

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Nivolumab (Opdivo)

Indication : En monothérapie dans le traitement adjuvant du carcinome urothélial (CU) chez l'adulte présentant un risque élevé de récurrence après résection radicale de la tumeur.

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.

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

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

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

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

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des données probantes 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 monothérapie dans le traitement adjuvant du carcinome urothélial (CU) chez l'adulte présentant un risque élevé de récurrence après résection radicale de la tumeur.

Quels sont les patients admissibles?

Opdivo ne doit être remboursé que chez les patients dont la tumeur infiltre le muscle, a été retirée par chirurgie et présente un risque élevé de récurrence. Les patients doivent avoir reçu une chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine ou, s'ils n'ont pas reçu ce traitement en contexte néoadjuvant, être inadmissibles à la chimiothérapie à base de cisplatine en contexte adjuvant ou l'avoir refusée.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Opdivo ne doit être remboursé que s'il est prescrit par un professionnel qualifié possédant une expertise du traitement du CU, de l'administration de traitements à action générale et de la prise en charge des effets secondaires associés à l'immunothérapie. De plus, son prix doit être réduit. Les patients doivent être en assez bonne santé (bon indice fonctionnel, selon l'évaluation d'un spécialiste).

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

- Les données probantes tirées d'un essai clinique indiquent qu'Opdivo retarde la récurrence du CU. Le traitement répond aux besoins des patients en matière de traitements qui réduisent le risque de récurrence, maintiennent la qualité de vie et ont des effets secondaires maîtrisables.
- À la lumière de l'évaluation menée par l'ACMTS sur les données d'économie de la santé, Opdivo ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Une réduction de prix est donc nécessaire.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Opdivo devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics environ 180 millions de dollars sur les trois prochaines années; le véritable impact budgétaire est cependant incertain.

Autres renseignements

Qu'est-ce que le carcinome urothélial?

Le CU est un type de cancer de la vessie. Il prend naissance dans les cellules urothéliales qui tapissent l'urètre, la vessie, l'uretère et le bassinot. Lorsque les cellules cancéreuses ont envahi la couche musculaire, on parle de carcinome urothélial infiltrant le muscle (CUIM), et le taux de survie à 5 ans est alors de 40 % à 50 %.

Besoins non comblés en contexte de carcinome urothélial

Les patients atteints d'un CUIM qui ont subi une résection chirurgicale de la tumeur et présentent un risque élevé de récurrence ont besoin d'options de traitement qui préviennent ou retardent la réapparition du cancer, prolongent la survie, ont un profil de toxicité acceptable et maintiennent la qualité de vie.

Combien coûte Opdivo?

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

Recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA (CEEP) de l'ACMTS recommande le remboursement du nivolumab en monothérapie dans le traitement adjuvant du carcinome urothélial (CU) chez l'adulte présentant un risque élevé de récurrence après résection radicale de la tumeur, sous réserve des conditions énoncées au tableau 1.

Justification

Un essai clinique randomisé de phase III (CheckMate-274, N = 709), multicentrique, à double insu, montre que le traitement adjuvant par le nivolumab, par rapport à un placebo, procure un bénéfice clinique supplémentaire aux patients atteints d'un carcinome urothélial infiltrant le muscle (CUIM) qui présentent un risque élevé de récurrence après résection radicale de la tumeur. L'essai CheckMate-274 indique que le nivolumab entraîne un allongement statistiquement et cliniquement significatif de la survie sans maladie (SSM), comparativement au placebo, avec un rapport des risques instantanés (RRI) de 0,70 (IC à 98,22 % de 0,55 à 0,90; $p = 0,0008$). Le critère d'évaluation secondaire de l'essai, soit la survie sans récurrence hors du tractus urothélial (NUTRFS), étaye également l'effet bénéfique du nivolumab sur la SSM. Les résultats issus de l'essai CheckMate-274 concernant les événements indésirables (EI) indiquent que le nivolumab est généralement bien toléré, et le CEEP estime que les EI sont maîtrisables.

Les patients souhaitent avoir accès à des traitements permettant de prévenir les récurrences, de maîtriser la progression de la maladie, de maintenir la qualité de vie (QV) et dont les effets secondaires sont maîtrisables. Le CEEP conclut que le nivolumab répond à certains de ces besoins, dans la mesure où il retarde la récurrence et maîtrise la progression de la maladie par rapport au placebo, et est associé à des effets secondaires maîtrisables. Bien que les patients mentionnent le besoin de traitements qui maintiennent la QV, on ne peut tirer aucune conclusion définitive concernant les effets du nivolumab sur la qualité de vie liée à la santé (QVLS), en raison de la baisse significative du nombre de patients disponibles pour fournir des évaluations de la QVLS au fil du temps et du manque d'analyses statistiques.

Si l'on se fie au prix soumis par le promoteur pour le nivolumab et aux prix courants accessibles au public pour le coût de tous les autres médicaments, le rapport coût/efficacité différentiel (RCED) du nivolumab est de 112 826 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ), comparativement à la surveillance, chez les patients ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante ou qui sont inadmissibles à une chimiothérapie adjuvante. Une réduction de prix est nécessaire afin que le traitement soit considéré comme rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée. Chez les patients qui n'ont pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante et qui sont inadmissibles à une chimiothérapie adjuvante, le nivolumab ne représente pas un traitement rentable. Comme le mentionne le promoteur, dans ce contexte, le nivolumab est moins efficace et plus cher que la surveillance. Compte tenu de son coût élevé et de ses bienfaits cliniques incertains chez cette population de patients, le traitement par le nivolumab ne s'avère pas rentable même si l'on réduit son prix de 100 %.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Guide de mise en œuvre
Amorce du traitement		
<p>1. Le traitement par le nivolumab est amorcé chez le patient adulte présentant toutes les caractéristiques suivantes :</p> <p>1.1. présente des signes pathologiques de carcinome urothélial (CU) associé à un risque élevé de récurrence d'après la stadification pathologique du tissu prélevé au moment de la résection chirurgicale radicale et :</p> <p>1.1.1. a reçu une chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine (ypT2-pT4a ou ypN+), ou</p> <p>1.1.2. n'a pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine (pT3-pT4a ou pN+) et est inadmissible à une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine (d'après les critères d'inadmissibilité de Galsky, 2011)^a, ou</p> <p>1.1.3. n'a pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine (pT3-pT4a ou pN+) et est admissible à une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine, mais la refuse;</p> <p>1.2. ne présente aucun signe de récurrence confirmée avant le début du traitement;</p> <p>1.3. présentait un carcinome urothélial infiltrant le muscle (CUIM) au moment du diagnostic.</p>	<p>Les données probantes issues de l'essai CheckMate-274 montrent que le traitement adjuvant par le nivolumab procure une amélioration statistiquement et cliniquement significative de la SSM chez les patients présentant ces caractéristiques.</p>	<p>Dans l'essai CheckMate-274, les patients étaient jugés inadmissibles à la chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine s'ils présentaient les caractéristiques suivantes correspondant aux critères de Galsky^a :</p> <ul style="list-style-type: none"> • une clairance de la créatinine (calculée avec la formule de Cockcroft-Gault) inférieure à 60 ml/min; • une perte auditive de grade 2 ou plus mesurée par audiométrie, d'après les critères CTCAE, version 4; • une neuropathie périphérique de grade 2, d'après les critères CTCAE, version 4; • un indice fonctionnel selon l'ECOG de 2; • une insuffisance cardiaque de classe III ou IV selon la NYHA. <p>Les patients dont le DFG est supérieur à 50 ml/min et ceux présentant une perte auditive peuvent recevoir une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine, à la discrétion du médecin traitant, et si tel est leur choix après avoir été informés des risques cliniques du traitement.</p> <p>D'après les cliniciens experts, le petit nombre de patients présentant un cancer de l'urètre associé à un risque élevé de récurrence après résection radicale de la tumeur devraient également être admissibles.</p>

Condition de remboursement	Justification	Guide de mise en œuvre
2. Les patients ne correspondent pas à l'un des cas de figure suivants : 2.1. ils présentent une maladie métastatique; 2.2. ils présentent une maladie auto-immune évolutive.	L'essai CheckMate-274 a exclu les patients atteints d'une maladie métastatique ou d'une maladie auto-immune évolutive. Les données probantes ne semblent pas indiquer que ces patients tireront des bénéfices d'un traitement adjuvant par le nivolumab.	—
3. Les patients présentent un bon indice fonctionnel.	L'essai CheckMate-274 a admis des patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1.	La décision de traiter les patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 2 doit être laissée à la discrétion du médecin traitant.
4. Le traitement par le nivolumab est amorcé dans les 120 jours après la fin du traitement local.	L'essai CheckMate-274 a admis des patients ayant subi une résection chirurgicale radicale dans les 120 jours précédant la répartition aléatoire.	—
Cessation		
5. Le traitement par le nivolumab cesse dans les éventualités suivantes : 5.1. récurrence de la maladie; 5.2. apparition d'effets toxiques inacceptables.	Conformément à la pratique clinique, les patients admis à l'essai CheckMate-274 ont arrêté le traitement après progression de la maladie ou apparition d'effets toxiques inacceptables.	—
6. L'évaluation des patients en vue de rechercher des signes de récurrence de la maladie a lieu tous les 3 à 6 mois.	Dans l'essai CheckMate-274, les examens cliniques et d'imagerie ont été effectués toutes les 12 semaines jusqu'à la semaine 96, toutes les 16 semaines jusqu'à la semaine 160, puis toutes les 24 semaines, ce qui est d'usage dans la pratique clinique.	—
7. Le nivolumab est remboursé pendant une durée maximale d'un an (administration en perfusion IV à une dose de 240 mg toutes les 2 semaines ou de 480 mg toutes les 4 semaines).	Cette condition est conforme à la monographie du nivolumab et à l'essai CheckMate-274, dans lequel les patients ont reçu le médicament pendant une durée maximale d'un an.	En cas d'interruption ou de report du traitement par le nivolumab et en l'absence de progression de la maladie, il est raisonnable d'administrer les doses restantes de médicament.
Prescription		
8. Le traitement est prescrit par des cliniciens ayant de l'expérience et une expertise dans le traitement du CU. Le traitement est supervisé et administré en consultation externe dans une clinique hospitalière ayant une expertise dans l'administration de traitements à action générale et dans la prise en charge des effets secondaires à une immunothérapie.	Cette condition vise à s'assurer que le traitement n'est prescrit qu'aux personnes pour qui il est approprié et que les effets indésirables sont maîtrisés de façon optimale et rapide.	Le nivolumab peut être administré en perfusion IV à une dose de 480 mg toutes les 4 semaines au lieu de 240 mg toutes les 2 semaines. Il peut aussi être administré en fonction du poids à raison de 3 mg/kg toutes les 2 semaines, jusqu'à un maximum de 240 mg; ou de 6 mg/kg toutes les 4 semaines, jusqu'à un maximum de 480 mg.

Condition de remboursement	Justification	Guide de mise en œuvre
9. Le nivolumab n'est remboursé que s'il est administré en monothérapie.	Aucune donnée n'appuie l'efficacité et l'innocuité du nivolumab utilisé en combinaison avec d'autres anticancéreux.	—
Prix		
10. Une baisse de prix est nécessaire.	Le RCED du nivolumab est incertain. Chez les patients ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante ou qui n'étaient pas candidats à la chimiothérapie adjuvante, le RCED du nivolumab est de 112 386 \$ l'AVAQ, comparativement à la surveillance. Une réduction de prix d'au moins 56 % est nécessaire pour que le RCED passe sous la barre des 50 000 \$ l'AVAQ gagnée.	—
11. Une baisse de prix est nécessaire.	Le RCED du nivolumab est incertain. Chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante et qui étaient candidats à la chimiothérapie adjuvante, les données probantes indiquent que le nivolumab est plus cher et moins efficace que la chimiothérapie adjuvante. Compte tenu des résultats cliniques plus défavorables, les coûts non liés aux médicaments sont tels que, même en réduisant le prix du nivolumab de 100 %, la chimiothérapie adjuvante demeure le traitement optimal à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ.	—
Faisabilité de l'adoption		
12. 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 les première, deuxième et troisième années. Il faut se pencher sur l'ampleur de l'incertitude de l'impact budgétaire pour assurer la faisabilité de l'adoption, étant donnée la différence entre l'estimation du promoteur et celle de l'ACMTS.	—

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; CUIM = carcinome urothélial infiltrant le muscle; DFG = débit de filtration glomérulaire; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; NYHA = New York Heart Association; RCED = rapport coût/efficacité différentiel; SSM = survie sans maladie

^a Critères d'inadmissibilité au cisplatine établis par Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J et coll. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *The Lancet Oncology*. 2011;12(3):211-214.

Points de discussion

- Le CEEP et les cliniciens experts conviennent que le carcinome urothélial infiltrant le muscle (CUIM) est un cancer agressif et de mauvais pronostic chez les patients qui progressent vers une maladie métastatique à l'issue du traitement de première intention. Le besoin d'options thérapeutiques efficaces pour les patients qui présentent un risque élevé de récurrence du carcinome urothélial (CU) après résection radicale de la tumeur est bien réel et doit être comblé.
- Le CEEP examine la pertinence clinique de la survie sans maladie (SSM) dans le contexte de l'administration d'un traitement adjuvant après cystectomie lorsque le risque de récurrence du cancer est élevé. Dans cette population de patients, il n'a pas été montré que l'allongement de la SSM est un facteur prévisionnel fiable de l'augmentation de la survie globale (SG). Le Comité et les cliniciens conviennent, cependant, que la SSM est un paramètre clinique établi dans le contexte ciblé. Selon le Comité, l'augmentation absolue de la SSM médiane de 10 mois, observée avec le nivolumab par rapport au placebo dans l'essai CheckMate-274, est un résultat cliniquement significatif chez les patients qui présentent un risque élevé de récurrence et dont la survie médiane après une récurrence est inférieure à 2 ans.
- Après une durée médiane de suivi de 20,9 mois pour le groupe du nivolumab et de 19,5 mois pour le groupe du placebo, le nombre de décès requis pour procéder à la première analyse intermédiaire de la SG n'avait pas été atteint, ce qui entache d'incertitude les bénéfices à long terme du nivolumab en matière de survie. Même si la durée de suivi avait été suffisante, le fait d'avoir autorisé l'administration ultérieure de traitements anticancéreux, notamment l'immunothérapie, après récurrence de la maladie, pourrait biaiser les résultats relatifs à la SG.
- Le CEEP se penche sur les autres options de traitement à la disposition de la population de patients visée par la présente demande. Il note qu'il n'y a pas de consensus concernant la prise en charge optimale des patients qui n'ont pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante et qui sont admissibles à une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine. La décision d'administrer une chimiothérapie adjuvante dépend de divers facteurs, par exemple les traitements reçus antérieurement, les valeurs et les préférences du patient, les affections concomitantes et les effets toxiques prévus du traitement adjuvant. En l'absence de comparaison directe entre le nivolumab et la chimiothérapie en contexte adjuvant, le Comité a examiné les résultats d'une comparaison de traitements indirecte (CTI) présentée par le promoteur. Aucune conclusion ferme ne peut être tirée à propos de l'efficacité comparative du nivolumab et de la chimiothérapie, administrés en traitement adjuvant, en raison de l'hétérogénéité importante des méthodologies et des populations des études. Il est important que les soins soient centrés sur le patient et que le choix d'amorcer un traitement adjuvant se fonde sur une prise de décision partagée et sur une discussion des données probantes cliniques évaluant les options thérapeutiques offertes en contexte adjuvant, leurs risques et leurs avantages, ainsi que sur le choix éclairé du patient.
- Le CEEP examine le profil de toxicité observé dans l'essai CheckMate-274 et convient avec les cliniciens experts consultés par l'ACMTS et le groupe de cliniciens que la fréquence et la gravité des effets indésirables (EI) semblent concorder avec le profil d'innocuité connu du nivolumab. Les EI (tous grades confondus) le plus souvent signalés avec le nivolumab comprennent le prurit, la diarrhée, la fatigue et [REDACTED], des effets que les cliniciens expérimentés dans la prise en charge des EI liés au système immunitaire peuvent maîtriser. Aucun nouvel EI de nature immunitaire n'a été rapporté.

- Comme tous les participants à l'essai CheckMate-274 étaient atteints d'un CUIM au moment du diagnostic, le CEEP se penche sur l'élargissement de l'admissibilité aux patients, peu nombreux, qui sont atteints d'un cancer de l'urètre, qui est considéré comme un CU, mais non comme un CUIM. Selon le Comité, il semble raisonnable de généraliser les résultats de l'essai CheckMate-274 aux patients atteints d'une tumeur de l'urètre qui présentent un risque élevé de récurrence après résection radicale de la tumeur. Il est improbable que des essais cliniques spécialement conçus pour ce sous-groupe restreint de patients aient lieu.
- D'après l'essai CheckMate-274, la proportion estimée de patients qui avaient déjà reçu une chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine ou qui n'étaient pas candidats à la chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine [REDACTED] à recevoir une chimiothérapie adjuvante (bien que d'après la population de l'essai, très peu de patients souhaitent recevoir ce type de traitement). Ces proportions peuvent être utiles pour estimer la réduction globale du prix pour l'ensemble des patients.
- Le CEEP fait remarquer que le traitement par le nivolumab coûte cher et que l'impact budgétaire estimé de son remboursement pourrait avoir des répercussions sur la faisabilité de l'adoption, surtout si celle-ci est élevée, comme on l'anticipe.

Contexte

Le cancer de la vessie est le cinquième cancer le plus fréquent au Canada, ayant entraîné environ 2 600 décès en 2020. En 2021, l'incidence estimée du cancer de la vessie au Canada était de 12 500 nouveaux cas. Le type histologique le plus courant est le carcinome urothélial (CU), qui prend habituellement naissance dans la vessie, mais peut aussi se former dans l'urothélium du bassinet, de l'uretère, de l'urètre et de l'urètre prostatique. Dans environ 33 % à 40 % des cas, il y a envahissement musculaire dès le diagnostic ou après progression du cancer de la vessie.

La résection chirurgicale radicale (par exemple, la cystectomie) associée à une lymphadénectomie régionale et à l'administration d'une chimiothérapie combinée à base de cisplatine est considérée comme le traitement de référence du CUIM. Les lignes directrices de l'Association des urologues du Canada (AUC) recommandent d'envisager une chimiothérapie néoadjuvante combinée à base de cisplatine dans le traitement du cancer de la vessie avec envahissement musculaire (cT2-T4a N0 M0) chez les patients qui y sont admissibles. Le cancer urothélial des voies supérieures (CUVS) touche un faible nombre de patients, et par conséquent, il existe peu de données probantes de bonne qualité sur ce type de cancer. Toutefois, comme ces deux types de tumeur ont une étiologie semblable, on peut appliquer les résultats concernant le cancer de la vessie au CUVS. Les lignes directrices de l'AUC recommandent d'envisager la chimiothérapie à base de cisplatine en contexte adjuvant chez les patients admissibles qui présentent un risque élevé de récurrence (pT3-T4, ou N+) s'ils n'ont pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante. Selon les estimations, le taux de survie à 5 ans des patients qui présentent un risque élevé de maladie résiduelle (pT3-pT4 pN- ou tout stade pT pN+) et subissent une récurrence après cystectomie radicale suivie d'une chimiothérapie à base de cisplatine est de 40 % à 50 %.

Les cliniciens experts et les groupes de cliniciens consultés par l'ACMTS reconnaissent que les patients qui présentent un risque élevé de récurrence après la cystectomie ont besoin d'options de traitement efficaces qui prolongent la SG et la SSM. Les cliniciens experts

indiquent qu'il est particulièrement nécessaire de combler ce besoin chez les patients qui n'ont pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante et sont inadmissibles à une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine, ainsi que chez ceux qui présentent d'importantes caractéristiques de risque élevé au moment de la cystectomie après une chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine. Ces patients ne disposent actuellement d'aucune option de traitement actif en contexte adjuvant.

La demande de remboursement soumise par le promoteur aux fins d'examen par l'ACMTS, qui est identique à l'indication proposée à Santé Canada, porte sur l'emploi du nivolumab (administré par perfusion IV à raison de 240 mg toutes les 2 semaines ou de 480 mg toutes les 4 semaines) en monothérapie dans le traitement adjuvant du CUIM chez les patients présentant un risque élevé de récurrence après résection radicale de la tumeur. Le nivolumab est offert en solution pour perfusion IV (solution stérile pour injection contenant 40 mg de nivolumab/4 ml ou 100 mg de nivolumab/10 ml). La posologie recommandée est de 240 mg toutes les 2 semaines (perfusion IV de 30 minutes) ou de 480 mg toutes les 4 semaines (perfusion IV de 60 minutes).

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 essai clinique randomisé (ECR) mené auprès de patients atteints d'un CUIM et présentant un risque élevé de récurrence après résection radicale de la tumeur, et de deux comparaisons de traitements indirectes (CTI), l'une soumise par le promoteur et l'autre publiée;
- les observations de patients recueillies par un groupe de défense des intérêts des patients, Cancer de la vessie 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 avis de deux cliniciens spécialistes possédant une expertise dans le diagnostic et le traitement du CUIM;
- les commentaires de 2 groupes de cliniciens, soit un groupe de Cancer de la vessie Canada et le comité consultatif sur les médicaments contre les cancers génito-urinaires de Santé Ontario (Action Cancer Ontario);
- 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, Cancer de la vessie Canada, a transmis des commentaires au sujet du traitement adjuvant du CUIM chez les patients qui présentent un risque élevé de récurrence après résection radicale de la tumeur. Les commentaires ont été recueillis par l'entremise de sondages en ligne et d'entrevues téléphoniques individuelles

et les réponses de sept patients (six au Canada et un aux États-Unis) ont été incluses. Les sept patients interrogés avaient reçu un diagnostic de CUIM, et deux avaient été traités par le nivolumab (en traitement adjuvant après résection radicale de la tumeur dans un cas et en combinaison avec l'ipilimumab dans l'autre cas).

Lorsque Cancer de la vessie Canada a demandé aux répondants quels traitements ils avaient reçus depuis le diagnostic, six sur sept ont indiqué avoir subi une cystectomie radicale. Les répondants ont également été soumis à d'autres traitements ou interventions : cisplatine et gemcitabine (trois patients chacun); résection transurétrale (deux patients); méthotrexate, vinblastine, doxorubicine en combinaison avec du cisplatine, et conjugués anticorps-médicament (un patient chacun). Selon les patients, l'effet secondaire le plus fréquent de ces traitements et aussi le plus difficile à tolérer a été la fatigue, suivie des nausées et de la constipation. Deux répondants ont rapporté avoir été hospitalisés en raison des effets secondaires du traitement.

D'après les commentaires des patients, les répondants s'attendaient à ce que les nouveaux traitements améliorent certains résultats clés comme la prévention des récurrences, la maîtrise de la progression de la maladie et des effets secondaires, l'atténuation des symptômes et le maintien de la qualité de vie (QV). D'après Cancer de la vessie Canada, les participants ont classé la prévention des récurrences au premier rang, et la maîtrise des effets secondaires au dernier rang, des résultats qui indiquent que les patients sont prêts à tolérer les effets secondaires d'un traitement à condition qu'il soit efficace. Lorsque Cancer de la vessie Canada a approfondi la question concernant la détermination des patients à tolérer de nouveaux effets secondaires causés par un traitement permettant de maîtriser la progression de la maladie ou de prévenir les récurrences, la plupart ont indiqué être disposés à le faire si le traitement avait des effets bénéfiques.

Deux patients qui avaient déjà reçu du nivolumab ont indiqué que, dans l'ensemble, le médicament avait été efficace et qu'il avait permis de maîtriser la progression de la maladie et de prévenir les récurrences. L'un des patients a également rapporté une atténuation des symptômes du cancer et des effets secondaires, ainsi qu'une amélioration de la QV, tandis que l'autre a signalé une légère aggravation des effets secondaires et une petite détérioration de la QV. Parmi les effets secondaires du nivolumab, notons des démangeaisons cutanées (prurit) et de la fatigue chez un patient, et de la diarrhée, un gonflement des articulations, une colite et une pneumonite chez l'autre patient. Ce dernier a également contracté une pneumopathie interstitielle liée à l'administration d'un inhibiteur du point de contrôle immunitaire. Toutefois, comme ce patient avait reçu à la fois du nivolumab et de l'ipilimumab, on ignore quel médicament a causé l'affection pulmonaire, d'après le pneumologue traitant. Un patient a indiqué que les effets secondaires du nivolumab étaient tout à fait tolérables, tandis que l'autre patient les a trouvés plutôt difficiles à supporter. Les deux patients recommanderaient le nivolumab à d'autres patients atteints de CUIM.

Observations de cliniciens

Cliniciens experts consultés par l'ACMTS

Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS reconnaissent le besoin à combler en matière d'options de traitement efficaces qui prolongent la SG et la SSM chez les patients présentant un risque élevé de récurrence, qui n'ont pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante et sont inadmissibles à la chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine pour des raisons médicales; ainsi que chez ceux qui présentent une tumeur résiduelle au moment de la cystectomie

après l'administration d'une chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine. L'essai CheckMate-274 ne fournit pas de données comparant le nivolumab et la chimiothérapie à base de cisplatine chez des patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante et admissibles à la chimiothérapie à base de cisplatine. Compte tenu du manque de données comparatives robustes entre le nivolumab et la chimiothérapie administrés en contexte adjuvant, il n'est pas certain que le nivolumab répond à ce besoin chez les patients présentant un risque élevé de récurrence qui sont admissibles à la chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine. Dans certaines circonstances cliniques (par exemple, une allergie à la gemcitabine ou l'opposition du patient à la chimiothérapie), on s'attend à ce que le nivolumab soit privilégié par rapport à la chimiothérapie en contexte adjuvant.

S'il est accessible au public, le nivolumab pourrait augmenter le nombre de patients recevant un traitement adjuvant à action générale, car certains prestataires peuvent sous-utiliser la chimiothérapie à action générale après la résection ou n'orientent pas leurs patients en vue de l'administration potentielle d'un traitement. Selon les experts, les ECR ont clairement établi les effets bénéfiques de la chimiothérapie à base de cisplatine en période périopératoire, et seuls les patients qui n'y sont pas admissibles pour certaines raisons médicales ou ceux qui présentent un risque élevé de récurrence après une chimiothérapie néoadjuvante devraient être considérés comme candidats au traitement par le nivolumab.

De l'avis des cliniciens experts, l'évaluation de l'efficacité du traitement devrait se fonder principalement sur la SG. La SSM peut être un indicateur de substitution raisonnable chez les patients qui n'ont pas d'autres options de traitement, mais elle s'avère peu appropriée pour orienter le choix du traitement lorsque le patient est admissible à la chimiothérapie adjuvante. La sélection des patients devrait s'appuyer sur les résultats de l'examen pathologique postopératoire et sur les antécédents de traitements à action générale contre le CUIM. Les cliniciens confirment également qu'il faut cesser le traitement par le nivolumab en cas de récurrence de la maladie ou d'apparition d'effets indésirables graves et persistants. Comme le nivolumab est désormais passé dans l'usage au sein de la communauté des oncologues, le traitement et la surveillance peuvent être confiés à des spécialistes en milieu extrahospitalier.

L'essai pivot, CheckMate-274, a également admis des patients ayant refusé la chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine. En principe, le nivolumab devrait avoir moins d'effets indésirables que la chimiothérapie. Un ECR comparant le nivolumab à la chimiothérapie (et non à un placebo) en contexte adjuvant devrait apporter des connaissances sur le traitement des patients qui sont admissibles au traitement de référence, c'est-à-dire à la chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine, mais qui l'ont refusée.

Groupes de cliniciens

Les points de vue des groupes de cliniciens concordent avec ceux des cliniciens experts consultés par l'ACMTS. Deux groupes de cliniciens ont fourni des commentaires, soit de Cancer de la vessie Canada (un organisme de bienfaisance national enregistré) qui a interrogé six cliniciens, et du Comité consultatif sur les médicaments contre les cancers génito-urinaires de Santé Ontario (Action Cancer Ontario) qui a recueilli les commentaires de trois cliniciens. Les cliniciens des deux groupes font remarquer que le nivolumab comblerait un manque dans la norme de soins des patients présentant un risque élevé de récurrence, indépendamment de l'administration d'une chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine, ou de ceux qui ne sont pas candidats à la chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine en raison de leur mauvaise condition physique ou qui y sont inadmissibles. D'après les cliniciens de Cancer de la vessie Canada, de nombreux patients se rétablissent difficilement

après l'intervention chirurgicale et ne sont pas en état de recevoir une chimiothérapie adjuvante. Tous les patients atteints de CU classé ypT2 ou plus, pT3 ou plus, ou de CU avec envahissement ganglionnaire font partie de la population cible, qui représente environ deux tiers des patients subissant une cystectomie ou une néphro-urétérectomie. Souvent fragiles ou n'ayant qu'un seul rein, ces patients sont inaptes à recevoir le traitement de référence, c'est-à-dire la chimiothérapie adjuvante. Selon les cliniciens de Cancer de la vessie Canada, les objectifs thérapeutiques importants en contexte adjuvant sont par ordre de priorité l'allongement de la SG, la prévention des métastases, la maîtrise de la progression de la maladie, le maintien de la qualité de vie, la réduction au minimum des effets indésirables et l'atténuation de la gravité des symptômes. Dans l'ensemble, les cliniciens reconnaissent qu'il existe une certaine controverse quant à l'efficacité de la chimiothérapie adjuvante et que celle-ci est peu utilisée dans la pratique clinique à l'heure actuelle. Selon eux, le nivolumab changerait la manière de traiter le CUIM, et pourrait devenir le principal médicament administré en contexte adjuvant.

Observations des régimes d'assurance médicaments

On a recueilli les commentaires des régimes d'assurance médicaments qui participent aux processus d'examen de remboursement de l'ACMTS.

Tableau 2 : Réponses aux questions des régimes d'assurance médicaments

Questions de mise en œuvre	Réponse
Amorce du traitement	
<p>Les critères d'inclusion de l'essai CheckMate-274 sont les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • avoir subi une résection chirurgicale radicale (R0 avec marges négatives) dans les 120 jours précédant la répartition aléatoire; et • présenter des signes pathologiques de carcinome urothélial (de la vessie, de l'uretère ou du bassin) associé à un risque élevé de récurrence d'après la stadification pathologique du tissu prélevé au moment de la résection radicale, et : <ul style="list-style-type: none"> ◦ ne pas avoir reçu de chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine (tumeur classée pT3-pT4a ou pN+) et être inadmissibles à la chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine ou la refuser, ou ◦ avoir reçu une chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine (tumeur classée ypT2-pT4a ou ypN+); • ne pas présenter de récurrence confirmée avant le début du traitement. <p>Si le traitement par le nivolumab fait l'objet d'une recommandation de remboursement, utilisera-t-on les critères de l'essai pour définir la population de patients admissibles à ce traitement?</p>	<p>Selon le CEEP, les critères de l'essai définissent la population de patients admissibles au traitement par le nivolumab.</p> <p>Le Comité note que l'essai CheckMate-274 n'a pas admis les patients, peu nombreux, atteints d'une tumeur de l'urètre et présentant un risque élevé de récurrence après résection radicale de la tumeur. Il serait donc raisonnable de généraliser les résultats de l'essai à ces patients, car il est improbable que des essais spécialement conçus pour ce petit sous-groupe de patients aient lieu.</p>

Questions de mise en œuvre	Réponse
<p>Dans l'essai CheckMate-274, les patients ont été stratifiés selon le taux d'expression de PD-L1 sur les cellules tumorales ($\geq 1\%$, $< 1\%$ ou taux indéterminé). Doit-on mesurer l'expression de PD-L1 pour déterminer l'admissibilité au traitement dans ce contexte?</p>	<p>Les données probantes issues de l'essai CheckMate-274 montrent qu'un traitement adjuvant par le nivolumab entraîne un allongement statistiquement significatif de la SSM chez tous les patients randomisés. La majorité de ces patients étaient atteints d'une tumeur dont moins de 1 % des cellules exprimaient PD-L1 (59,5 % dans le groupe du nivolumab et 58,7 % dans celui du placebo).</p> <p>Le CEEP fait remarquer qu'à l'heure actuelle, le taux d'expression de PD-L1 n'est pas utilisé pour orienter les décisions thérapeutiques dans la pratique clinique canadienne dans le contexte en question. Ce domaine de recherche sur l'analyse des biomarqueurs continue d'évoluer.</p>
<p>Dans l'essai Checkmate-274, les sujets étaient inadmissibles à la chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine s'ils remplissaient l'un des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> a) clairance de la créatinine (calculée à l'aide de la formule de Cockcroft-Gault) inférieure à 60 ml/min; b) perte auditive mesurée par audiométrie de grade 2 ou plus; c) neuropathie périphérique de grade 2; d) indice fonctionnel ECOG de 2; e) insuffisance cardiaque, classe NYHA III ou IV. <p>Ces critères sont-ils conformes à ceux utilisés dans la pratique clinique pour déterminer l'admissibilité d'un patient à la chimiothérapie à base de cisplatine?</p>	<p>Dans l'essai CheckMate-274, les critères d'inadmissibilité à la chimiothérapie adjuvante étaient ceux de Galsky^a. D'après le CEEP et les cliniciens experts, ces critères sont établis cliniquement et utilisés dans la population cible dans le cadre des essais cliniques et de la pratique. Le Comité note que les cliniciens expérimentés pourraient faire preuve d'une certaine souplesse dans l'utilisation de la chimiothérapie adjuvante chez un patient dont la clairance de la créatinine est supérieure à 50 ml/min ou qui présente une perte auditive, si celui-ci choisit de recevoir ce type de traitement après avoir été informé des risques cliniques.</p>
<p>Dans l'essai CheckMate-274, les patients admissibles ont subi une résection radicale dans les 120 jours précédant la répartition aléatoire. Quel est le délai maximal après la résection pour amorcer le nivolumab?</p>	<p>Le CEEP partage l'avis des cliniciens experts indiquant qu'un délai maximal de 120 jours est raisonnable.</p>
<p>Pour d'autres tumeurs solides (p. ex., 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 adjuvant par un inhibiteur de PD-1 ou de PD-L1. Si le nivolumab est remboursé dans ce contexte, les provinces et les territoires autoriseront l'utilisation d'inhibiteurs de PD-1 ou de PDL-1 en aval dans des conditions semblables à celles établies pour d'autres tumeurs.</p>	<p>Le CEEP prend acte des commentaires du Groupe consultatif provincial.</p>
Cessation du traitement	
<p>Dans l'essai Checkmate-274, les modifications de dose n'ont pas été autorisées pour des raisons de toxicité; cependant, le traitement par le nivolumab peut être interrompu ou retardé pendant un maximum de 6 semaines.</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)?</p>	<p>Dans l'essai CheckMate-274, les patients ont reçu le nivolumab à 240 mg en perfusion IV de 30 minutes toutes les 2 semaines, pendant une durée maximale d'un an. Le CEEP et les cliniciens experts indiquent qu'en cas d'interruption ou de report du traitement par le nivolumab et en l'absence de progression de la maladie, il serait raisonnable d'administrer les doses restantes du médicament, même si cela doit prendre plus d'une année, à condition que cela ne dépasse pas 2 ans.</p>

Questions de mise en œuvre	Réponse
Prescription	
<p>Dans l'essai CheckMate-274, la posologie du nivolumab est de 240 mg tous les 14 jours.</p> <p>Si le nivolumab fait l'objet d'un remboursement, les provinces et territoires mettront en œuvre une posologie basée sur le poids (3 mg/kg tous les 14 jours, jusqu'à une dose maximale de 240 mg), comme dans d'autres indications.</p> <p>Dans d'autres indications d'emploi du nivolumab, les doses sont espacées de 4 semaines (dose de 6 mg/kg, jusqu'à une dose maximale de 480 mg).</p> <p>Est-il approprié d'espacer les doses de nivolumab toutes les 4 semaines dans le traitement adjuvant du CUIM?</p>	<p>Dans l'essai CheckMate-274, le nivolumab a été administré en perfusion IV à une posologie de 240 mg tous les 14 jours. Selon le CEEP et les cliniciens experts, il semble raisonnable d'appliquer les résultats de l'essai à la posologie de 480 mg toutes les 4 semaines (ou à une dose basée sur le poids de 6 mg/kg jusqu'à une dose maximale de 480 mg).</p>
Généralisabilité	
<p>Les patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 2 ou plus devraient-ils être admissibles au traitement par le nivolumab dans cette indication?</p>	<p>L'essai CheckMate-274 a autorisé l'admission de patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1 ainsi que de patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine et qui étaient considérés comme inadmissibles à la chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine à condition qu'ils aient un indice fonctionnel ECOG de 2. Dans l'essai, la plupart des patients avaient un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1, et quelques patients avaient un indice fonctionnel ECOG de 2. D'après le CEEP et les cliniciens experts, étant donné que les effets toxiques du nivolumab sont généralement bien tolérés, il serait raisonnable de proposer le traitement adjuvant par le nivolumab aux patients présentant un risque élevé de récurrence après résection radicale de la tumeur et ayant un indice fonctionnel ECOG de 0 à 2 inclus.</p>
<p>Les patients qui ont subi une cystectomie partielle (ou une néphrectomie partielle dans le cas d'une tumeur du bassin) ou qui ont reçu une chimioradiothérapie dans le but de préserver la vessie sont-ils admissibles au traitement adjuvant par le nivolumab?</p>	<p>L'essai CheckMate-274 a inclus des patients ayant subi une résection radicale de la tumeur dans les 120 jours précédant la répartition aléatoire, mais a exclu ceux ayant subi une cystectomie partielle ou une néphrectomie partielle.</p> <p>Le CEEP et les cliniciens experts jugent raisonnable de généraliser les résultats de l'essai CheckMate-274 aux patients ayant subi une cystectomie partielle ou une néphrectomie partielle à condition qu'ils remplissent tous les autres critères d'admissibilité à l'essai et que les marges chirurgicales soient négatives.</p> <p>Le nivolumab en traitement adjuvant n'a pas été étudié chez les patients ayant reçu une chimioradiothérapie visant à préserver la vessie dans le cadre de l'essai CheckMate-274. D'après le CEEP et les cliniciens experts, il n'existe pas de données permettant de généraliser les résultats de l'essai aux patients ayant reçu ce type de traitement.</p>
<p>Les patients atteints d'un cancer de la vessie d'un sous-type histologique autre que le carcinome urothélial ou carcinome transitionnel sont-ils admissibles au traitement adjuvant par le nivolumab?</p>	<p>Dans l'essai CheckMate-274, une proportion minoritaire des patients présentait un variant histologique rare. Le CEEP, en accord avec les cliniciens experts, indique que les patients atteints d'un sous-type histologique de tumeur présentant une composante urothéliale, quelle qu'elle soit, devraient être admissibles au traitement adjuvant par le nivolumab.</p>

Questions de mise en œuvre	Réponse
Les patients atteints d'un cancer de la vessie n'infiltrant pas le muscle sont-ils admissibles au traitement adjuvant par le nivolumab?	L'essai CheckMate-274 portait sur des patients atteints d'un CUIM. Le CEEP et les cliniciens experts estiment que les résultats de l'essai ne devraient pas être généralisés aux patients atteints d'un cancer de la vessie n'infiltrant pas le muscle, à l'exception des patients, peu nombreux, qui sont atteints d'une tumeur de l'urètre, comme indiqué précédemment.
La norme de soins actuelle après la chirurgie est la surveillance. Pour les patients qui sont déjà sous surveillance active, y a-t-il un délai maximal après la résection chirurgicale pour recevoir le nivolumab?	Dans l'essai CheckMate-274, les patients pouvaient recevoir le nivolumab en traitement adjuvant dans les 120 jours suivant l'intervention chirurgicale, ce qui, d'après le CEEP et les cliniciens experts, représente un délai raisonnable.
Algorithme de financement	
Si un patient tolère la chimiothérapie à base de sels de platine, dans quelles circonstances cliniques pourrait-on préférer en contexte adjuvant le traitement par le nivolumab?	L'essai CheckMate-274 n'a pas évalué l'efficacité comparative du nivolumab par rapport à la chimiothérapie en contexte adjuvant. Selon le CEEP, compte tenu de l'absence de comparaison directe ou indirecte robuste, les données probantes ne permettent pas de déterminer lequel de ces deux traitements est plus efficace. Il est important que les soins soient centrés sur le patient et que le choix d'amorcer un traitement adjuvant se fonde sur une prise de décision partagée et sur une discussion des données probantes cliniques portant sur les options thérapeutiques offertes en contexte adjuvant, leurs risques et leurs avantages, ainsi que sur la décision éclairée du patient.
Peut-on préciser la séquence des traitements en aval (p. ex., reprise de traitement par un inhibiteur de PD-1 ou de PD-L1 en aval à condition que la récurrence survienne plus de six mois après la dernière dose d'un traitement adjuvant par le nivolumab; admissibilité à l'enfortumab védotine en aval)?	Le CEEP note qu'en cas de récurrence de la maladie plus de 6 mois après l'administration d'un traitement adjuvant par le nivolumab, l'algorithme de traitement établi sera suivi.

CUIM = carcinome urothélial infiltrant le muscle; ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group*; ECR = essai clinique randomisé; NYHA = *New York Heart Association*; PD-1 = protéine de mort cellulaire programmée de type 1; PD-L1 = ligand de mort cellulaire programmée de type 1; SG = survie globale; SSP = survie sans progression

* Critères d'inadmissibilité au cisplatine établis par Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J et coll. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *The Lancet Oncology*. 2011;12(3):211-214.

Données probantes cliniques

Études pivots et études de protocole acceptable

Description des études

CheckMate-274 est un essai clinique randomisé de phase III, contre placebo, à double insu (N = 709), financé par Bristol Myers Squibb. Le critère d'évaluation principal de l'étude compare la SSM entre le nivolumab et un placebo chez tous les patients randomisés et chez ceux atteints d'une tumeur exprimant PD-L1 (au moins 1 % des cellules tumorales présentant une coloration membranaire). Les critères d'évaluation secondaires comparent la SG, la survie sans récurrence hors du tractus urothélial (NUTRFS) et la survie à la maladie (SM) entre le nivolumab et le placebo, chez tous les patients randomisés et chez ceux atteints d'une tumeur exprimant PD-L1 (au moins 1 % des cellules tumorales présentant une coloration membranaire).

Après la sélection, les patients admissibles ont été répartis de manière aléatoire selon un rapport 1:1 dans deux groupes, l'un recevant le nivolumab, et l'autre, le placebo, et ils ont été stratifiés en fonction de la stadification anatomopathologique de l'atteinte ganglionnaire (N+ contre N0/x avec < 10 ganglions retirés, contre N0 avec ≥ 10 ganglions retirés), l'expression de PD-L1 sur les cellules tumorales (≥ 1 %, < 1 %, indéterminée) et l'administration d'une chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine (oui ou non). Tous les patients ont été traités jusqu'à la récurrence de la maladie, l'apparition d'effets toxiques inacceptables, ou jusqu'au retrait du consentement, pendant une durée maximale de 1 an. Les évaluations tumorales par imagerie devaient être effectuées toutes les 12 semaines, à partir de la date d'administration de la première dose jusqu'à la semaine 96, puis toutes les 16 semaines des semaines 96 à 160, puis toutes les 24 semaines jusqu'à la récurrence hors du tractus urothélial ou l'arrêt du traitement (selon l'évènement survenu en dernier) pendant un maximum de 5 ans.

L'âge moyen des patients était de 65,3 ans dans le groupe du nivolumab et de 65,9 ans dans celui du placebo, et la proportion de patients de plus de 65 ans était légèrement plus élevée dans le groupe du nivolumab (155 [43,9 %]) que dans celui du placebo (136 [38,2 %]). Environ 75 % des patients des deux groupes étaient blancs et de sexe masculin; près de ■ ont été recrutés en Europe, et environ ■ aux États-Unis et ■ dans d'autres pays, dont le Canada. Approximativement 79 % des patients présentaient une tumeur vésicale primitive; près de 74 %, une tumeur de stade pT3 ou pT4A à la résection et près de 59 %, une tumeur dont moins de 1 % des cellules tumorales exprimaient PD-L1. Près de 43 % des patients avaient déjà reçu une chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine, et parmi ceux qui n'avaient pas reçu de cisplatine, ■ patients dans le groupe du nivolumab et ■ dans celui du placebo avaient refusé ce traitement, et les autres y étaient inadmissibles. 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

Au 27 août 2020, date limite de collecte des données pour l'analyse primaire finale, la durée minimale de suivi était de 5,9 mois, et la durée médiane de suivi chez tous les patients randomisés était de 20,9 mois avec le nivolumab et de 19,5 mois avec le placebo. La durée médiane du traitement était de 8,77 mois (extrêmes de 0 à 12,5 mois) dans le groupe du nivolumab et de 8,21 mois (extrêmes de 0 à 12,6 mois) dans le groupe du placebo. En ce qui concerne les patients randomisés atteints d'une tumeur dont au moins 1 % des cellules tumorales exprimaient PD-L1, la durée minimale de suivi était de ■ mois, et la durée médiane de suivi était de ■ mois dans le groupe du nivolumab et de ■ mois dans celui du placebo.

La SG était un critère d'évaluation secondaire clé dans l'essai CheckMate-274. Au moment de l'examen, les données sur la SG étaient incomplètes et n'étaient pas disponibles auprès du promoteur. Parmi tous les patients traités, on rapporte ■ décès dans le groupe du nivolumab et ■ dans celui du placebo, la principale cause du décès étant ■ dans le groupe du nivolumab et ■ dans celui du placebo.

En date du 27 août 2020, d'après les analyses de l'efficacité portant sur tous les patients randomisés, la SSM était plus longue avec le nivolumab qu'avec le placebo. La SSM médiane observée était plus longue dans le groupe du nivolumab (20,8 mois [IC à 95 % de 16,5 à 27,6]) que dans celui du placebo (10,8 mois [IC à 95 % de 8,3 à 13,9]), avec un RRI de 0,70 (IC à 98,22 % de 0,55 à 0,90) et une valeur de p calculée au moyen d'un test de Mantel-Haenszel de 0,0008. La survie médiane sans récurrence hors du tractus urothélial était de 22,9 mois

(IC à 95 % de 19,2 à 33,4) avec le nivolumab et de 13,7 mois (IC à 95 % de 8,4 à 20,3) avec le placebo, donnant un RRI de 0,72 (IC à 95 % de 0,59 à 0,89).

Parmi les critères d'évaluation exploratoires, la survie sans métastases à distance (SSMD) médiane était de 40,5 mois (IC à 95 % de 22,4 à non atteinte) dans le groupe du nivolumab et de 29,5 mois (IC à 95 % de 16,7 à non atteinte) dans celui du placebo, avec un RRI de 0,75 (IC à 95 % de 0,59 à 0,94). Le temps écoulé jusqu'à la récurrence (TTR) était de [redacted] dans le groupe du nivolumab et de [redacted] dans celui du placebo avec un [redacted]. À 6 mois, le taux de récurrence était [redacted] dans le groupe du placebo ([redacted]) que dans le groupe du nivolumab ([redacted]).

Les résultats rapportés par les patients (évalués à l'aide des questionnaires EORTC QLQ-C30 [questionnaire Care Core Quality of Life de l'Organisation européenne de recherche sur le traitement du cancer] et EQ-5D-3L) font état d'un état de santé général similaire dans les deux groupes de l'étude.

Innocuité

En tout, les données rapportées font état d'au moins un EI chez 347 patients (98,9 %) du groupe du nivolumab et chez 332 patients (95,4 %) du groupe du placebo, d'un EI de grade 3 ou plus chez [redacted] patients du groupe du nivolumab et chez [redacted] patients du groupe du placebo et d'un EI grave (EIG), toutes causes confondues, chez [redacted] patients du groupe du nivolumab et [redacted] patients du groupe du placebo. Les EIG les plus courants (≥ 2 % dans l'un ou l'autre des groupes) observés avec le nivolumab par rapport au placebo sont [redacted].

Des EI, toutes causes confondues, ayant mené à l'arrêt du médicament à l'étude se sont produits chez [redacted] patients dans le groupe du nivolumab, comparativement à [redacted] dans le groupe du placebo. On constate un plus grand nombre de décès dans le groupe du placebo ([redacted]) que dans celui du nivolumab ([redacted]), dus le plus souvent à [redacted] chez les patients traités par le nivolumab et à [redacted] chez ceux recevant le placebo. Il y a eu trois décès liés au traitement : deux dus à une pneumonite et un à une perforation intestinale.

Pour ce qui est des effets néfastes notables, les cliniciens experts mentionnent des EI à médiation immunitaire (EIMI), rapportés plus fréquents avec le nivolumab qu'avec le placebo. Il s'agit de [redacted].

Évaluation critique

Validité interne

Bien que les interventions aient été assignées à l'insu dans l'essai, il est possible que la survenue de certains EI, comme les EIMI, ait permis de révéler l'intervention reçue par plusieurs patients aux chercheurs ou à ces patients, et que cela ait influencé leur comportement en matière de traitement (comme l'observance du traitement dans le cas des patients ou la décision d'amorcer un traitement subséquent dans le cas des chercheurs qui étaient chargés d'évaluer la SSM), les examens d'imagerie ou la perception de la QVLS. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS considèrent que la SG est un résultat de première importance pour orienter les choix thérapeutiques dans la pratique clinique. La première analyse intermédiaire de la SG était planifiée, et à la date limite de collecte des données

pour cette analyse, soit le 1^{er} février 2021, la SG n'avait pas franchi le seuil de signification statistique défini au préalable. Aucune donnée sur la SG n'a été présentée par le promoteur. [REDACTED]. Les résultats concernant la SSM, la survie médiane sans récurrence hors du tractus urothélial (NUTRFS), la SSMD et le TTR, mis à jour à la date de collecte des données du 1^{er} février 2021, concordent globalement avec ceux de l'analyse primaire finale. Cependant, ces résultats ne sont disponibles que sous forme d'affiches (présentées au congrès de la Society of Urologic Oncology (SUO) en décembre 2021), et aucun rapport d'étude clinique n'a été fourni concernant les données recueillies à cette date, de sorte que l'équipe de l'ACMTS chargée des examens n'a pas pu effectuer d'évaluation rigoureuse des méthodologies utilisées et des rapports de ces analyses. Le maintien de la qualité de vie, considéré par les patients comme un résultat important, n'a pas fait l'objet de comparaison statistique formelle et des données sont manquantes pour la QVLS à des temps plus tardifs de l'essai. L'interprétation des résultats obtenus avec les instruments de mesure de la QVLS (permettant d'évaluer les tendances au fil du temps et de comparer les groupes de traitement) est limitée par la baisse importante du nombre de patients en mesure de se prêter à ces évaluations au fil du temps.

Validité externe

Selon les cliniciens experts consultés par l'ACMTS dans le cadre du présent examen, les caractéristiques démographiques et pathologiques de la population de l'essai CheckMate-274 reflètent celles de la population canadienne atteinte de CUIM. Le protocole de l'étude a été modifié à la lumière des résultats de l'étude CA209275 (dans laquelle 46 % des patients étaient porteurs de tumeurs exprimant PD-L1) afin que la proportion maximale de patients atteints de tumeurs n'exprimant pas PD-L1 ne dépasse pas 54 %. Les cliniciens experts font remarquer que le biomarqueur PD-L1 n'est pas utilisé de nos jours dans la pratique clinique canadienne pour orienter les choix thérapeutiques dans la population cible, et que les définitions, les méthodes de mesure et les valeurs seuils de ce biomarqueur continuent de faire l'objet de recherches et d'évoluer. Dans l'essai, la proportion de patients atteints de cancer urothélial des voies supérieures (CUVS) n'excédait pas 20 %, ce qui est conforme aux études antérieures et a été confirmé par les cliniciens experts. Selon les experts, il est raisonnable de généraliser les résultats de CheckMate-274 aux patients atteints de CUVS étant donné l'étiologie similaire entre le CUVS et le cancer de la vessie. Les patients atteints de CUVS ont été inclus dans l'essai pivot, et dans la pratique clinique canadienne, ils sont traités de la même manière que ceux atteints d'un cancer de la vessie. Près de 98 % des patients admis à l'étude avaient un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1; cependant, les experts s'attendent à ce que davantage de patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 2 soient traités par le nivolumab dans la pratique clinique, compte tenu du taux élevé de récurrence et de la tolérabilité des EI. L'inadmissibilité au cisplatine a été définie à l'aide des critères de Galsky, qui sont appliqués couramment dans les essais cliniques et la pratique. Les cliniciens experts font remarquer que les praticiens expérimentés pourraient faire preuve d'une certaine souplesse en ce qui concerne l'utilisation de la chimiothérapie adjuvante chez les patients dont la clairance de la créatinine est supérieure à 50 ml/min ou chez ceux qui présentent une perte auditive, si ces patients acceptent de recevoir ce type de traitement après avoir été informés des risques cliniques qui y sont associés. La demande de remboursement porte sur l'emploi du nivolumab à une posologie de 240 mg toutes les 2 semaines ou de 480 mg toutes les 4 semaines, alors que dans l'étude pivot, la posologie utilisée était de 240 mg toutes les 2 semaines. Les cliniciens experts estiment toutefois que l'on peut appliquer les résultats de l'essai CheckMate-274 à la posologie de 480 mg toutes les 4 semaines, puisqu'elle est déjà approuvée dans d'autres indications du nivolumab en monothérapie.

L'étude portait sur trois groupes de patients présentant un risque élevé de récurrence de la maladie : des patients ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine et donc inadmissibles à une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine, des patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine et qui étaient soit inadmissibles à la chimiothérapie à base de cisplatine [REDACTED], soit admissibles, mais l'avaient refusée [REDACTED]. L'essai CheckMate-274 ne fournit pas de données comparant le traitement par le nivolumab à la chimiothérapie à base de cisplatine, en contexte adjuvant, chez des patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante et admissibles à la chimiothérapie à base de cisplatine. Comme l'on ne dispose pas de données comparatives solides entre le nivolumab et la chimiothérapie en contexte adjuvant, il n'est pas certain, selon les cliniciens experts, que le nivolumab comble un besoin chez les patients présentant un risque élevé de récurrence qui sont admissibles à une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine. Il est donc essentiel d'obtenir des données probantes directes plus solides à partir d'un essai clinique randomisé pour comparer l'efficacité et l'innocuité du nivolumab et de la chimiothérapie à base de cisplatine en contexte adjuvant. On s'attend à ce que le traitement adjuvant par le nivolumab soit utilisé de préférence à la chimiothérapie adjuvante dans certaines circonstances cliniques, comme une allergie à la gemcitabine ou une forte opposition des patients à la chimiothérapie. À l'instar des cliniciens experts consultés par l'ACMTS, les cliniciens membres du Comité consultatif sur les médicaments contre les cancers génito-urinaires de Santé Ontario qui ont fourni des commentaires dans le cadre de la présente demande notent que l'efficacité comparative entre le nivolumab et la chimiothérapie en contexte adjuvant est inconnue pour le moment, et qu'il est possible que la chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine convienne mieux aux patients qui y sont admissibles que le nivolumab. À l'heure actuelle, ni le nivolumab (dont les résultats à long terme sur la SG de l'essai CheckMate-274 sont attendus) ni la chimiothérapie en contexte adjuvant n'ont d'effet bénéfique démontré sur la SG, comparativement à la surveillance. L'essai CheckMate-274 n'est pas conçu pour détecter des différences quant aux effets du traitement entre les sous-groupes de patients qui sont admissibles au cisplatine et ceux qui y sont inadmissibles, et toute hypothèse concernant la mesure dans laquelle les résultats se rapportant au sous-groupe de patients admissibles au cisplatine pourraient avoir influé sur ceux observés dans la population globale de l'essai est spéculative.

Un examen des études évaluant la pertinence de la SSM en tant qu'indicateur de substitution a été effectué. À l'échelle du patient, il semble exister une corrélation moyenne ou forte entre la SSM et la SG, mais tant que celle-ci n'est pas examinée au moyen d'un essai clinique dans la population cible, on ne peut pas déterminer avec certitude dans quelle mesure l'allongement de la SSM observé avec le nivolumab dans l'essai CheckMate-274 s'accompagnerait d'un avantage sur le plan de la SG. Les cliniciens experts s'attendent à ce que la SG plutôt que la SSM oriente le choix du traitement dans un contexte adjuvant, si l'on compare le nivolumab à un traitement actif, par exemple la chimiothérapie.

Comparaisons indirectes

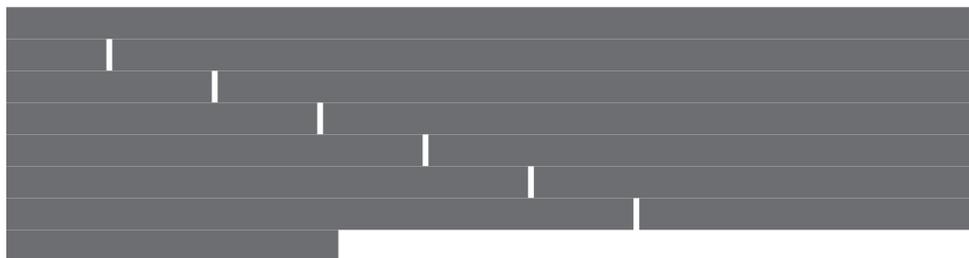
Des données indirectes provenant de deux métaanalyses en réseau (MR), l'une présentée par le promoteur et l'autre publiée, ont évalué l'efficacité comparative du nivolumab et de la chimiothérapie à base de cisplatine dans le traitement du CU. Ces données pallient une lacune de l'essai clinique pivot concernant le sous-groupe de patients admissibles à la chimiothérapie à base de cisplatine, mais l'ayant refusée.

Description des études

La CTI soumise par le promoteur a inclus  essais cliniques randomisés portant sur  patients. La liste des comparateurs retenus pour les besoins de l'analyse comprend 

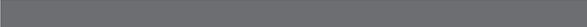
La MR publiée porte sur neuf études regroupant 2 444 patients : deux études (dont l'étude pivot faisant l'objet du présent examen) ont évalué un traitement d'immunothérapie choisi par le chercheur (nivolumab [n = 353] et atézolizumab [n = 406]), cinq études ont évalué la chimiothérapie à base de cisplatine (n = 468; schémas inclus : cisplatine; cisplatine et gemcitabine; cisplatine, vinblastine et méthotrexate; méthotrexate, vinblastine, doxorubicine/épirubicine et cisplatine; cisplatine, doxorubicine et cyclophosphamide) chez des patients atteints de CU de la vessie, et deux études ont évalué la chimiothérapie à base de cisplatine ou de sels de platine (gemcitabine en combinaison avec le cisplatine ou le carboplatine) chez des patients atteints de CUVS. Dans la MR, les auteurs ont utilisé des modèles à effets aléatoires et à effets fixes et une analyse bayésienne pour comparer directement et indirectement les traitements à la surveillance ou au placebo qui ont servi de groupe de comparaison commun. Des analyses par sous-groupes ont été effectuées pour estimer les rapports de cotes (RC) et les intervalles de crédibilité à 95 % (ICr) afin d'évaluer le taux de progression de la maladie séparément dans le cas du CU de la vessie et du CUVS.

Efficacité



Dans la MR publiée, chez les patients atteints d'un CU de la vessie, la chimiothérapie (RC de 0,50; ICr à 95 % de 0,19 à 1,06), l'atézolizumab (RC de 1,01; ICr à 95 % de 0,19 à 5,46) et le nivolumab (RC de 0,59; ICr à 95 % de 0,11 à 3,34) n'ont pas réduit le risque de progression de la maladie par rapport à la surveillance ou au placebo. Chez les patients atteints d'un CUVS, la chimiothérapie (RC de 0,36; ICr à 95 % de 0,13 à 0,92) a réduit de manière significative le risque de progression de la maladie, comparativement à la surveillance ou au placebo. En revanche, l'atézolizumab (RC de 1,39; ICr à 95 % de 0,28 à 7,25) et le nivolumab (RC de 1,21; ICr à 95 % de 0,29 à 4,95) n'ont pas été associés à un plus faible risque de progression de la maladie que la surveillance ou le placebo.

Innocuité



Évaluation critique

Les deux MR portent sur un nombre limité d'études hétérogènes. Dans la CTI soumise par le promoteur, l'hétérogénéité concerne la stadification des tumeurs des patients, la définition

des critères d'évaluation, les doses et les schémas thérapeutiques, ainsi que les durées médianes de suivi. De plus, [REDACTED]

[REDACTED] Dans la MR publiée, l'hétérogénéité a trait aux composantes du schéma de chimiothérapie et à la durée médiane de suivi. Quatre études, plus anciennes, évaluent des schémas de chimiothérapie au sein d'échantillons de petite taille, et le manque d'homogénéité dans la présentation des résultats de ces études rend leur interprétation difficile, pouvant donner lieu à des erreurs. Les deux CTI ne permettent pas de tirer de conclusions définitives sur l'efficacité comparative du nivolumab et de la chimiothérapie en contexte adjuvant en raison des préoccupations relevées quant à la méthodologie et de l'hétérogénéité observée entre les plans et les populations des études.

Conclusions

Un essai clinique randomisé de phase III, contre placebo, multinational, à double insu, toujours en cours, soumis par le promoteur, fournit des données probantes sur l'efficacité et l'innocuité du nivolumab par rapport à un placebo chez des patients atteints de CUIM qui présentent un risque élevé de récurrence après résection radicale de la tumeur (dont le siège primitif est la vessie ou les voies urinaires supérieures). Comparativement au placebo, le traitement adjuvant par le nivolumab (administré en perfusion IV à une dose de 240 mg toutes les 2 semaines jusqu'à récurrence de la maladie ou apparition d'effets toxiques inacceptables, pendant une durée totale de 1 an) entraîne un allongement statistiquement significatif de la SSM chez les patients (≥ 18 ans) atteints de CUIM après résection radicale de la tumeur. La différence absolue quant à la SSM médiane entre les groupes de traitement (environ 10 mois) est considérée comme cliniquement significative par les cliniciens experts chez les patients présentant un risque élevé de récurrence et qui sont inadmissibles à une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine. Les résultats concernant la SG n'étaient pas disponibles au moment de cet examen. Bien que certaines données probantes semblent faire état d'une corrélation entre la SSM et la SG à l'échelle du patient, celle-ci n'a pas été évaluée dans la population cible à l'échelle d'un essai clinique. Par conséquent, on ne peut pas établir avec certitude dans quelle mesure l'allongement de la SSM observé avec le nivolumab dans l'essai CheckMate-274 se traduirait par un avantage sur le plan de la SG. Les analyses de la QVLS ne sont que descriptives et leur portée est limitée par la quantité importante de données manquantes, qui empêche d'interpréter les changements survenant au fil du temps. Par ailleurs, l'essai CheckMate-274 ne compare pas l'administration, en contexte adjuvant, du nivolumab et de la chimiothérapie à base de cisplatine chez des patients présentant un risque élevé de récurrence et qui sont admissibles à la chimiothérapie à base de cisplatine. Les comparaisons indirectes du traitement par le nivolumab et de la chimiothérapie à base de cisplatine [REDACTED]

[REDACTED] Compte tenu du manque de données comparatives robustes entre le traitement par le nivolumab et la chimiothérapie en contexte adjuvant, les cliniciens experts ne sont pas certains que le nivolumab peut combler un besoin chez les patients qui présentent un risque élevé de récurrence et qui sont admissibles à la chimiothérapie adjuvante.

Le profil d'innocuité du nivolumab dans cette étude concorde avec le profil d'innocuité connu du médicament, et aucun problème d'innocuité additionnel n'est relevé avec le traitement adjuvant.

Données probantes économiques

Tableau 3 : Cout et rapport cout/efficacité

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout/utilité Modèle de Markov à trois états de santé (absence de maladie, récurrence de la maladie [régionale et à distance] et décès)
Population cible	Patients atteints d'un carcinome urothélial infiltrant le muscle (CUIM) présentant un risque élevé de récurrence après résection radicale
Traitement	Nivolumab
Schéma posologique	240 mg toutes les 2 semaines (perfusion IV de 30 minutes) ou 480 mg toutes les 4 semaines (perfusion IV de 60 minutes) tant qu'un bienfait clinique est observé ou jusqu'à ce que le traitement ne soit plus toléré, pendant une durée totale de traitement de 1 an
Prix indiqué	Nivolumab, en flacons à usage unique : <ul style="list-style-type: none"> • 1 955,56 \$, le flacon de 100 mg • 788,22 \$, le flacon de 40 mg
Cout du traitement	9 387 \$ par cycle de 28 jours et par patient
Comparateurs	Surveillance (aucun traitement actif) Chimiothérapie adjuvante
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	<ul style="list-style-type: none"> • Essai CheckMate-274 : données sur la survie sans maladie (SSM) de la première à la troisième année, nombre moyen de doses de nivolumab, taux d'effets indésirables, valeurs d'utilité associées aux états de santé • Essai EORTC 30994 (Sternberg et coll., 2015) : SSM de la quatrième à la cinquième année • Essai EORTC 30986 (De Santis et coll., 2012) et essai EORTC 30987 (Bellmunt et coll., 2012) : transitions entre la récurrence de la maladie et le décès • Comparaison naïve fournissant des données comparatives sur le traitement par le nivolumab et la chimiothérapie adjuvante
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> • Les effets bénéfiques à long terme du nivolumab sur la survie sont très incertains. Le promoteur présume que le traitement adjuvant par le nivolumab est administré pendant un maximum de 12 mois; or, l'extrapolation des données sur la SSM repose sur un maintien de l'effet du nivolumab jusqu'à la cinquième année après l'arrêt du traitement. D'après les cliniciens experts, il est difficile de déterminer si l'effet du nivolumab sur la SSM se maintiendrait aussi longtemps que prévu dans le modèle du promoteur. L'ACMTS est également préoccupée par l'utilisation de sources de données externes sur la SSM, ce qui augmente le nombre d'hypothèses à tester dans le modèle et l'incertitude qui y est associée. • Le modèle de Markov à trois états de santé du promoteur ne permet pas d'obtenir des renseignements sur le parcours de soins, les couts et les résultats des patients atteints de CUIM dans un contexte de traitement adjuvant. La combinaison des récurrences locorégionales et à distance ne tient pas compte des différences inhérentes aux traitements et des pronostics associés à ces groupes de patients. Le modèle du promoteur ne prend en compte que l'effet du traitement suivant. Selon les cliniciens experts, les patients atteints de CUIM peuvent recevoir jusqu'à trois traitements et le nombre de traitements influe sur la SG.

Aspect	Description
	<ul style="list-style-type: none"> • L'approche du promoteur visant à déterminer les probabilités de transition vers une récurrence de la maladie ou vers le décès à partir des données sur la SSM introduit des hypothèses de dépendance structurelle entre les deux probabilités et présume que l'allongement de la SSM s'accompagnerait d'un effet bénéfique sur la survie. Or, compte tenu du manque de données sur la SG provenant de l'essai CheckMate-274, cette hypothèse concernant l'effet du nivolumab dans cette population de patients reste à prouver. • L'efficacité relative du nivolumab par rapport à la surveillance ou à la chimiothérapie dans la population modélisée est incertaine. Le promoteur a utilisé les données sur la SSM obtenues dans la population en ITT de l'essai CheckMate-274 pour établir une comparaison entre le nivolumab et la surveillance. La population en ITT comprenait des patients qui avaient reçu une chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine ainsi que des patients n'en avaient pas reçu, ce qui ne reflète pas adéquatement la population de patients atteints de CUIIM au Canada que l'on soumettrait à une surveillance. Les données comparant le nivolumab et la chimiothérapie en contexte adjuvant ont été obtenues en regroupant celles sur la SSM des patients du groupe de traitement par le nivolumab et du groupe soumis à la surveillance de l'essai CheckMate-274 qui étaient admissibles à la chimiothérapie à base de cisplatine et n'avaient pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante, et en comparant ces données à celles provenant des patients du groupe de l'étude EORTC 30994 qui avaient reçu une chimiothérapie d'induction. Cette comparaison naïve est sujette à des biais car les caractéristiques non mesurées des patients peuvent fausser l'effet du nivolumab sur la SSM. • Les traitements subséquents à action générale ne correspondent pas à ceux qui sont actuellement offerts au Canada. Le promoteur a également surestimé la proportion des patients recevant une chimiothérapie subséquente à action générale et celle des patients recevant une chimiothérapie à base de cisplatine.
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> • L'ACMTS a apporté les révisions suivantes au scénario de référence : correction d'un cout des soins de fin de vie et utilisation des prix de la chimiothérapie accessibles au public; réduction des proportions de patients présentant une récurrence de la maladie nécessitant un traitement subséquent afin de s'aligner sur la pratique clinique, révision de la répartition des types de traitement à l'aide d'une approche différente de prévision de la SSM pour la comparaison entre le nivolumab et la surveillance, et révision des couts des soins de fin de vie. • Dans le scénario de référence de l'ACMTS, le RCED du nivolumab est de 112 826 \$ l'AVAQ, comparativement à la surveillance (couts différentiels de 78 222 \$; gain de 0,70 AVAQ). Une réduction du prix d'au moins 56 % est nécessaire pour que le nivolumab soit rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ. • La chimiothérapie adjuvante domine le nivolumab (plus cher [67 017 \$] et moins efficace [-1,09 AVAQ]). Même avec une réduction du prix du nivolumab de 100 %, la chimiothérapie adjuvante représente le traitement optimal à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ, le nivolumab étant associé à un gain inférieur d'AVAQ et à des couts supérieurs. • Le rapport cout/efficacité du nivolumab est particulièrement sensible à l'approche utilisée pour prévoir la SSM et à l'hypothèse concernant le moment de la guérison.

Impact budgétaire

L'ACMTS relève d'importantes limites dans l'analyse du promoteur. Les couts de certains traitements se fondent sur des prix obsolètes. De plus, le nombre de patients admissibles et la part de marché du nivolumab sont sous-estimés. Dans sa réanalyse, l'ACMTS a mis à jour le nombre de cas de cancer de la vessie, la proportion de patients atteints d'un cancer de la vessie associé à un risque élevé, la proportion de patients atteints de CUVS admissibles à un traitement adjuvant et la part de marché du nivolumab. Selon la réanalyse de l'ACMTS, l'impact budgétaire triennal attendu de l'introduction du nivolumab pour les régimes d'assurance médicaments est de 180 672 898 \$ (première année : 51 773 325 \$; deuxième

année : 60 173 636 \$; troisième année : 68 725 937 \$). En raison des limites du modèle, l'ACMTS n'a pas pu déterminer avec certitude l'impact budgétaire du traitement du CUIM chez les sous-groupes de patients admissibles et inadmissibles à la chimiothérapie adjuvante.

Comité d'experts en examen du PPEA

Membres du Comité

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

Date de la réunion : Le 9 août 2022

Absences : Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts : Aucun.