

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Nivolumab en combinaison avec ipilimumab (Opdivo-Yervoy)

Indication : Dans le traitement du mésothéliome pleural malin non résécable chez l'adulte n'ayant jamais reçu de traitement à action générale contre ce type de cancer.

Promoteur : Bristol Myers Squibb Canada

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions

ISSN : 2563-6596

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

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

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

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

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

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

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

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

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

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Opdivo en combinaison avec Yervoy (nivolumab combiné à l'ipilimumab) dans le traitement du mésothéliome pleural malin (MPM) sous réserve de certaines conditions.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Opdivo-Yervoy devrait seulement être remboursé s'il est prescrit par des cliniciens ayant de l'expérience en immunooncologie et dans le traitement du MPM et si son coût est réduit.

Quels sont les patients admissibles?

Opdivo-Yervoy devrait seulement être remboursé dans le traitement des patients qui n'ont pas reçu de traitement à action générale contre le MPM et qui ont un bon indice fonctionnel au début du traitement.

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

- Les données probantes d'un essai clinique montrent qu'Opdivo-Yervoy améliore la survie globale des adultes atteints d'un MPM inopérable ayant un bon indice fonctionnel et n'ayant jamais été traités contre le MPM.
- D'après les prix courants des régimes publics, Opdivo-Yervoy 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 aux autres options actuellement remboursées. Les données économiques probantes laissent croire qu'une réduction des prix d'Opdivo et de Yervoy d'au moins 72 % est nécessaire pour que cette combinaison soit rentable à un seuil de 50 000 \$ l'AVAQ.
- D'après les prix courants des régimes publics, l'impact budgétaire sur trois ans d'Opdivo-Yervoy est de 72 millions de dollars.

Autres renseignements

Qu'est-ce que le mésothéliome pleural malin?

Le MPM est un cancer rare du mésothélium pleural, une membrane cellulaire qui recouvre les poumons. L'exposition à l'amiante, souvent de nombreuses années avant le diagnostic, en est une cause fréquente. Au Canada, on a dénombré 445 cas de mésothéliome en 2016, principalement chez des hommes. Le MPM est un cancer agressif. En effet, le pronostic des patients ayant un diagnostic de MPM est mauvais, et la survie médiane (lorsque la moitié des personnes atteintes de ce cancer sont toujours en vie) est d'environ un an.

Besoins non comblés des patients atteints de mésothéliome pleural malin

Les patients ont souvent une maladie avancée au moment où les symptômes apparaissent et ne sont alors pas admissibles à la chirurgie. Malgré la chimiothérapie, le taux de survie est faible. Il est donc nécessaire de trouver de nouvelles options de traitement qui permettent aux patients de vivre plus longtemps tout en ayant une bonne qualité de vie.

Combien coûte Opdivo-Yervoy?

Le traitement par Opdivo-Yervoy devrait coûter environ 16 337 \$ 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 combinaison avec l'ipilimumab, dans le traitement du mésothéliome pleural malin non résecable chez l'adulte sous réserve des conditions énoncées dans le tableau 1.

Justification

Selon un essai contrôlé randomisé (ECR) ouvert de phase III (CheckMate 743, N = 605), le nivolumab en combinaison avec l'ipilimumab améliore la survie globale (SG; médiane = 18,07 mois) comparativement à la chimiothérapie de référence (pemetrexed combiné au cisplatine ou au carboplatine, médiane = 14,09 mois). Le rapport des risques instantanés (RRI) pour la SG est de 0,74 (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,61 à 0,89; P = 0,002) à l'avantage du nivolumab combiné à l'ipilimumab. Les patients admis à l'ECR sont des adultes atteints d'un MPM inopérable ayant un bon indice fonctionnel et n'ayant jamais été traités contre ce type de cancer. Dans leurs commentaires émis à l'ACMTS, les patients expriment le désir d'avoir des traitements qui prolongent la survie.

Si l'on se fie au prix soumis par le promoteur pour le nivolumab et l'ipilimumab, et aux prix courants des régimes publics pour tous les autres médicaments, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du nivolumab en combinaison avec l'ipilimumab est de 300 921 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) comparativement au pemetrexed en combinaison avec la chimiothérapie à base de sel de platine. À ce RCED, le nivolumab en combinaison avec l'ipilimumab n'est pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ dans le traitement des patients adultes atteints d'un MPM inopérable n'ayant jamais reçu de traitement à action générale contre ce type de cancer. Une réduction du prix d'au moins 72 % est nécessaire afin que le traitement combiné à l'étude soit considéré comme rentable à ce seuil.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification
Amorce du traitement	
1. Les patients ne doivent pas avoir reçu de traitement à action générale antérieur contre le MPM.	L'étude CheckMate 743 excluait les patients ayant déjà reçu un traitement contre le MPM.
2. Les patients doivent avoir un bon indice fonctionnel.	L'étude CheckMate 743 excluait les patients qui avaient un indice fonctionnel ECOG de plus de 1 au départ. Dans leurs observations au CEEP, les cliniciens experts notent que les patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 2 ou plus pourraient recevoir le nivolumab combiné à l'ipilimumab puisque leur indice fonctionnel pourrait être associé à des symptômes tumoraux susceptibles d'être atténués par le traitement.

Condition de remboursement	Justification
Arrêt	
1. Il faut cesser de rembourser le traitement en cas de progression de la maladie d'après les critères RECIST modifiés spécifiques à l'utilisation des immunothérapies ou en présence d'effets toxiques associés à l'immunothérapie non maîtrisables ou graves.	Il s'agit là des critères utilisés pour l'arrêt du traitement dans l'étude CheckMate 743.
2. La durée maximale du remboursement est de deux ans.	Cette condition reflète les critères utilisés dans l'étude CheckMate 743 et les monographies.
Prescription	
1. La prescription du nivolumab combiné à l'ipilimumab doit être réservée aux cliniciens et aux centres ayant une expertise en immunoncologie et dans le traitement du MPM.	Cette condition a pour but de veiller à ce que le traitement par le nivolumab et l'ipilimumab soit prescrit aux bons patients et d'optimiser la prise en charge des effets toxiques.
Prix	
1. Une baisse de prix.	Le nivolumab en combinaison avec l'ipilimumab est plus coûteux que le pemetrexed combiné à la chimiothérapie à base de sel de platine. Le RCED du nivolumab combiné à l'ipilimumab est de 300 921 \$ l'AVAQ. Une réduction des prix du nivolumab et de l'ipilimumab d'au moins 72 % est nécessaire pour que cette combinaison soit considérée comme rentable à un seuil de 50 000 \$ l'AVAQ.

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; RECIST = évaluation de la réponse au traitement des tumeurs solides

Guide de mise en œuvre

1. Un traitement antérieur contre le MPM, qui mène à l'exclusion de l'étude CheckMate 743, est défini dans le protocole de l'étude comme une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante, une pleuropneumectomie radicale (avec ou sans radiothérapie avec modulation d'intensité), une radiothérapie non palliative, un traitement par un anticorps ou un médicament ciblant spécifiquement la costimulation des lymphocytes T ou les voies de signalisation des points de contrôle (p. ex. anticorps anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CTLA-4) et la chimiothérapie peropératoire ou intracavitaire.
2. Il existe un besoin limité dans le temps de faire passer les patients qui ont entamé un traitement à action générale en première intention et qui n'ont pas présenté de progression de la maladie à la combinaison du nivolumab et de l'ipilimumab. Cependant, il n'y a actuellement pas suffisamment de données probantes qui appuient l'utilisation de ce traitement chez les patients ayant déjà reçu un traitement à action générale contre le MPM.
3. L'étude CheckMate 743 ne propose pas de consignes particulières concernant le retraitement par le nivolumab combiné à l'ipilimumab. Le CEEP partage l'avis des cliniciens experts selon lequel le retraitement serait raisonnable si la chimiothérapie a été arrêtée pour des raisons autres que la progression de la maladie (p. ex. effets toxiques ou fin des deux années de traitement recommandées). Le retraitement par le nivolumab combiné à l'ipilimumab pendant un an devrait être offert aux patients dont la

maladie progresse après la fin des deux années de traitement et une période de pause de traitement raisonnable. Le retraitement devrait contenir à la fois le nivolumab et l'ipilimumab et non pas seulement le nivolumab. Le CEEP note que le retraitement après une bonne réponse et une pause de traitement raisonnable est conforme aux principes de traitements oncologiques.

4. Le CEEP convient avec les cliniciens experts que la poursuite du traitement par le nivolumab seul serait appropriée d'un point de vue clinique chez les patients intolérants à la combinaison du nivolumab et de l'ipilimumab, en l'absence de progression de la maladie, si le clinicien traitant détermine que le patient en tirerait un bénéfice clinique. Cette approche était autorisée dans l'essai CheckMate 743 et serait conforme aux pratiques thérapeutiques actuelles. Il faut arrêter la monothérapie par l'agent restant si le patient présente des effets indésirables graves ou une progression de la maladie, ou après deux années de traitement.
5. Pour la composante du nivolumab, les autorités de la santé devront choisir entre l'administration du nivolumab à une posologie fondée sur le poids de 3 mg/kg toutes les deux semaines ou à une posologie fixe de 360 mg toutes les trois semaines, conformément au régime posologique approuvé pour ce médicament. L'étude CheckMate 743 évaluait le nivolumab administré selon une posologie fondée sur le poids de 3 mg/kg toutes les deux semaines (sans plafond). La posologie fixe de 360 mg toutes les trois semaines n'a pas été étudiée chez les patients atteints de MPM. Aucune donnée probante directe ne donne à penser que la posologie fixe est supérieure à la posologie liée au poids. Cependant, pour de nombreux patients, la posologie fixe entraîne une augmentation de la dose et des coûts. Pour la posologie fondée sur le poids, il serait raisonnable pour les provinces, selon la posologie approuvée dans d'autres contextes et selon certains critères financiers, d'offrir le nivolumab jusqu'à un certain plafond (p. ex. maximum de 360 mg toutes les trois semaines). L'utilisation d'une posologie fondée sur le poids avec un plafond diverge des données probantes actuelles, mais les cliniciens experts jugent qu'elle pourrait être considérée comme raisonnable selon les expériences avec d'autres types de tumeurs.

Points de discussion

- Dans leurs commentaires à l'ACMTS, les groupes de patients et les cliniciens soulignent que le MPM est un cancer rare et agressif ayant un mauvais pronostic et peu d'options de traitements. Le CEEP conclut que le nivolumab combiné à l'ipilimumab pourrait répondre aux besoins non comblés des patients d'avoir un traitement durable qui soulage les symptômes, engendre des effets secondaires maîtrisables et prolonge la survie, même si les effets sur la qualité de vie et le report de la progression de la maladie sont incertains.
- Dans l'étude CheckMate 743, l'analyse finale de la SG était prédéterminée au moment du 473^e décès. L'étude a été arrêtée plus tôt, car la supériorité du nivolumab combiné à l'ipilimumab par rapport à la chimiothérapie pour ce qui est de la SG avait été établie; 419 décès étaient survenus au moment du verrouillage de la base de données lors de l'analyse intermédiaire. Le bénéfice de SG à long terme du nivolumab combiné à l'ipilimumab est incertain en raison de cet arrêt précoce. De plus, la méthodologie de l'étude permettait aux patients de recevoir un traitement contre le cancer subséquent après la progression de la maladie, et réservait l'inscription aux patients ayant un indice

fonctionnel ECOG (pour *Eastern Cooperative Oncology Group*) de 0 ou 1 seulement, ce qui signifie que le bénéfice de SG observé dans l'essai avec le nivolumab combiné à l'ipilimumab pourrait être surestimé. Ainsi, les hypothèses émises par le promoteur dans l'analyse économique concernant le bénéfice de SG à long terme du traitement combiné comparativement à la chimiothérapie ne peuvent pas être validées en se fondant sur les données cliniques actuelles.

- Les résultats de l'analyse secondaire de la survie sans progression (SSP) sont difficiles à interpréter puisque l'hypothèse de risques proportionnels pour l'analyse de Cox ne s'est pas concrétisée. De plus, les critères d'évaluation secondaires, dont la SSP, le taux de réponse objective (TRO) et le taux de maîtrise de la maladie (TMM), ne faisaient pas partie de la hiérarchisation des tests statistiques et ne font ainsi pas l'objet d'un ajustement pour tenir compte des comparaisons multiples. Par conséquent, le CEEP ne peut pas tirer de conclusions concrètes concernant les effets du nivolumab combiné à l'ipilimumab par rapport à ceux de la chimiothérapie pour ces critères.
- Dans l'étude CheckMate 743, le nivolumab et l'ipilimumab ont été administrés selon une posologie fondée sur le poids. Dans l'évaluation économique, les analyses de scénario fondées sur une posologie fixe de nivolumab (360 mg toutes les trois semaines) font augmenter le RCED à 314 901 \$ l'AVAQ comparativement au pemetrexed combiné au cisplatine ou au carboplatine.

Contexte

Le nivolumab combiné à l'ipilimumab est indiqué par Santé Canada dans le traitement des patients adultes atteints d'un MPM inopérable n'ayant pas reçu de traitement à action générale antérieur contre ce type de cancer. Le nivolumab est un inhibiteur de PD-1, alors que l'ipilimumab est un inhibiteur de CTLA-4; tous deux sont des agents immunothérapeutiques qui ciblent la voie de signalisation des points de contrôle immunitaires et sont administrés par perfusion intraveineuse. La posologie approuvée par Santé Canada pour le nivolumab est de 3 mg/kg toutes les deux semaines ou de 360 mg toutes les trois semaines; et la posologie recommandée de l'ipilimumab est de 1 mg/kg toutes les six semaines. Le traitement est poursuivi à la même posologie jusqu'à la progression de la maladie ou à la survenue d'effets toxiques inacceptables, durant un maximum de deux ans. Le traitement peut aussi être poursuivi chez les patients cliniquement stables présentant des signes initiaux de progression de la maladie jusqu'à la progression de la maladie ou à l'atteinte du maximum de deux ans de traitement, selon la première de ces éventualités.

Sources d'information utilisées par le Comité

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

- un examen d'un ECR de phase III mené auprès de patients adultes atteints d'un MPM inopérable;
- les commentaires de patients recueillis par deux groupes de patients : Cancer pulmonaire Canada et la Fondation canadienne du mésothéliome;

- les commentaires de trois cliniciens spécialistes ayant une expertise dans le diagnostic et le traitement du MPM;
- les observations de deux groupes de cliniciens : Cancer pulmonaire Canada et le Comité consultatif pour les médicaments contre le cancer du poumon d'Action Cancer Ontario;
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

Observations des patients

Deux groupes de patients, Cancer pulmonaire Canada et la Fondation canadienne du mésothéliome, ont collaboré pour fournir un exposé collectif d'observations des patients dans le cadre de cette demande. Les groupes ont recueilli les points de vue des patients au moyen de sondages, d'entretiens et d'une analyse de l'environnement. Voici le résumé des principales observations recueillies :

- Plus de la moitié des répondants confient que leur expérience du mésothéliome nuit à leur situation financière, et presque tous indiquent que cette expérience est stressante. Tous les patients font savoir que leur mésothéliome mine leur qualité de vie, notamment leur capacité fonctionnelle, leur niveau d'activité et leur autonomie.
- Dans leurs commentaires, les patients indiquent que des traitements qui leur permettraient de vivre plus longtemps tout en ayant une bonne qualité de vie sont nécessaires puisque nombre d'entre eux n'ont pas le temps d'attendre en raison de l'évolution rapide de la maladie et de son stade avancé lors du diagnostic.
- Comme il y a peu d'options de traitements disponibles pour ce groupe de patients, il existe un besoin non comblé d'avoir des traitements durables qui soulagent les symptômes, retardent la progression de la maladie, procurent une bonne qualité de vie, prolongent la survie et engendrent des effets secondaires maîtrisables.

Essais cliniques

La revue systématique de l'ACMTS comprend un essai de phase III international, multicentrique et mené en mode ouvert qui compare le nivolumab combiné à l'ipilimumab à la chimiothérapie de référence chez des patients adultes atteints d'un MPM inopérable (CheckMate 743). Les patients inscrits devaient avoir un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1, et ne devaient pas avoir reçu de traitement antérieur contre le MPM (c.-à-d. chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante, pleuropneumectomie radicale, radiothérapie non palliative). Les patients admissibles ont été répartis aléatoirement selon un ratio de 1:1 dans deux groupes de traitement, l'un recevant le nivolumab (3 mg/kg par voie IV toutes les deux semaines) combiné à l'ipilimumab (1 mg/kg par voie IV toutes les six semaines) et l'autre recevant la chimiothérapie de référence. Le traitement de référence est la combinaison du pemetrexed (500 mg/m² par voie IV) et du cisplatine (75 mg/m² par voie IV) ou du carboplatine (aire sous la courbe 5 par voie IV) toutes les trois semaines. Le traitement était poursuivi jusqu'à la progression de la maladie, l'atteinte d'effets toxiques inacceptables, ou l'atteinte de la durée maximale du traitement, soit de deux ans pour le nivolumab combiné à l'ipilimumab et de six cycles pour la chimiothérapie. Le traitement par le nivolumab combiné à l'ipilimumab pouvait être poursuivi au-delà de la progression de la maladie confirmée initiale si le chercheur jugeait que le patient répondait à certains critères démontrant un bénéfice clinique et une tolérance.

Au total, 605 patients ont été admis à l'étude, soit 303 patients répartis aléatoirement dans le groupe recevant le nivolumab combiné à l'ipilimumab et 302 dans le groupe recevant la chimiothérapie. La répartition aléatoire a été stratifiée par histologie (épithélioïde ou non épithélioïde) et par sexe. La réponse à la tumeur a été évaluée par les chercheurs et un

examen central indépendant en insu (ECII) au moyen d'une version adaptée des critères d'évaluation de la réponse au traitement des tumeurs solides modifiés (m-RECIST) pour le mésothéliome pleural ou de la version 1.1 des critères RECIST.

Parmi ceux qui ont reçu un traitement (300 patients ont reçu le nivolumab combiné à l'ipilimumab et 284 patients ont reçu la chimiothérapie), 98,3 % des patients du groupe du traitement à l'étude et tous les patients du groupe de la chimiothérapie avaient abandonné le traitement à la date de verrouillage de la base de données (3 avril 2020). Seulement cinq patients poursuivaient alors le traitement, tous dans le groupe recevant le nivolumab combiné à l'ipilimumab. Les principales raisons de l'arrêt du traitement dans le groupe recevant le traitement à l'étude sont la progression de la maladie (60,7 %) et les effets toxiques des médicaments (19,7 %). La majorité des patients du groupe recevant la chimiothérapie (62,0 %) ont arrêté le traitement, car ils avaient atteint la durée maximale de traitement ou avaient présenté une progression de la maladie (15,5 %). Il convient de noter que la durée médiane de traitement était de 5,55 mois dans le groupe du nivolumab combiné à l'ipilimumab et de 3,48 mois dans le groupe de la chimiothérapie. Au moment du verrouillage de la base de données, 459 patients (75,9 %) ne faisaient plus partie de l'étude (n = 218 patients recevant le nivolumab combiné à l'ipilimumab, n = 241 patients recevant la chimiothérapie), la plupart en raison du décès.

L'étude comporte d'importantes limites soit l'abandon précoce d'après les données de l'analyse intermédiaire, l'admission réservée aux patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1, et l'inclusion de patients ayant reçu un traitement subséquent dans l'analyse de la SG. Ces éléments ont probablement mené à une surestimation des effets du traitement par le nivolumab combiné à l'ipilimumab; cependant, d'après les courbes de Kaplan-Meier et le critère d'évaluation principal, soit la SG, les résultats et la conclusion qui montrent une amélioration de la survie avec le nivolumab combiné à l'ipilimumab semblent appuyer un bénéfice clinique global. De plus, la méthodologie en mode ouvert de l'étude comporte un risque de biais de déclaration, d'exécution, de détection et de sélection puisque les patients et les chercheurs connaissent le traitement attribué. Dans l'étude CheckMate 743, le risque de biais associé à la méthodologie pose problème pour certains critères évalués dans l'essai, comme la qualité de vie liée à la santé (QVLS).

Critères d'évaluation

L'ACMTS établit les critères d'évaluation à priori dans le protocole de sa revue systématique. Le Comité a examiné ceux que voici : la SG, la SSP, le TRO, le TMM et la QVLS pour ce qui est de l'efficacité, et les événements indésirables (EI) totaux, les événements indésirables graves (EIG) et les retraits en raison d'un événement indésirable (RREI) pour ce qui est de l'innocuité.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité de cette étude est la SG, mesurée après un suivi minimal de 22,1 mois. Les critères d'évaluation secondaires sont la SSP, le TRO et le TMM mesurés par un ECII, mais ces critères n'ont pas été testés officiellement d'un point de vue statistique. La QVLS, un critère d'évaluation exploratoire, est mesurée au moyen du questionnaire EuroQol à 5 dimensions et 3 niveaux (EQ-5D-3L) et du score des symptômes du cancer du poumon adapté pour le mésothéliome (LCSS-Meso, pour *Lung Cancer Symptom Score with the mesothelioma adaptation*).

Effacité

L'analyse finale des données sur la SG était prévue après la survenue de 473 décès. Les résultats en matière d'efficacité reposent sur une analyse intermédiaire prédéterminée (environ 85 % des événements totaux ou 403 décès, avec un suivi minimal de 22,1 mois). À la date de fin de la collecte des données sur la survie (suivi médian de 29,7 mois), on déclarait 419 décès, soit 200 (66,0 %) dans le groupe recevant le nivolumab combiné à l'ipilimumab et 219 (72,5 %) dans le groupe recevant la chimiothérapie. La SG médiane était respectivement de 18,07 mois (IC à 95 % de 16,82 à 21,45) et de 14,09 mois (IC à 95 % de 12,45 à 16,23). L'analyse de la SG intermédiaire montre une différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement, à l'avantage du nivolumab combiné à l'ipilimumab (RRI = 0,74; IC à 95 % de 0,61 à 0,89; P = 0,002). De l'avis des patients et des cliniciens experts consultés pour cet examen de l'ACMTS, la survie globale est le critère d'évaluation le plus pertinent d'un point de vue clinique.

Les analyses de sensibilité montrent des résultats semblables à ceux de l'analyse primaire. Les analyses par sous-groupes pour le critère d'évaluation principal, soit la SG, concordent généralement avec les résultats chez la population en intention de traiter, la plupart des RRI étant à l'avantage du traitement par le nivolumab combiné à l'ipilimumab. Cependant, les résultats doivent être considérés comme exploratoires puisque ces analyses par sous-groupes ne tiennent pas compte de la multiplicité. Les critères d'évaluation secondaires, comme la SSP, le TRO et le TMM, ne montrent pas que le nivolumab combiné à l'ipilimumab est supérieur à la chimiothérapie; ils sont déclarés de manière descriptive sans tests statistiques en bonne et due forme. Puisque l'étude CheckMate 743 n'est pas conçue pour tester des critères multiples et n'a pas de cadre d'analyse statistique pour les critères d'évaluation secondaires, aucune conclusion définitive ne peut être tirée à partir des évaluations de la SSP, du TRO et du TMM.

Les mesures de la QVLS, aspect qui revêt une importance particulière pour les patients, montrent une amélioration numérique chez les patients du groupe recevant le nivolumab combiné à l'ipilimumab, et ne présentent aucun changement manifeste ni déclin dans le groupe recevant la chimiothérapie. Aucune différence minimale importante validée et publiée n'a été établie pour le questionnaire LCSS-Meso chez les patients atteints d'un MPM. Par conséquent, on ne sait pas avec certitude si le seuil utilisé dans l'essai (c.-à-d. la différence minimale importante de 10 points) reflète bel et bien un changement cliniquement important dans les résultats pour les patients atteints d'un MPM. Le taux d'aggravation des symptômes associés à la maladie à la semaine 12 est numériquement supérieur dans le groupe du nivolumab combiné à l'ipilimumab comparativement au groupe de la chimiothérapie. Comme les résultats en matière de QVLS sont exploratoires, l'impact réel des traitements à l'étude sur la QVLS est inconnu, et aucune conclusion définitive ne peut être tirée de ces résultats.

Effets néfastes (innocuité)

Dans l'ensemble, les EI rapportés dans l'essai CheckMate 743 concordent avec le profil d'EI connu de chaque médicament étudié. Une proportion semblable de patients dans chaque groupe de traitement a subi un EI. Une proportion plus élevée de patients traités par le nivolumab combiné à l'ipilimumab ont présenté des EI de grade 3 ou 4 toutes causes confondues (53,0 % contre 42,6 %) et des EIG toutes causes confondues (54,7 % contre 25,4 %). La progression du néoplasme malin, l'épanchement pleural, la colite, la pneumonite, les réactions liées à la perfusion, la pyrexie et la pneumonie représentent la majorité des différences dans les EIG déclarés. La fréquence de l'hypersensibilité ou de la réaction à

la perfusion dans le groupe du nivolumab combiné à l'ipilimumab (12,0 % contre 2,5 % dans le groupe de la chimiothérapie) était plus élevée que celle rapportée pour les autres cancers; cependant, la plupart des réactions étaient de grade 1 ou 2 et se sont résorbées en une journée. La durée du traitement était différente entre les groupes; par conséquent, les taux d'incidence rapportés dans l'étude sont ajustés en fonction des différentes durées d'exposition. L'incidence ajustée en fonction de l'exposition par 100 personnes-années des EI, des EI de grade et 4 et des EIG, toutes causes confondues, était constamment plus élevée dans le groupe recevant la chimiothérapie.

Une plus grande proportion de patients ayant reçu la combinaison d'immunothérapies a abandonné le traitement à l'étude en raison d'un EI toutes causes confondues (29,3 % contre 20,4 % dans le groupe recevant la chimiothérapie). Chez les patients traités par le nivolumab combiné à l'ipilimumab, les RREI les plus courants sont attribuables à la colite, à la diarrhée, à la réaction liée à la perfusion et à la pneumonite. Chez les patients traités par la chimiothérapie, on parle plutôt de l'anémie, de l'asthénie, de la nausée, de la fatigue, de la neutropénie et de la thrombopénie.

La plupart des décès survenus durant l'étude ont été causés par la progression de la maladie. Les effets toxiques des médicaments à l'étude ont mené à trois décès (1,0 %) dans le groupe recevant l'immunothérapie et à un décès (0,4 %) dans le groupe recevant la chimiothérapie.

Données probantes indirectes

Le promoteur a fourni une comparaison de traitements indirecte (CTI) évaluant l'efficacité du nivolumab combiné à l'ipilimumab par rapport à celle du pemetrexed combiné au cisplatine ou au carboplatine, du raltitrexed combiné au cisplatine, du bévacizumab combiné au pemetrexed et au cisplatine, de la gemcitabine combinée au cisplatine, et du cisplatine en monothérapie. Cependant, le comparateur le plus pertinent est le pemetrexed combiné au cisplatine ou au carboplatine. La CTI fournit peu de données probantes additionnelles pour orienter l'évaluation des bénéfices cliniques associés au nivolumab combiné à l'ipilimumab. Les résultats concordent avec ceux de l'étude CheckMate 743, et indiquent une meilleure SG avec le nivolumab combiné à l'ipilimumab comparativement au pemetrexed combiné au cisplatine ou au carboplatine; le traitement à l'étude est également supérieur au cisplatine en monothérapie. Cependant, aucun traitement ne s'avère supérieur sur le plan de la SG dans les comparaisons entre le nivolumab combiné à l'ipilimumab et le bévacizumab combiné au pemetrexed et au cisplatine, la gemcitabine combinée au cisplatine, ou le raltitrexed combiné au cisplatine. De manière similaire, aucun régime ne s'avère manifestement supérieur aux autres sur le plan de la SSP et du TRO. Bien que certains régimes thérapeutiques semblent supérieurs d'après les intervalles de crédibilité à 95 % (ICr), aucune conclusion définitive ne peut être tirée en raison des limites inhérentes, comme l'invalidation de l'hypothèse de risques proportionnels pour la SSP et le haut degré d'hétérogénéité entre les essais pour ce qui est de l'analyse du TRO. La CTI du promoteur comprend des analyses de l'efficacité seulement (c.-à-d. SG, SSP, TRO) comparant le traitement à l'étude à d'autres traitements; par conséquent, cette CTI ne peut pas être utilisée pour orienter les conclusions concernant l'innocuité ou la QVLS relatives entre les régimes thérapeutiques. Les principales limites des comparaisons de l'efficacité concernent les différentes caractéristiques de départ et cliniques des essais, l'utilisation de traitements subséquents pouvant fausser les résultats à l'avantage des groupes comparateurs, et la durée des essais.

Cout et rapport cout/efficacité

Au prix soumis par le promoteur pour le nivolumab (782,22 \$ le flacon de 40 mg et 1 955,56 \$ le flacon de 100 mg) et l'ipilimumab (5 800,00 \$ le flacon de 50 mg), le cout d'acquisition de médicaments moyen par cycle de 21 jours est de 12 253 \$ par patient, en supposant que le patient pèse 70 kg et qu'il y aura gaspillage de médicaments. Le cout annuel moyen du traitement par le nivolumab combiné à l'ipilimumab serait de 107 413 \$ par patient.

Le promoteur a soumis une analyse cout/utilité comparant le nivolumab combiné à l'ipilimumab au pemetrexed combiné au cisplatine ou au carboplatine, et au raltitrexed combiné au cisplatine ou carboplatine, dans le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un MPM inopérable. Le modèle à survie partitionnée du promoteur comprend trois états de santé : SSP, progression de la maladie et décès. Le temps passé dans chaque état se fonde sur la modélisation directe des courbes de SG et de SSP, extrapolées sur l'horizon temporel de l'analyse au moyen d'une analyse paramétrique de survie. L'essai CheckMate 743 a été utilisé pour orienter l'efficacité thérapeutique du nivolumab combiné à l'ipilimumab et du pemetrexed combiné au cisplatine ou au carboplatine. Les résultats de la CTI soumise par le promoteur ont servi à la comparaison avec le raltitrexed combiné au cisplatine ou au carboplatine.

L'ACMTS a relevé des limites importantes dans l'analyse économique du promoteur :

- On ne connaît pas avec certitude l'ampleur du bénéfice de SG observé avec le nivolumab et l'ipilimumab, et il existe peu de données probantes sur l'efficacité comparative à long terme du nivolumab combiné à l'ipilimumab et du pemetrexed combiné à une chimiothérapie à base de sel de platine.
- La pertinence du raltitrexed combiné à une chimiothérapie à base de platine à titre de comparateur est discutable étant donné qu'il n'est pas utilisé dans la pratique clinique canadienne. De plus, on ne connaît pas avec certitude son efficacité comparative par rapport au nivolumab combiné à l'ipilimumab en raison des différentes populations de patients et conditions des essais relevées dans la méta-analyse en réseau du promoteur.
- Le promoteur suppose qu'il y aurait partage de flacons pour le nivolumab et l'ipilimumab (aucun gaspillage de médicament) dans son scénario de référence. Or, cela n'est pas conforme aux monographies, selon lesquelles les flacons sont à usage unique.
- Les prix du pemetrexed, du carboplatine et du cisplatine utilisés par le promoteur ne correspondent pas aux estimations obtenues de sources publiques (comme la base de données IQVIA Delta PA), ce qui mène à une sous-estimation des couts d'acquisition des médicaments pour les comparateurs.

L'ACMTS a effectué une nouvelle analyse qui comprend l'exclusion du raltitrexed à titre de comparateur, le non-partage des flacons pour toutes les options de traitement et la mise à jour des couts des traitements. Dans le scénario de référence de l'ACMTS, le nivolumab combiné à l'ipilimumab, comparativement au pemetrexed combiné à la chimiothérapie à base de platine, est associé à un RCED de 300 921 \$ l'AVAQ gagnée (couts différentiels de 126 305 \$, gain de 0,42 AVAQ). D'après le seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ, la probabilité que le nivolumab combiné à l'ipilimumab soit considéré comme rentable est de 0 %, et une réduction de 72 % de son prix est nécessaire pour que cette combinaison soit considérée comme rentable. En raison de l'incertitude entourant l'efficacité thérapeutique à long terme comparative, les résultats de l'analyse de l'ACMTS doivent être interprétés avec prudence.

Impact budgétaire

Le promoteur estime que l'impact budgétaire différentiel du remboursement du nivolumab combiné à l'ipilimumab serait de 63 982 324 \$ sur trois ans. L'ACMTS relève des limites dans l'analyse d'impact budgétaire soumise et effectue une nouvelle analyse, selon laquelle cet impact serait plutôt de 72 959 111 \$ sur trois ans.

Membres du Comité d'experts en examen du PPEA

Les D^{rs} Maureen Trudeau (présidente), Catherine Moltzan (vice-présidente), Jennifer Bell, Kelvin Chan, Matthew Cheung, Winson Cheung, Michael Crump, Avram Denburg, Leela John, Christine Kennedy, Christian Kollmannsberger, Christopher Longo, Marianne Taylor et W. Dominika Wranik, MM. Daryl Bell et Cameron Lane, et M^{me} Valerie McDonald.

Date de la réunion : Le 15 avril 2021

Absences : Aucune.

Conflits d'intérêts : Aucun.