qu'il existe des questions non résolues majeures de généralisabilité à certains des groupes de patients qui pourraient être couverts par l'indication approuvée par Santé Canada et la demande de remboursement soumise à l'ACMTS aux fins d'examen. L'essai CheckMate-649 admet des patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1 et n'ayant pas déjà reçu de traitement à action générale en contexte de maladie avancée ou métastatique. L'ACMTS ne relève aucune donnée probante dans son examen concernant l'administration du nivolumab combiné à la chimiothérapie au-delà du traitement de première intention ou chez les patients ayant un indice fonctionnel ECOG d'au moins 2. D'un point de vue critique, l'essai n'est pas conçu pour cerner définitivement les seuils d'expression du PD-L1 requis pour obtenir un bénéfice thérapeutique. Les analyses de la SG et de la SSP en

utilisant différents seuils de SCP du PD-L1, ainsi que différentes analyses par sous-groupes définis par l'expression du PD-L1 dans les cellules tumorales, pointent vers des différences potentiellement importantes sur le plan de l'efficacité selon l'expression de PD-L1.

Comparaisons indirectes

Données probantes cliniques

Des données probantes provenant d'une comparaison de traitement indirecte (CTI) soumise par le promoteur ont été utilisées aux fins de cet examen. L'objectif de la CTI est de comparer l'efficacité du nivolumab combiné à la chimiothérapie à celle de comparateurs pertinents (protocoles de chimiothérapie seule : fluoropyrimidine, fluoropyrimidine combinée au sel de platine, taxane combinée au sel de platine, fluoropyrimidine combinée à un inhibiteur de la topoisomérase, fluoropyrimidine combinée à une taxane, sel de platine combiné à un inhibiteur de la topoisomérase, taxane combiné à un inhibiteur de la topoisomérase, fluoropyrimidine combinée au sel de platine et à une taxane, ou fluoropyrimidine combinée au sel de platine et à l'anthracycline) dans le traitement de première intention d'un adénocarcinome de l'estomac, de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique, avancé ou métastatique. Les auteurs de la CTI ne considèrent pas que le pembrolizumab en combinaison avec la chimiothérapie est un comparateur pertinent.

Après une recherche de la littérature, 31 études présentant des données sur la SG et la SSP et ayant des comparaisons de traitement pertinentes ont été prises en compte pour la métaanalyse en réseau. Parmi ces dernières, 23 ont été utilisées dans le réseau de la SSP et 28 dans le réseau de la SG. L'étude ATTRACTION-4 a été exclue de la CTI principale. Les études sont connectées dans des réseaux fondés sur la classe des médicaments pour les résultats en matière de SG et de SSP afin de comparer de façon indirecte le nivolumab combiné à la chimiothérapie aux autres traitements pertinents parmi tous les patients (sans égard à l'expression du PD-L1). Une analyse bayésienne a été menée avec des distributions antérieures non informatives. Comme les modèles à effets fixe et aléatoire sont tous deux utilisés, les modèles sont comparés au moyen du critère d'information de déviance. Des analyses de cas sont effectuées en fonction de l'hétérogénéité observée entre les essais inclus dans les réseaux.

Efficacité

Les comparaisons par paires pour la SG et la SSP ne montrent pas de différences entre le nivolumab combiné à la chimiothérapie à base de sel de platine et de fluoropyrimidine et les traitements d'intérêt suivants : fluoropyrimidine combinée au sel de platine, fluoropyrimidine combinée à un inhibiteur de la topoisomérase, et fluoropyrimidine combinée au sel de platine et à l'anthracycline. Les analyses de cas concordent généralement avec les analyses primaires de la SSP et la SG pour toutes les comparaisons pertinentes.

Innocuité

La CTI présentée par le promoteur n'évalue pas les résultats relatifs à l'innocuité.

Évaluation critique

Les études sur le pembrolizumab en combinaison avec la chimiothérapie ne sont pas incluses dans la CTI; bien que ce traitement ne soit actuellement pas remboursé en dehors des programmes d'accès spécial au Canada, les cliniciens experts le considèrent tout de même comme un comparateur cliniquement important. Une hétérogénéité importante a

été observée dans les caractéristiques des patients et des essais. Bien que de nombreuses analyses de cas aient été menées pour explorer l'influence de certains modificateurs de l'effet, d'autres n'ont pas pu être évalués. Une évaluation du risque de biais effectuée par le promoteur révèle que la plupart des études incluses dans la CTI sont de qualité faible à modérée, et les analyses de scénario qui excluent les études de faible qualité ont produit des estimations plus précises. La CTI du promoteur exclut également les résultats autres que la SG et la SSP, comme les effets toxiques et la QVLS, qui sont tous deux des résultats importants pour les patients. Dans l'ensemble, la CTI a des limites associées à l'hétérogénéité clinique et statistique qui augmentent l'incertitude des estimations et qui peuvent avoir empêché la détection de différences entre les traitements.

Autres données probantes pertinentes

Nous n'avons pas trouvé de données probantes pertinentes aux fins du présent examen.

Conclusions

Les données probantes de l'essai CheckMate-649 donnent à penser que comparativement au FOLFOX ou au XELOX seuls, l'administration en première intention du nivolumab combiné au FOLFOX ou au XELOX permet une prolongation statistiquement et cliniquement significative de la SG chez les patients atteints d'un adénocarcinome de l'estomac, de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique sans surexpression de HER2. Cette constatation est également observée chez les patients ayant un SCP du PD-L1 d'au moins 5 et d'au moins 1, et chez tous les patients randomisés. L'administration du nivolumab combiné au FOLFOX ou au XELOX entraîne également une prolongation statistiquement significative de la SSP chez les patients ayant un SCP du PD-L1 d'au moins 5, bien que la pertinence clinique de la différence de la SSP soit incertaine. D'autres analyses de la SSP, du TRO et de la DR dans les différents seuils de SCP du PD-L1 sont également à l'avantage du nivolumab combiné à la chimiothérapie et appuient les résultats sur la SP. Les résultats sur la QVLS rapportés par les patients et les scores relatifs aux symptômes (EQ-5D-3L, FACT-Ga) ne peuvent pas être interprétés en raison de l'absence de test statistique officiel, du risque de biais découlant du mode ouvert de l'essai, et des taux élevés de données manquantes à des points temporels ultérieurs après le début de l'étude. Des signaux de l'essai laissent croire que l'efficacité comparative du nivolumab combiné à la chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule chez les patients atteints d'un adénocarcinome de l'estomac, de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique dépend de l'expression du PD-L1. Malgré cela, la prolongation de la SG procurée par le nivolumab combiné à la chimiothérapie, que les patients et les cliniciens reconnaissent comme étant le résultat le plus important du traitement, est statistiquement et cliniquement importante chez tous les patients randomisés. La CTI fournie par le promoteur ne présente pas de données probantes sur les différences sur le plan de l'efficacité entre le nivolumab combiné à la chimiothérapie à base de sel de platine et de fluoropyrimidine et d'autres protocoles de chimiothérapie, et n'inclut pas le pembrolizumab en combinaison avec la chimiothérapie à titre de comparateur. Les effets néfastes notables associés au nivolumab (dont les EI à médiation immunitaire) sont importants, mais attendus et généralement maîtrisables chez la plupart des patients au moyen d'un traitement symptomatique.

Données probantes économiques

Tableau 4 : Cout et rapport cout/efficacité

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout/utilité Modèle à survie partitionnée
Population cible	Adulte (âgé de 18 ans ou plus) atteint d'un adénocarcinome de l'estomac, de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique, sans surexpression de HER2, avancé ou métastatique. Cela correspond à la population visée par la demande de remboursement.
Traitements	Le nivolumab combiné au XELOX (tous les 21 jours) ou au FOLFOX (tous les 14 jours)
Prix indiqué	Nivolumab, solution de 10 mg par ml : 19,55 \$ le mg (782,22 \$ le flacon de 40 mg) Nivolumab, solution de 10 mg par ml : 19,55 \$ le mg (1955,56 \$ le flacon de 100 mg)
Cout du traitement	Nivolumab = 9 387 \$ pour 28 jours de traitement Nivolumab combiné au XELOX = 9 833 \$ pour 28 jours de traitement Nivolumab combiné au FOLFOX = 10 618 \$ pour 28 jours de traitement
Comparateurs	<ul style="list-style-type: none"> • 5-FU + oxaliplatine + leucovorine (FOLFOX) ou capécitabine + oxaliplatine (XELOX) • 5-FU + irinotécan et leucovorine (FOLFIRI) • 5-FU + cisplatine • Capécitabine + cisplatine • 5-FU + épirubicine + cisplatine
Perspective	Payeur de soins de santé financé par les fonds publics au Canada
Critères d'évaluation	AVAQ, AV
Horizon temporel	Vie entière (25 ans)
Principale source de données	L'essai CheckMate-649 est utilisé pour déterminer les valeurs des paramètres pour ce qui est de la survie sans progression, de la survie globale, du temps écoulé avant l'abandon et de l'utilité de l'état de santé.
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> • Certains comparateurs ont été jugés non représentatifs de la pratique clinique actuelle. • On ne connaît pas l'efficacité comparative à long terme du nivolumab. L'efficacité à long terme du nivolumab combiné au FOLFOX ou au XELOX comparativement à celle du FOLFOX ou du XELOX seuls est incertaine, et les cliniciens experts jugent l'extrapolation à long terme des courbes de survie du promoteur trop optimiste. Le modèle du promoteur ne tient pas non plus compte de la diminution de l'efficacité du traitement au fil du temps. • Les résultats du modèle du promoteur donnent à penser que les patients recevant le nivolumab combiné au FOLFOX ou au XELOX vivent plus longtemps après la rechute que ceux qui ne reçoivent aucun traitement actif. Ce bénéfice de survie après la rechute manque de validité apparente et n'est pas appuyé par les données cliniques. Cet enjeu structurel entraîne une estimation de l'efficacité différentielle qui est probablement tendancieuse à l'avantage du nivolumab. • Le pembrolizumab est approuvé par Santé Canada pour une indication semblable et est offert à certains patients dans le cadre de programmes d'accès spécial. Le promoteur n'inclut pas le pembrolizumab dans l'analyse cout/utilité à titre de comparateur. Le rapport cout/efficacité du nivolumab combiné au FOLFOX ou au XELOX comparativement à celui du pembrolizumab est inconnu.

Aspect	Description
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> • L'ACMTS a effectué les modifications suivantes au modèle pharmacoeconomique du promoteur : correction des erreurs de programmation, retrait des comparateurs non pertinents, utilisation des prix courants accessibles au public pour les coûts des médicaments pertinents, établissement de l'intensité de toutes les doses à 100 %, utilisation des courbes de Kaplan-Meier pour les 33 premiers mois et d'extrapolations de la survie paramétrique différentes au-delà de 33 mois. • Selon le scénario de référence de l'ACMTS, le nivolumab combiné au FOLFOX ou au XELOX est associé à un RCED de 398 312 \$ l'AVAQ comparativement au FOLFOX ou au XELOX. • Une réduction du prix d'au moins 95 % est nécessaire pour que le nivolumab combiné au FOLFOX ou au XELOX soit rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ.

5-FU = fluorouracile; AV = année de vie; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; FOLFOX = leucovorine, fluorouracile et oxaliplatine; HER2 = récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2; RCED = rapport coût/efficacité différentiel; XELOX = capécitabine combinée à l'oxaliplatine.

Impact budgétaire

L'ACMTS a relevé les principales limites suivantes dans l'analyse du promoteur : l'incertitude importante quant à la taille de la population estimée; le modèle inapproprié de la perspective des régimes d'assurance médicaments et l'omission du gaspillage du médicament; les coûts unitaires obsolètes et la posologie inappropriée; la sous-estimation du coût du traitement par le nivolumab; la probabilité que la part de marché du nivolumab et des comparateurs ne soit pas représentative de l'utilisation; et l'incertitude de la durée du traitement par le nivolumab combiné à la chimiothérapie.

L'ACMTS effectue une réanalyse dans laquelle elle suppose que 85 % des patients ne surexpriment pas HER2, elle inclut le gaspillage du médicament, elle suppose une posologie fixe pour le nivolumab, et elle exclut le fluorouracile combiné à l'irinotécan et à leucovorine de la composition des traitements commercialisés.

Selon cette réanalyse, l'impact budgétaire triennal attendu de l'introduction du nivolumab pour les régimes d'assurance médicaments est de 198 898 038 \$ (première année : 57 115 126 \$; deuxième année : 66 231 528 \$; troisième année : 75 551 384 \$). L'impact budgétaire estimé dépend de la posologie du nivolumab (posologie fondée sur le poids ou fixe) et du taux de rechute de l'adénocarcinome de l'estomac, de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique HER2-, avancé ou métastatique.

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 12 janvier 2022

Absences : Aucune

Conflits d'intérêts : Aucun