

OPDIVO^{MC} – Cancer du poumon non à petites cellules

Août 2016

Marque de commerce : Opdivo

Dénomination commune : Nivolumab

Fabricant : B.M.S.

Forme : Solution pour perfusion intraveineuse

Teneurs : 10 mg/ml (4 ml et 10 ml)

Avis de refus d'inscription à la Liste Établissements

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Opdivo^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) au stade localement avancé ou métastatique.

À l'intention du public

Opdivo^{MC} est utilisé pour traiter le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) avancé ou métastatique. Il s'agit d'un type de cancer fréquent, grave et qui progresse rapidement. Sans traitement, les patients atteints de cette maladie vivent rarement plus de cinq ans. Malheureusement, à ce stade de la maladie, il n'existe aucun traitement pour guérir ce type de cancer. Opdivo^{MC}, comme les autres traitements offerts, vise à ralentir la progression de la maladie ou à améliorer le confort des patients.

Opdivo^{MC} est donné aux patients dont le cancer a progressé malgré l'administration d'une chimiothérapie. Actuellement, à ce stade de la maladie, les patients reçoivent principalement le docetaxel (Taxotere^{MC}) ou bien l'erlotinib (Tarceva^{MC}), quel que soit le type de cellules qui composent leur tumeur (épidermoïde ou non épidermoïde). Alimta^{MC} peut également être utilisé, mais seulement en présence d'une tumeur non épidermoïde.

Deux études de bonne qualité ont servi à évaluer l'efficacité et l'innocuité d'Opdivo^{MC}. Chez les personnes atteintes d'un CPNPC épidermoïde ou non épidermoïde avancé ou métastatique, les résultats démontrent qu'Opdivo^{MC} prolonge la vie des patients d'environ 3 mois comparativement à Taxotere^{MC}. De plus, Opdivo^{MC} apparaît moins toxique que Taxotere^{MC}. Il pourrait même améliorer la qualité de vie des patients. Opdivo^{MC} représenterait une option additionnelle de traitement, quel que soit le type de tumeur et viendrait combler un besoin de santé jugé important à ce stade de la maladie.

Le coût du traitement avec Opdivo^{MC} est très élevé. De plus, le rapport entre son coût et son efficacité (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie) est aussi très élevé lorsqu'il est comparé à Taxotere^{MC}. Par ailleurs, l'INESSS estime que pour les 3 prochaines années, Opdivo^{MC} entraînerait des dépenses additionnelles d'environ 374,1 millions de dollars pour les établissements de santé. L'impact budgétaire important s'explique notamment par le nombre élevé de personnes atteintes d'un CPNPC au Québec admissibles à ce traitement coûteux.

Bien que cette maladie ne puisse pas être guérie à ce stade, l'INESSS est conscient de l'importance pour les patients et leurs proches de prolonger la vie et de conserver une bonne qualité de vie, le plus longtemps possible. Malheureusement, dans un contexte de ressources limitées, il doit émettre des recommandations pour que ces ressources soient investies de façon responsable afin de permettre

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

d'aider le plus de personnes dans l'ensemble du système de santé. Puisque le fardeau économique que l'inscription d'Opdivo^{MC} imposerait aux établissements de santé met en péril la pérennité du système de soins, l'INESSS recommande au ministre de ne pas l'inscrire à la liste des médicaments des hôpitaux. Il est peu probable qu'une mesure d'atténuation du fardeau économique de la part du fabricant puisse garantir un accès équitable et raisonnable, tout en assurant la pérennité du système de santé.

Évaluation

L'appréciation de la valeur thérapeutique a été effectuée par les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) en collaboration avec les membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), composé d'hématologues et d'oncologues médicaux, de radio-oncologues, de chirurgiens et de pharmaciens spécialisés en oncologie. En ce qui a trait aux autres critères prévus à la loi, les membres du CEPO ont été consultés à propos des hypothèses cliniques intégrées à l'analyse pharmacoéconomique, ainsi qu'au sujet des aspects éthiques et sociétaux, en vue d'une recommandation par le CSEMI.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le nivolumab est un anticorps monoclonal recombinant humain, conçu pour bloquer l'interaction entre le récepteur de mort cellulaire programmé 1 (PD-1) et ses ligands (PD-L1 et 2) produits par les cellules tumorales. La liaison des ligands au récepteur PD-1 situé à la surface des lymphocytes T limite l'activité et la surveillance immunologique de ces derniers dans les tissus périphériques ainsi que la production de cytokines. En inhibant cette liaison, le nivolumab permet l'activation des lymphocytes T cytotoxiques spécifiques à la tumeur dans le microenvironnement tumoral et réactive la réponse immunitaire anti-tumorale. Le nivolumab est administré par voie intraveineuse et est notamment indiqué pour « le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé ou métastatique chez les adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de platine. Les patients porteurs d'aberrations génomiques tumorales touchant *EGFR* ou *ALK* doivent avoir présenté une progression de leur maladie pendant un traitement dirigé contre ces aberrations ». Opdivo^{MC} fait l'objet d'une recommandation dans les présents travaux pour le traitement de l'adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique. Il s'agit de la première évaluation d'Opdivo^{MC} pour le traitement du CPNPC au stade localement avancé ou métastatique par l'INESSS. L'INESSS a procédé à l'évaluation dans les meilleurs délais dans le but de permettre au ministère de la Santé et des Services sociaux de s'arrimer au processus de négociation de l'Alliance pancanadienne pharmaceutique.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer du poumon est une maladie fréquente et grave. Il représente le deuxième et le troisième type de cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les femmes et chez les hommes, respectivement, ainsi que la première cause de décès par cancer au Québec. En 2015, il est estimé qu'environ 8 300 nouveaux cas de cancer du poumon ont été diagnostiqués et les décès des suites de cette maladie ont été estimés à 6 500 personnes. Plus spécifiquement, le CPNPC représente environ 85 % des cas de cancers du poumon et environ

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

25 % et 75 % de ceux-ci sont de type histologique épidermoïde et non épidermoïde, respectivement. La majorité des patients atteints d'un CPNPC à un stade localement avancé ou métastatique ne sont pas admissibles à la chirurgie et leur pronostic est sombre (1 % à 7 % de survie à 5 ans). Le traitement de première intention, à visée palliative, est personnalisé en fonction de l'analyse histologique de la tumeur et de la présence de mutations oncogéniques. Le géfitinib (Iressa^{MC}) et l'afatinib (Giotrif^{MC}) peuvent être administrés si la tumeur présente une mutation activatrice de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), tandis que le crizotinib (Xalkori^{MC}) constitue une option chez les personnes dont la tumeur présente un réarrangement du gène ALK (kinase des lymphomes anaplasiques). Les mutations EGFR et ALK sont présentes chez environ 10 % et 2 % des patients atteints d'un CPNPC au Québec, respectivement. En l'absence de telles mutations, le traitement initial consiste en l'association d'une platine (cisplatine ou carboplatine) au pemetrexed (Alimta^{MC}), à la gemcitabine (Gemzar^{MC} et versions génériques), au paclitaxel (Taxol^{MC} et versions génériques) ou à la vinorelbine (Navelbine^{MC} et versions génériques). Il est à noter que le pemetrexed peut être utilisé uniquement en présence d'une tumeur non épidermoïde. Certains patients peuvent recevoir un traitement d'entretien avec le pemetrexed à la suite du traitement de première intention. À la progression de la maladie, les options thérapeutiques disponibles sont le docetaxel (Taxotere^{MC} et version générique) ou l'erlotinib (Tarceva^{MC} et version générique), que la tumeur soit de type épidermoïde ou non épidermoïde. Le pemetrexed (Alimta^{MC}) constitue également une option de traitement en deuxième intention.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, les études CheckMate 017 (Brahmer 2015), CheckMate 063 (Rizvi 2015) et CheckMate 057 (Borghaei 2015) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, les affiches de Gralla (2016) et de Borghaei (2016) ont été considérées.

Cancer du poumon non à petites cellules épidermoïde

L'étude CheckMate 017 est un essai de phase III, à répartition aléatoire, multicentrique et sans insu qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du nivolumab à celles du docetaxel. Elle a été réalisée chez 272 adultes atteints d'un CPNPC épidermoïde au stade localement avancé ou métastatique ayant progressé pendant ou après l'administration d'une chimiothérapie à base de sels de platine. Les sujets présentaient un bon état de santé global (ECOG de 0 ou 1) et certains avaient des métastases cérébrales traitées et stabilisées. Ceux-ci ne devaient pas avoir reçu plus d'une chimiothérapie systémique pour traiter la maladie métastatique. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon l'usage antérieur de paclitaxel et la région géographique. Le nivolumab ou le docetaxel était administré par voie intraveineuse à raison d'une dose respective de 3 mg/kg tous les 14 jours et de 75 mg/m² tous les 21 jours, jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. La poursuite du traitement avec le nivolumab était toutefois permise chez les patients ayant eu une progression initiale de la maladie, et ce, à la discrétion des investigateurs et selon des critères pré-spécifiés. En présence d'effets indésirables significatifs liés au traitement, leur administration pouvait être interrompue temporairement. De plus, la dose de docetaxel pouvait être réduite selon un protocole établi, mais aucune réduction de dose du nivolumab n'était permise. L'objectif d'évaluation principal était la survie globale, après un amendement au protocole. Initialement, la réponse tumorale objective confirmée était aussi un paramètre d'évaluation principal. Une analyse intermédiaire planifiée de la survie globale a été réalisée à la demande du comité indépendant de surveillance des données en décembre 2014. À la suite de cette analyse, le comité a recommandé l'arrêt de l'étude puisque la supériorité du nivolumab

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

par rapport au docetaxel sur la survie globale était démontrée. Les patients du groupe docetaxel ont alors pu recevoir une immunothérapie après la progression de leur maladie. Les principaux résultats obtenus lors de cette analyse sur la population en intention de traiter, après un suivi minimum de 11 mois, sont présentés au tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude CheckMate 017 (Brahmer 2015)

	Nivolumab (n = 135)	Docetaxel (n = 137)	RRI^a (IC95 %) ou valeur p
Survie médiane globale	9,2 mois	6 mois	0,59 (0,44 à 0,79)
Survie médiane sans progression	3,5 mois	2,8 mois	0,62 (0,47 à 0,81)
Réponse tumorale objective ^b	20 %	9 %	p = 0,008
Durée médiane de la réponse tumorale objective	Non atteinte	8,4 mois	n.d.

a Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*)

b Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle confirmée, déterminée selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) version 1.1 (Eisenhauer 2009)

n.d. Non disponible

Les éléments clés identifiés lors de l'analyse de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est jugée de bonne qualité méthodologique malgré qu'elle n'ait pas été réalisée à l'insu des sujets et des investigateurs. Toutefois, l'objectif d'évaluation principal est la survie globale et un comité indépendant a assuré la surveillance des données d'efficacité et d'innocuité. L'insu aurait probablement été compromis en raison des effets indésirables fréquents liés au docetaxel et surtout, par le profil d'innocuité très distinct entre les deux traitements.
- Elle inclut un nombre suffisant de sujets, la répartition aléatoire a été réalisée adéquatement, peu de personnes ont été perdues de vue au suivi et les sujets sont généralement bien répartis entre les groupes.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci ont un âge médian de 63 ans, sont majoritairement des hommes (76 %), présentent une maladie métastatique (80 %), ont un statut de performance selon l'ECOG de 1 (76 %) et sont d'anciens ou d'actuels fumeurs (92 %). Le statut mutationnel des patients n'était pas rapporté dans l'étude.
- La population étudiée représente bien celle qui serait traitée en deuxième intention au Québec, bien qu'en pratique plusieurs patients pourraient présenter un statut de performance selon l'ECOG de 2.
- L'objectif d'évaluation principal est la survie globale. Il s'agit du paramètre le plus pertinent afin d'évaluer l'efficacité d'une immunothérapie.
- L'évaluation de la réponse a été réalisée selon les critères standards *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) version 1.1, qui ne sont pas spécifiques à l'immunothérapie.
- Le docetaxel est un traitement comparateur adéquat, car il s'agit d'un traitement standard de deuxième intention du CPNPC épidermoïde au stade localement avancé ou métastatique.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Les résultats de cette analyse intermédiaire planifiée démontrent que le nivolumab prolonge la survie médiane globale de 3,2 mois comparativement au docetaxel chez les patients atteints d'un CPNPC épidermoïde localement avancé ou métastatique en deuxième intention de traitement, après un échec à une chimiothérapie à base de sels de platine. Ce gain est jugé d'une ampleur cliniquement significative. Il correspond à une diminution de 41 % du risque de décès. Le taux de survie rapporté à 12 mois (42 % contre 24 %) est en faveur du nivolumab. Les résultats d'analyses prédéfinies montrent que l'effet favorable du nivolumab sur la survie globale est observé indépendamment des caractéristiques de base des patients à l'exception de ceux âgés de 75 ans ou plus ou provenant d'autres régions du monde. La faible puissance statistique de ces sous-analyses ne permet toutefois pas de tirer de conclusions différentes de celles de la population globale.

En ce qui concerne la survie médiane sans progression, un gain de 0,7 mois en faveur du nivolumab est observé. Ce paramètre est toutefois jugé moins pertinent pour évaluer l'efficacité des immunothérapies étant donné qu'elles ne bénéficient qu'à une certaine proportion de patients, qui obtiennent généralement une réponse plus tardive et prolongée. La médiane de survie sans progression ne reflète pas la véritable efficacité de ce type de traitement. Le rapport des risques instantanés (RRI) serait un meilleur indicateur de leur efficacité. À cet effet, le nivolumab diminue de 38 % le risque de progression ou de décès.

Les résultats démontrent également qu'un pourcentage élevé de patients traités avec le nivolumab a obtenu une réponse tumorale objective en comparaison de ceux ayant reçu le docetaxel. De plus, la durée médiane de la réponse n'est pas atteinte dans le groupe recevant le nivolumab tandis qu'elle est de 8,4 mois dans celui recevant le docetaxel. Par ailleurs, les résultats provenant des analyses exploratoires prévues selon le niveau d'expression de PD-L1 montrent des bénéfices sur la survie globale et la survie sans progression qui semblent en faveur du nivolumab sans égard au statut d'expression de PD-L1 des patients et à tous les niveaux d'expression prédéfinis (1 %, 5 % et 10 %). Enfin, les résultats semblent montrer qu'une certaine proportion de patients pourrait bénéficier d'une poursuite du traitement avec le nivolumab après la progression de la maladie. Parmi les 28 patients qui ont reçu le nivolumab au-delà de la progression, neuf (32 %) ont obtenu un bénéfice clinique dit non conventionnel selon les critères RECIST v1.1.

Quant à l'innocuité, des effets indésirables de tous grades et de grade 3 ou 4 ont été rapportés respectivement chez 58 % et 7 % des patients recevant le nivolumab comparativement à 86 % et 55 % chez ceux recevant le docetaxel. Les principaux effets indésirables rapportés avec le nivolumab et le docetaxel sont la fatigue (16 % contre 33 %), la perte d'appétit (11 % contre 19 %), l'asthénie (10 % contre 14 %), la neutropénie (1 % contre 33 %), les nausées (9 % contre 23 %) et l'alopécie (0 % contre 22 %). En ce qui a trait à la fréquence des abandons en raison des effets indésirables, elle est inférieure dans le groupe recevant le nivolumab (3 % contre 10 %). Le report d'au moins une dose du traitement a été observé chez 37 % et 31 % des patients des groupes nivolumab et docetaxel respectivement et 27 % des patients du groupe docetaxel ont eu une réduction de dose. La toxicité du nivolumab est faible et il est généralement bien toléré. Son profil d'innocuité est nettement favorable comparativement à celui du docetaxel. Quant à la qualité de vie, aucune donnée n'est rapportée dans cette publication.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

L'étude CheckMate 063 est un essai de phase II, multicentrique et non comparatif qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du nivolumab. Elle a été réalisée chez 117 adultes atteints d'un CPNPC non épidermoïde au stade localement avancé ou métastatique et qui ont reçu au moins deux traitements systémiques antérieurs, incluant une chimiothérapie à base de sels de platine. Ils présentaient tous un bon état de santé global (ECOG de 0 ou 1). Le nivolumab était administré par voie intraveineuse à raison d'une dose de 3 mg/kg tous les 14 jours, jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. La poursuite du traitement avec le nivolumab était toutefois permise chez les patients ayant eu une progression initiale de la maladie, et ce, à la discrétion des investigateurs et selon des critères pré-spécifiés. Aucun ajustement de dose du nivolumab n'était permis, mais le traitement pouvait être interrompu. L'objectif d'évaluation principal était la proportion de patients obtenant une réponse tumorale objective, évaluée par un comité indépendant selon les critères RECIST v1.1. Les principaux résultats obtenus, après un suivi minimum d'environ 11 mois, sont les suivants :

- Une réponse tumorale objective, soit plus précisément une réponse partielle, est obtenue chez 14,5 % des patients. La durée médiane de cette réponse n'est toujours pas atteinte.
- Les pourcentages de patients en vie à 12 mois et à 18 mois sont de 41 % et de 27 %, respectivement.

Cette étude est de faible niveau de preuve, notamment en raison de son devis non comparatif. La majorité des patients présentent une maladie métastatique (98 %) et ont un statut de performance selon l'ECOG de 1 (78 %). Près des deux tiers des sujets reçoivent le nivolumab en troisième intention de traitement ou plus. Les résultats d'efficacité observés avec le nivolumab dans cet essai appuient ceux de l'étude CheckMate 017 pour le traitement de deuxième intention du CPNPC épidermoïde localement avancé ou métastatique. L'innocuité du nivolumab observée dans cet essai corrobore celle de l'étude précédente. Par ailleurs, les experts consultés sont d'avis que les données soutiennent également l'administration du nivolumab en troisième intention de traitement ou plus du CPNPC épidermoïde localement avancé ou métastatique.

Cancer du poumon non à petites cellules non épidermoïde

L'étude CheckMate 057 est un essai de phase III, à répartition aléatoire, multicentrique et sans insu qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du nivolumab à celles du docetaxel. Elle a été réalisée chez 582 adultes atteints d'un CPNPC non épidermoïde au stade localement avancé, métastatique ou récidivant après une radiothérapie ou une résection chirurgicale et qui a récidivé ou progressé pendant ou après l'administration d'une chimiothérapie à base de sels de platine. Les sujets dont la tumeur présentait une mutation de l'EGFR ou un réarrangement du gène ALK pouvaient recevoir ou avoir reçu une thérapie à base d'un inhibiteur des tyrosines kinases (ITK) avant l'administration d'un des traitements à l'étude. La poursuite ou l'administration d'un traitement d'entretien avec le pemetrexed, le bevacizumab ou l'erlotinib était permis. Les patients présentaient un bon état de santé global (ECOG de 0 ou 1) et certains avaient des métastases cérébrales traitées et stabilisées. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon l'usage antérieur d'un traitement d'entretien et l'intention de traitement. Le nivolumab ou le docetaxel était administré par voie intraveineuse à raison d'une dose respective de 3 mg/kg tous les 14 jours et de 75 mg/m² tous les 21 jours jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. La poursuite du traitement avec le nivolumab était toutefois permise chez les patients ayant eu une progression initiale de la maladie, et ce, à la discrétion des investigateurs et selon des critères pré-spécifiés. En présence d'effets indésirables significatifs liés au traitement, leur administration pouvait être

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

interrompue temporairement. De plus, la dose de docetaxel pouvait être réduite selon un protocole établi, mais aucune réduction de dose du nivolumab n'était permise. L'objectif d'évaluation principal était la survie globale. Une analyse intermédiaire planifiée de la survie globale a été réalisée à la demande du comité indépendant de surveillance des données en mars 2015. À la suite de cette analyse, le comité a recommandé l'arrêt de l'étude puisque la supériorité du nivolumab par rapport au docetaxel sur la survie globale était démontrée. Les patients du groupe docetaxel ont alors pu recevoir une immunothérapie après la progression de la maladie. Les principaux résultats obtenus lors de cette analyse sur la population en intention de traiter, après un suivi minimum de 13,2 mois, sont présentés au tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude CheckMate 057 (Borghaei 2015)

	Nivolumab (n = 292)	Docetaxel (n = 290)	RRI ^a (IC95 %) ou valeur p
Survie médiane globale	12,2 mois	9,4 mois	0,73 (0,59 à 0,89)
Survie médiane sans progression	2,3 mois	4,2 mois	0,92 (0,77 à 1,11)
Réponse tumorale objective ^b	19 %	12 %	p = 0,02
Durée médiane de la réponse tumorale objective	17,2 mois	5,6 mois	n.d.

a Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*)

b Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle confirmée, déterminée selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)* version 1.1 (Eisenhauer 2009)

n.d. Non disponible

Les éléments clés identifiés lors de l'analyse de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est jugée de bonne qualité méthodologique, malgré qu'elle n'ait pas été réalisée à l'insu des sujets et des investigateurs. Toutefois, l'objectif d'évaluation principal est la survie globale et un comité indépendant a assuré la surveillance des données d'efficacité et d'innocuité.
- Elle inclut un nombre important de sujets, la répartition aléatoire a été réalisée adéquatement et peu de patients ont été perdus de vue au suivi.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci ont un âge médian de 62 ans, sont majoritairement des hommes (55 %), présentent une maladie métastatique (92 %), ont un statut de performance selon l'ECOG de 1 (69 %) et sont d'anciens ou d'actuels fumeurs (79 %). De plus, 11 % des sujets avaient reçu deux traitements systémiques antérieurs.
- En ce qui concerne le statut mutationnel, 14 % des sujets présentaient une tumeur avec une mutation de l'EGFR et 4 %, un réarrangement ALK. Ces pourcentages sont représentatifs de ceux attendus chez la population québécoise atteinte d'un CPNPC non épidermoïde. Il est à noter que 53 sujets (9 %) avaient reçu un inhibiteur de l'EGFR antérieurement et que seulement 3 patients (1 %) avaient reçu un inhibiteur ALK.
- La population étudiée représente bien celle qui serait traitée en deuxième ou troisième intention au Québec, bien qu'en pratique plusieurs patients pourraient présenter un statut de performance selon l'ECOG de 2.
- L'objectif d'évaluation principal est la survie globale. Il s'agit du paramètre le plus pertinent afin d'évaluer l'efficacité d'une immunothérapie.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- L'évaluation de la réponse a été réalisée selon les critères standards *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) version 1.1, qui ne sont pas spécifiques à l'immunothérapie.
- Le docetaxel est un traitement comparateur adéquat, car il s'agit d'un traitement standard de deuxième ou troisième intention du CPNPC non épidermoïde localement avancé ou métastatique.

Les résultats de cette analyse intermédiaire planifiée démontrent que le nivolumab prolonge la survie médiane globale de 2,8 mois comparativement au docetaxel chez les patients atteints d'un CPNPC non épidermoïde localement avancé ou métastatique en deuxième intention, après un échec à une chimiothérapie à base de sels de platine, ou en troisième intention de traitement après un échec à une chimiothérapie à base de sels de platine et à un ITK. Ce gain est jugé d'une ampleur cliniquement importante. Il correspond à une diminution de 27 % du risque de décès. Un gain de survie semblable est rapporté après environ 4 mois de suivi additionnel. Les taux de survie rapportés à 12 mois (51 % contre 39 %) et à 18 mois (39 % contre 23 %) sont en faveur du nivolumab. Les résultats d'analyses prédéfinies montrent que l'effet favorable du nivolumab sur la survie globale est généralement observé indépendamment des caractéristiques de base des patients à l'exception notamment de ceux recevant le traitement en troisième intention et de ceux dont la tumeur présente une mutation de l'EGFR. La faible puissance statistique de ces sous-analyses ne permet toutefois pas de tirer de conclusions différentes de celles de la population globale.

En ce qui concerne la survie médiane sans progression, une différence de 1,9 mois en défaveur du nivolumab est observée, mais celle-ci n'est pas statistiquement significative. Il est à noter que ce paramètre est toutefois jugé moins pertinent pour évaluer l'efficacité des immunothérapies, tel que mentionné précédemment. Les résultats démontrent également qu'un pourcentage plus élevé de patients traités avec le nivolumab a obtenu une réponse tumorale objective en comparaison de ceux ayant reçu le docetaxel. De plus, la durée médiane de la réponse est supérieure d'environ 12 mois dans le groupe recevant le nivolumab comparativement à celui recevant le docetaxel.

Par ailleurs, les résultats provenant des analyses exploratoires prévues selon le niveau d'expression de PD-L1 (78 % des patients étaient évaluables) montrent des bénéfices en faveur du nivolumab sur la survie globale chez les patients dont le niveau d'expression de PD-L1 est supérieur ou égal à 1 %. Cependant, aucune différence entre les groupes n'est observée sur ces paramètres chez ceux qui expriment moins ou pas de PD-L1. L'efficacité du nivolumab apparaît donc semblable à celle du docetaxel chez ces patients. Par contre, l'innocuité est en faveur du nivolumab chez l'ensemble des patients. Il est à noter qu'il n'y pas eu de stratification à la répartition aléatoire selon les niveaux d'expression de PD-L1.

En outre, les résultats semblent montrer qu'une certaine proportion de patients pourrait bénéficier d'une poursuite du traitement avec le nivolumab après la progression de la maladie. Parmi les 71 patients qui ont reçu le nivolumab au-delà de la progression initiale, 16 (23 %) ont obtenu un bénéfice clinique dit non conventionnel selon les critères RECIST v1.1.

Quant à l'innocuité, des effets indésirables de tous grades et de grade 3 ou 4 ont été rapportés respectivement chez 69 % et 10 % des patients recevant le nivolumab comparativement à 88 % et 54 % chez ceux recevant le docetaxel. Les principaux effets indésirables rapportés avec le

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

nivolumab et le docetaxel sont la fatigue (16 % contre 29 %), les nausées (12 % contre 26 %), la perte d'appétit (10 % contre 16 %), l'asthénie (10 % contre 18 %), la neutropénie (<1 % contre 31 %) et l'alopécie (<1 % contre 25 %). En ce qui a trait à la fréquence des abandons en raison des effets indésirables, elle est inférieure dans le groupe recevant le nivolumab (5 % contre 15 %). Un décès lié au traitement est constaté dans chacun des groupes. La toxicité du nivolumab apparaît semblable à celle observée dans les essais précédents. Le profil de toxicité est à l'avantage du nivolumab comparativement au docetaxel.

Des données sur les symptômes liés à la maladie et la qualité de vie, issues de l'étude CheckMate 057, ont été présentées sous forme d'affiche au congrès de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) en 2016 (Gralla). Le questionnaire utilisé, soit le Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) est reconnu et validé. Les résultats montrent notamment que le nivolumab semble réduire les symptômes associés à la maladie, tels la douleur, la toux et la dyspnée. De plus, il semble améliorer l'état de santé global des patients comparativement au docetaxel.

Une mise à jour des études CheckMate 017 et CheckMate 057 a été présentée lors du congrès de l'ASCO en 2016 (Borghaei 2016). L'affiche présente, entre autres, les données de survie globale et d'innocuité obtenues après un suivi minimum de 24,2 mois pour chacun de ces essais (données de février 2016). Il en ressort notamment que :

- La survie médiane globale est de 9,2 mois chez les patients atteints d'un CPNPC épidermoïde localement avancé ou métastatique recevant le nivolumab et elle est de 6,0 mois chez ceux recevant le docetaxel, pour un RRI de 0,62 (IC95 % : 0,47 à 0,80).
- La survie médiane globale est de 12,2 mois chez les patients atteints d'un CPNPC non épidermoïde localement avancé ou métastatique recevant le nivolumab et elle est de 9,5 mois chez ceux recevant le docetaxel, pour un RRI de 0,75 (IC95 % : 0,63 à 0,91).
- Le profil d'innocuité du nivolumab demeure similaire malgré une exposition plus longue.

Les résultats obtenus après un suivi d'au moins 2 ans chez les patients atteints d'un CPNPC épidermoïde ou non épidermoïde localement avancé ou métastatique abondent dans le même sens que ceux observés précédemment et montrent que l'efficacité du traitement se maintient. De plus, le profil d'innocuité du nivolumab demeure favorable à plus long terme comparativement au docetaxel.

Besoin de santé

Les options thérapeutiques sont limitées chez les patients atteints d'un CPNPC épidermoïde ou non épidermoïde au stade localement avancé ou métastatique ayant déjà été traités avec une chimiothérapie à base de sels de platine. Actuellement, le docetaxel ou l'erlotinib peuvent être administrés chez ces patients. Le pemetrexed constitue une option de deuxième intention chez ceux dont la tumeur est de type non épidermoïde. Le docetaxel, considéré comme le standard actuel en deuxième intention, a une efficacité modeste et un profil d'effets indésirables défavorable. La durée de la réponse avec ce traitement est en général relativement courte. Il existe donc un besoin de santé important à combler à ce stade de la maladie. Le nivolumab représenterait donc une option additionnelle de traitement, quelle que soit l'histologie de la tumeur. Les bénéfices cliniques observés avec son usage sont jugés comme comblant un besoin de santé important chez ces patients. Cependant, il ne faut pas oublier qu'il s'agit d'un traitement à visée palliative, qui a pour but de permettre au patient de vivre plus longtemps.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que le nivolumab satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement du CPNPC au stade localement avancé ou métastatique.

Motifs de la position unanime

CPNPC épidermoïde

- Les données permettent de reconnaître les bénéfices cliniques du nivolumab pour le traitement de deuxième intention ou plus après l'échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine.
- Les résultats démontrent que le nivolumab prolonge la survie médiane globale de 3,2 mois comparativement au docetaxel. L'ampleur de ce gain est jugée cliniquement significative.
- Le nivolumab diminue de 38 % le risque de progression de la maladie ou de décès et permet à davantage de patients d'obtenir une réponse tumorale objective durable par rapport au docetaxel.
- L'efficacité du nivolumab ne semble pas être influencée par le niveau d'expression de PD-L1.

CPNPC non épidermoïde

- Les données permettent de reconnaître les bénéfices cliniques du nivolumab pour le traitement de deuxième intention et de troisième intention après l'échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine et d'un ITK si la tumeur présente une mutation de l'EGFR ou un réarrangement du gène ALK.
- Les résultats démontrent que le nivolumab prolonge la survie médiane globale de 2,8 mois comparativement au docetaxel. L'ampleur de ce gain est jugée cliniquement importante.
- Le nivolumab permet à une proportion plus élevée de patients d'obtenir une réponse tumorale objective durable par rapport au docetaxel.
- L'efficacité du nivolumab semble être influencée par le niveau d'expression de PD-L1. Des bénéfices en faveur du nivolumab sont observés sur la survie globale chez les patients dont le niveau d'expression de PD-L1 est supérieur ou égal à 1 %. Chez ceux qui expriment moins de PD-L1 ou pas, l'efficacité du nivolumab apparaît semblable à celle du docetaxel.
- Le nivolumab semble réduire les symptômes associés à la maladie et améliorer l'état de santé global des patients comparativement au docetaxel.

CPNPC épidermoïde ou non épidermoïde

- La toxicité du nivolumab est faible comparativement au docetaxel et il semble généralement bien toléré.
- Le nivolumab représenterait une option de traitement additionnelle chez les personnes atteintes d'un CPNPC localement avancé ou métastatique ayant déjà été traitées avec une chimiothérapie à base de sels de platine, quelle que soit l'histologie de leur tumeur. Ce médicament viendrait combler un besoin de santé important.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix des flacons à usage unique de 40 mg et de 100 mg de nivolumab est respectivement de 782,22 \$ et de 1 955,56 \$. Le coût pour 28 jours de traitement avec le nivolumab, à la dose

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

recommandée de 3 mg/kg par cycle de 14 jours, est de 8 604 \$. Ce coût est supérieur à celui du docetaxel (147 \$), de l'erlotinib (1 904 \$) et du pemetrexed (■ \$). Ces coûts sont calculés pour une personne de 70 kg ou d'une surface corporelle de 1,73 m². Les pertes en médicament sont considérées dans le calcul des coûts selon leur durée de stabilité.

Du point de vue pharmacoeconomique, plusieurs analyses ont été soumises par le fabricant, dont deux principales. La première (Goeree 2016) a pour objectif d'estimer les ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels du nivolumab comparativement, entre autres, au docetaxel, pour le traitement des patients atteints d'un CPNPC épidermoïde localement avancé ou métastatique ayant déjà été traités avec une chimiothérapie à base de sels de platine. La deuxième, non publiée, vise le même objectif chez les patients atteints d'un CPNPC non épidermoïde ayant déjà été traités avec une chimiothérapie à base de sels de platine, avec ou sans ITK, selon le cas. Ces analyses :

- se basent sur un modèle de survie cloisonnée (*partitioned survival model*) à 3 états de santé, soit la survie sans progression de la maladie, la survie après la progression de la maladie et le décès;
- portent sur un horizon temporel de 10 ans, représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité des patients;
- s'appuient principalement sur les données d'efficacité et d'innocuité des études CheckMate 017 et CheckMate 057;
- incluent des valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie obtenues au questionnaire *EuroQol Group 5-Dimensions* (EQ-5D) tirées de ces deux mêmes études. Ces valeurs sont pondérées selon un algorithme d'attribution des scores spécifique au Canada;
- sont réalisées selon une perspective d'un ministère de la santé dans laquelle sont considérés les coûts des médicaments et de leur administration, du suivi médical, de la prise en charge de la maladie et des effets indésirables, ainsi que les coûts des traitements subséquents.

D'autres comparaisons ont été explorées par le fabricant, notamment par rapport à l'erlotinib et au pemetrexed. Bien qu'il ne soit pas exclu que certains patients puissent recevoir ces deux traitements en deuxième ou troisième intention, dans le contexte actuel de soins au Québec, les patients reçoivent principalement le docetaxel, et ce, quelle que soit l'histologie de leur tumeur. De fait, ce dernier traitement constitue le meilleur comparateur pour évaluer l'efficacité du nivolumab dans cette indication.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels du nivolumab comparativement au docetaxel pour le traitement des patients atteints d'un CPNPC épidermoïde localement avancé ou métastatique ayant déjà été traités avec une chimiothérapie à base de sels de platine

CPNPC épidermoïde		Nivolumab	Docetaxel	Résultat différentiel
FABRICANT (HORIZON TEMPOREL DE 10 ANS ET PERSPECTIVE D'UN MINISTÈRE DE LA SANTÉ)				
Années de vie par patient		1,69	0,87	0,82
QALY par patient		1,24	0,58	0,66
Coût total par patient		139 017 \$	38 849 \$	100 168 \$
Ratio coût-efficacité différentiel				121 905 \$/AVG
Ratio coût-utilité différentiel				151 560 \$/QALY gagné
Analyses de sensibilité	Déterministes	123 000 \$/QALY gagné à 191 000 \$/QALY gagné		
	Probabilistes	La probabilité est de : <div style="background-color: black; width: 20px; height: 15px; display: inline-block;"></div> % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et de <div style="background-color: black; width: 20px; height: 15px; display: inline-block;"></div> % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.		
INESSS (HORIZON TEMPOREL DE 5 ANS ET PERSPECTIVE D'UN MINISTÈRE DE LA SANTÉ)				
Années de vie par patient		1,42	0,82	0,60
QALY par patient ^a		0,87	0,41	0,47
Coût total par patient		122 388 \$	34 870 \$	87 518 \$
Ratio coût-efficacité différentiel				146 864 \$/AVG
Ratio coût-utilité différentiel				187 413 \$/QALY gagné
Analyses de sensibilité	Déterministes	184 028 \$/QALY gagné ^b à 217 489 \$/QALY gagné ^c		
	Probabilistes	La probabilité est de : 0 % que le ratio soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.		
Autres indicateurs pharmacoéconomiques	14 529 \$ par mois additionnel de survie sans progression 835 004 \$ par patient additionnel ayant une réponse tumorale objective ^d Pertes en médicament variant de 2 058 \$ à 4 116 \$ pour 21 cycles de traitement			
	Ratio différentiel selon une réduction de prix du nivolumab de : 10 % : 168 877 \$/QALY gagné 20 % : 150 342 \$/QALY gagné 30 % : 131 807 \$/QALY gagné 40 % : 113 272 \$/QALY gagné 50 % : 94 736 \$/QALY gagné			

AVG : année de vie gagnée; QALY : année de vie pondérée par la qualité

- a Ces valeurs ont été arrondies à la deuxième décimale près.
- b Ratio estimé en retenant des valeurs d'utilité inférieures pour le docetaxel dans l'état de survie sans progression.
- c Ratio estimé en retenant une méthode alternative de prise en compte des patients traités par le nivolumab qui ont obtenu un bénéfice clinique dit non conventionnel selon le critère d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST version 1.1, Eisenhauer 2009), des pertes en médicament supérieures et un coût pour les meilleurs soins de soutien plus important.
- d Ratio estimé à partir du nombre de sujets à traiter pour obtenir une réponse complète ou partielle confirmée, déterminée selon les critères RECIST v1.1.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels du nivolumab comparativement au docetaxel pour le traitement des patients atteints d'un CPNPC non épidermoïde localement avancé ou métastatique ayant déjà été traités avec une chimiothérapie à base de sels de platine

CPNPC non épidermoïde		Nivolumab	Docetaxel	Résultat différentiel
FABRICANT (HORIZON TEMPOREL DE 10 ANS ET PERSPECTIVE D'UN MINISTÈRE DE LA SANTÉ)				
Années de vie par patient				
QALY par patient ^a				
Coût total par patient		\$	\$	\$
Ratio coût-efficacité différentiel				\$/AVG
Ratio coût-utilité différentiel				\$/QALY gagné
Analyses de sensibilité	Déterministes	\$/QALY gagné à \$/QALY gagné		
	Probabilistes	La probabilité est de : % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et de % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.		
INESSS (HORIZON TEMPOREL DE 5 ANS ET PERSPECTIVE D'UN MINISTÈRE DE LA SANTÉ)				
Années de vie par patient		1,54	1,02	0,52
QALY par patient		0,93	0,52	0,41
Coût total par patient		120 864 \$	37 839 \$	83 026 \$
Ratio coût-efficacité différentiel				159 835 \$/AVG
Ratio coût-utilité différentiel				204 415 \$/QALY gagné
Analyses de sensibilité	Déterministes	199 398 \$/QALY gagné ^b à 233 249 \$/QALY gagné ^c		
Autres indicateurs pharmacoéconomiques	16 164 \$ par mois additionnel de survie sans progression 1 250 650 \$ par patient additionnel ayant une réponse tumorale objective ^d Pertes en médicament variant de 2 058 \$ à 4 116 \$ pour 21 cycles de traitement			
	Ratio différentiel selon une réduction de prix du nivolumab de : 10 % : 183 748 \$/QALY gagné 20 % : 163 081 \$/QALY gagné 30 % : 142 414 \$/QALY gagné 40 % : 121 747 \$/QALY gagné 50 % : 101 080 \$/QALY gagné			

AVG : année de vie gagnée; QALY : année de vie pondérée par la qualité

a Ces valeurs ont été arrondies à la deuxième décimale près.

b Ratio estimé en retenant des valeurs d'utilité inférieures pour le docetaxel dans l'état de survie sans progression.

c Ratio estimé en retenant une méthode alternative de prise en compte des patients traités par le nivolumab qui ont obtenu un bénéfice clinique dit non conventionnel selon le critère d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST version 1.1, Eisenhauer 2009), des pertes en médicament supérieures et un coût pour les meilleurs soins de soutien plus important.

d Ratio estimé à partir du nombre de sujets à traiter pour obtenir une réponse complète ou partielle confirmée, déterminée selon les critères RECIST v1.1.

Dans l'ensemble, la qualité méthodologique de ce modèle et les analyses pharmacoéconomiques qui en découlent sont bonnes. L'INESSS s'est interrogé sur certains éléments clés des analyses susceptibles d'affecter l'estimation des ratios différentiels, notamment :

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- Horizon temporel : Compte tenu de l'état de santé des patients à ce stade de la maladie et de leur pronostic sombre, l'horizon temporel de 10 ans est jugé trop long. Bien qu'un horizon temporel plus court réduise la capacité du modèle à capter certains bénéfices cliniques différentiels et coûts de la comparaison, l'INESSS est d'avis que l'incertitude générée par une extrapolation des données à plus long terme affecte négativement la confiance envers les résultats qu'il obtient. Considérant ce qui précède, un horizon temporel de 5 ans constitue un compromis acceptable. Les ratios estimés s'en trouvent affectés à la hausse.
- Durée de traitement avec le nivolumab : Celle estimée par l'INESSS tient compte du fait que certains patients ayant obtenu un bénéfice clinique dit non conventionnel selon le critère RECIST v1.1 poursuivront leur traitement. Cette modification augmente les ratios.
- Valeurs d'utilité : Les valeurs retenues par le fabricant pour les deux états de survie sont jugées très élevées. Une revue de la littérature a permis d'identifier d'autres sources de données proposant des valeurs d'utilité. Appuyé par cette littérature et considérant les valeurs retenues lors d'évaluations passées et l'avis des experts, l'INESSS retient des valeurs plus faibles que celles du fabricant. Par ailleurs, des valeurs semblables pour le CPNPC épidermoïde et non épidermoïde sont utilisées. Ces modifications augmentent de façon significative les ratios estimés.
- Décréments d'utilité : Ceux appliqués à certains effets indésirables sont sous-estimés, car leur effet délétère serait plus important. Ces valeurs ont été ajustées et les ratios s'en trouvent affectés à la hausse.
- Pertes en médicament : Celles-ci ne sont pas considérées dans le scénario de base du fabricant. Compte tenu de la posologie du nivolumab selon le poids du patient, de sa stabilité limitée de 24 heures et de la disponibilité de deux formats de fioles (40 mg et 100 mg), les experts consultés sont d'avis que des pertes en médicaments pourraient survenir. Ainsi, l'INESSS suppose des pertes de 50 % de la portion non utilisée du médicament suivant son administration; les ratios s'en trouvent affectés à la hausse.

La modification de ces éléments fait en sorte que les ratios estimés par le fabricant, déjà au-dessus des valeurs jugées acceptables en tenant compte de l'historique des évaluations des médicaments anti-cancéreux et du fardeau de morbidité et de mortalité de la maladie, s'en trouvent affectés à la hausse.

Dans ses analyses pharmacoéconomiques, l'INESSS privilégie la perspective sociétale, car celle-ci incorpore l'ensemble des coûts directs et indirects occasionnés par la maladie et son traitement. L'analyse soumise par le fabricant retient plutôt la perspective d'un ministère de la santé qui se limite aux coûts directs pour le réseau de la santé, sans tenir compte des coûts indirects pour la société. L'absence de considération de ces derniers coûts constitue une limite de l'analyse.

Autres indicateurs pharmacoéconomiques

L'INESSS a considéré d'autres indicateurs pharmacoéconomiques afin de mettre en perspective l'efficacité du traitement. Ces autres indicateurs reposent sur différentes variables cliniques ou économiques et permettent d'apprécier dans son ensemble le rapport différentiel entre le coût et l'efficacité du nivolumab comparativement au docetaxel. Malgré les limites de telles comparaisons, ces ratios sont jugés très élevés, comparativement à ceux estimés antérieurement pour d'autres médicaments anti-cancéreux.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Population atteinte d'un CPNPC non épidermoïde dont le niveau d'expression de PD-L1 est supérieur ou égal à 1 %

Une des analyses complémentaires soumises par le fabricant vise à estimer des ratios coût-utilité différentiels spécifiques à la population atteinte d'un CPNPC non épidermoïde dont le niveau d'expression du PD-L1 est supérieur ou égal à 1 %. Chez cette population, les résultats estimés par le fabricant sont de ■■■ \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné). En tenant compte des modifications décrites précédemment, ce ratio augmente à 208 856 \$/QALY gagné. Ce résultat est comparable à celui obtenu chez l'ensemble de la population. Ceci s'explique par le fait que, bien que les bénéfices cliniques soient plus importants chez cette sous-population, ils sont contrebalancés par un usage plus long en nivolumab, ce qui accroît les coûts.

Conclusion sur les aspects économique et pharmacoéconomique

Selon l'INESSS, chez la population atteinte d'un CPNPC épidermoïde, le ratio coût-efficacité différentiel du nivolumab est de 146 864 \$ par année de vie gagnée par rapport au docetaxel. Pour sa part, le ratio coût-utilité différentiel est de 187 413 \$/QALY gagné. Ces ratios sont jugés très élevés. Des analyses de sensibilité déterministes ont été effectuées et elles ont généré des ratios coût-utilité différentiels variant de 184 028 \$/QALY gagné à 217 489 \$/QALY gagné.

Chez la population atteinte d'un CPNPC non épidermoïde, le ratio coût-efficacité différentiel du nivolumab est de 159 835 \$ par année de vie gagnée par rapport au docetaxel. Le ratio coût-utilité différentiel est quant à lui de 204 415 \$/QALY gagné. Des analyses de sensibilité déterministes ont été effectuées et elles ont généré des ratios coût-utilité différentiels variant de 199 398 \$/QALY gagné à 233 249 \$/QALY gagné. Il convient de noter que l'ensemble de ces ratios ne sont pas améliorés lorsque seuls les patients avec un niveau d'expression de PD-L1 ≥ 1 % sont ciblés.

Les autres indicateurs pharmacoéconomiques qui ont été considérés pour apprécier l'efficience du nivolumab sont aussi jugés très élevés. Pour l'ensemble de ces raisons, l'INESSS considère que le nivolumab ne représente pas une option de traitement efficiente et ainsi qu'il ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique pour le traitement du CPNPC épidermoïde ou non épidermoïde au stade localement avancé ou métastatique.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire pour le remboursement du nivolumab pour le traitement du CPNPC au stade localement avancé ou métastatique chez les adultes dont la maladie a progressé malgré l'administration d'une chimiothérapie à base de sels de platine, avec ou sans ITK, selon le cas. Elle repose sur des données épidémiologiques ainsi que sur des hypothèses découlant de l'opinion d'experts. Dans cette analyse, il est supposé que :

- Le nombre de nouveaux cas de cancer du poumon au Québec pour la première année suivant l'inscription du nivolumab serait de 8 400. Ce nombre augmenterait à 8 500 et 8 602 pour les deux années suivantes.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- De ce nombre, █ % seraient des CPNPC à un stade localement avancé ou métastatique. De plus, annuellement, █ % des patients avec un stade moins avancé de ce cancer évolueraient vers un stade avancé ou métastatique.
- La proportion de patients atteints d'un CPNPC non épidermoïde et épidermoïde serait respectivement de █ % et █ %.
- Une proportion de █ % des patients serait traitée en deuxième intention et █ % en troisième intention. Les parts de marché du nivolumab en deuxième intention seraient de █ %, █ % et █ % et de █ %, █ % et █ % en troisième intention, respectivement, pour les 3 premières années suivant son inscription. Ces parts de marché proviendraient █.
- La durée moyenne de traitement avec le nivolumab en deuxième intention serait d'environ █ mois tandis qu'elle serait de █ mois en troisième intention.

Impact budgétaire de l'inscription d'Opdivo^{MC} à la Liste des médicaments – Établissements pour le traitement du CPNPC localement avancé ou métastatique qui a progressé malgré l'administration d'une chimiothérapie à base de sels de platine

		An 1	An 2	An 3	Total	
IMPACT BRUT						
Fabricant	Ensemble des populations	█ \$	█ \$	█ \$	█ \$	
	Nombre de personnes	█	█	█	█	
INESSS	Ensemble des populations	106 188 475 \$	133 913 333 \$	157 041 113 \$	397 142 921 \$	
	Nombre de personnes	2 184	2 033	2 113	6 329	
IMPACT NET						
Fabricant	Ensemble des populations	█ \$	█ \$	█ \$	█ \$	
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles				█ \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés				█ \$
INESSS	Épidermoïde	19 702 420 \$	25 349 719 \$	29 965 050 \$	75 017 189 \$	
	Non épidermoïde	78 714 499 \$	101 092 126 \$	119 246 860 \$	299 053 485 \$	
	Ensemble des populations	98 416 919 \$	126 441 845 \$	149 211 910 \$	374 070 674 \$	
	Analyses de sensibilité et autre scénario	Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^a				332 307 042 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^b				438 962 844 \$
		Exclusion des CPNPC non épidermoïdes PD-L1 <1 % ^c				240 406 070 \$

- a Les estimations retiennent des prises de parts de marché du nivolumab plus faibles, soit de 60 %, 67 % et 75 % dans le cas du CPNPC épidermoïde et de 48 %, 60 % et 62 % dans le cas du CPNPC non épidermoïde.
- b Les estimations prennent en compte un plus grand nombre de patients.
- c Les estimations excluent les patients atteints d'un CPNPC non épidermoïdes dont le niveau d'expression de PD-L1 est inférieur à 1 %

Plusieurs hypothèses émises par le fabricant ont été modifiées par l'INESSS, notamment :

- La proportion de patients traités : En deuxième intention, celle-ci serait plus importante, soit de 30 % dans le cas du CPNPC épidermoïde et 34 % dans le cas du CPNPC non épidermoïde. En troisième intention, les proportions seraient légèrement plus faibles que celles du fabricant. Cette modification a un effet important sur les coûts.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- Parts de marché du nivolumab : Considérant l'efficacité supérieure et le profil d'innocuité avantageux du nivolumab par rapport au docetaxel et la présence d'un programme compassionnel du fabricant lui donnant un accès anticipé au marché, les parts de marché du fabricant sont sous-estimées. Ainsi, l'INESSS suppose qu'elles seraient :
 - en deuxième intention de 78 %, 83 % et 90 % pour les trois premières années dans le cas du CPNPC épidermoïde et de 75 %, 80 % et 85 % dans le cas du CPNPC non épidermoïde;
 - en troisième intention de 75 %, 20 % et 5 % pour les trois premières années dans le cas des CPNPC épidermoïde et non épidermoïde, ce qui explique un nombre plus important de patients la première année.
 Ces modifications ont un effet important sur les coûts.
- Durée de traitement du nivolumab : Celle-ci serait légèrement supérieure, estimée à partir du scénario de base de l'analyse pharmacoéconomique de l'INESSS.
- Parts de marché du docetaxel : Celles-ci seraient beaucoup plus importantes que celles du pemetrexed et de l'erlotinib en deuxième intention de traitement dans le cas du CPNPC non épidermoïde.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 374,1 M\$ (moyenne de 124,7 M\$/an) pourraient s'ajouter au budget des établissements pour les trois premières années suivant l'inscription de nivolumab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse que 6 329 patients seraient traités au cours de ces années (nombre moyen annuel de 2 110 patients). Son inscription entraînerait aussi des économies de 3,7 M\$ pour le budget de la RAMQ en raison de la diminution de l'utilisation de l'erlotinib.

L'INESSS est préoccupé par l'ampleur du coût associé aux pertes en médicament du nivolumab. Bien que celles-ci soient relativement peu importantes lorsque prises de façon individuelles, elles peuvent s'avérer très élevées à l'échelle de la province. De fait, le coût associé à l'impossibilité de récupérer la portion non utilisée du nivolumab suivant son administration pour 50 % des patients est estimé à 9,2 M\$ sur trois ans; ceci est considéré dans l'analyse d'impact budgétaire.

Enfin, un scénario excluant les patients atteints d'un CPNPC non épidermoïdes dont le niveau d'expression de PD-L1 est inférieur à 1 % est également exploré. En effectuant cette modification, les coûts additionnels de 374,1 M\$ au budget des établissements sont réduits à 240,4 M\$.

Coût d'opportunité lié à l'inscription et exemples économiques

L'arrivée des immunothérapies ciblant le PD-L1 dans l'arsenal thérapeutique de plusieurs cancers place le décideur dans une position difficile. D'un côté, les bienfaits de ces thérapies peuvent être très importants pour un nombre relativement élevé de personnes. De l'autre côté, le prix demandé pour ces thérapies à visée palliative est démesuré. Par ailleurs, compte tenu du faible pourcentage en absolu de personnes ayant une réponse tumorale objective, une proportion importante des sommes allouées pour l'usage de ces thérapies serait investie chez des personnes qui en bénéficieraient peu ou pas.

L'inscription du nivolumab représente un coût d'opportunité sans précédent pour les établissements de 124,7 M\$ annuellement pour le traitement de 2 110 patients. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'inscription du médicament. Les établissements ont l'obligation d'atteindre l'équilibre budgétaire. L'ajout du nivolumab à la *Liste des médicaments – Établissements* leur impose un fardeau économique difficile à gérer, mettant en péril leur capacité à garantir un accès équitable et raisonnable aux soins de santé. À cet effet, l'INESSS tient à préciser que les conséquences de cet impact budgétaire et de son coût d'opportunité pourraient plus durement toucher les centres de référence et affiliés, désignés pour le traitement du cancer du poumon.

Coût d'opportunité lié à l'inscription du nivolumab – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 124 690 225 \$

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement du CPNPC localement avancé ou métastatique avec le nivolumab	59 095 \$ en coût additionnel annuel moyen par patient	2 110 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent des dépenses en médicament des 5 centres de référence ^a désignés pour le traitement du cancer du poumon au Québec	130,4 M\$/an ^b	96 % des dépenses annuelles
Équivalent en nombre d'heures pour des soins infirmiers à domicile	69 \$/heure	1 812 358 heures
Équivalent annuel en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	61 418 \$/place	2 030 places
Équivalent annuel en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	68 000 \$/lit	1 834 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	228 \$/jour	547 896 jours

- a Les centres de références désignés par le ministère de la Santé et des Services Sociaux sont les suivants : Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Centre universitaire de santé McGill, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec et l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal.
- b Ce montant est obtenu à partir des rapports financiers des établissements de la santé et des services sociaux pour l'exercice financier 2014-2015.

Perspective du patient

Lors de l'évaluation du nivolumab pour le traitement du CPNPC, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patients ou de groupes de patients. Par conséquent, les éléments mentionnés dans la perspective du patient proviennent de la littérature grise notamment de forums sur le cancer du poumon et de sites Web de groupes de défense des patients atteints de ce type de cancer.

Les personnes atteintes d'un CPNPC au stade localement avancé ou métastatique sont confrontées à un pronostic sombre, leur espérance de vie étant généralement de moins de 5 ans. Celles-ci évoquent que la maladie provoque notamment de la fatigue, une perte de l'appétit, de la toux et de la douleur. Elle contraint des personnes à restreindre leurs activités, à abandonner leur emploi ou à demeurer à la maison. La majorité d'entre elles mentionnent que les incertitudes liées au futur et à l'accessibilité à de nouveaux médicaments engendrent fréquemment stress, dépression et insomnie et contribuent à la détérioration de leur qualité de vie, sans compter les conséquences sur leur vie familiale. Par conséquent, les patients témoignent d'un besoin pour de nouvelles thérapies efficaces et sécuritaires. Avoir accès à un

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

médicament qui permettrait à certains patients de survivre plus longtemps et qui est peu toxique est considéré comme essentiel. Le nivolumab correspond donc à ce besoin thérapeutique recherché, en prolongeant la survie des patients d'environ 3 mois et en ayant un profil de toxicité favorable par rapport au docetaxel.

Perspective du clinicien

Le nivolumab représente une avancée majeure pour le traitement des personnes atteintes d'un CPNPC épidermoïde ou non épidermoïde au stade localement avancé ou métastatique ayant déjà été traitées avec une chimiothérapie à base de sels de platine. Il s'agit d'une immunothérapie qui permet de modifier le cours naturel de ce cancer. Actuellement, à ce stade de la maladie, les patients peuvent recevoir le docetaxel ou l'erlotinib, quelle que soit l'histologie de leur tumeur, ou le pemetrexed s'ils présentent une tumeur de type non épidermoïde. Le docetaxel, considéré comme le standard actuel en deuxième intention, a une efficacité modeste et un profil d'effets indésirables défavorable. La durée de la réponse avec ce traitement est en général relativement courte. Les données concernant le nivolumab démontrent qu'il prolonge la survie des patients d'environ 3 mois comparativement au docetaxel, ce qui est jugé d'une ampleur cliniquement importante. De plus, il permet l'obtention d'une réponse tumorale objective chez davantage de patients et pour une durée plus longue que le docetaxel. Par ailleurs, l'efficacité du nivolumab semble être influencée par le niveau d'expression de PD-L1 des patients présentant une tumeur non épidermoïde, mais pas chez ceux atteints d'une tumeur épidermoïde. Actuellement, quelques tests commerciaux sont disponibles pour l'analyse du niveau d'expression tumorale de PD-L1 et d'autres sont en cours de développement. Enfin, ce traitement est généralement bien toléré et apparaît moins toxique que le docetaxel. C'est pourquoi, certains cliniciens voudraient pouvoir offrir le nivolumab chez les patients dont le statut de performance selon l'ECOG est de 2. Notons que l'appréciation de l'efficacité et de l'innocuité du nivolumab repose sur des données d'un niveau de preuve élevé.

L'absence de remboursement d'un médicament dont la valeur thérapeutique est reconnue place les cliniciens dans une position difficile des points de vue juridique, éthique et déontologique. L'évolution de ces concepts conduit en effet à conclure que le respect des principes du consentement éclairé oblige le médecin à divulguer à son patient les diverses options de traitement appropriées. Les médecins estiment qu'ils ne satisferaient pas les exigences d'un consentement éclairé s'ils ne dévoilaient pas l'existence d'une option qui n'est pas inscrite à la *Liste des médicaments – Établissements*.

Le médecin doit donc exposer les motifs de la décision ministérielle et l'existence de la mesure de nécessité médicale particulière prévue à l'article 116 de la Loi sur les services de santé et les services sociaux. Le médecin peut être appelé à faire cette demande. Les cliniciens sont préoccupés par les iniquités résultant du recours à ce mécanisme : les décisions varient selon les établissements. Cette mesure s'inscrit dans un processus administratif moins transparent que l'évaluation réalisée par l'INESSS et pour lequel il n'existe pas de mécanisme de reddition de compte explicite.

Les cliniciens sont également conscients des problèmes d'allocation des ressources. Ils témoignent d'une grande préoccupation quant au fardeau financier que l'inscription de ce médicament à la liste imposerait aux établissements de santé.

<p>Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>
--

Perspective du citoyen

Actuellement, l'analyse de la perspective citoyenne est difficile à mener, car il n'existe pas d'écrits scientifiques ou éthiques propres à chaque médicament. Il faut donc aborder les évaluations en opérant une remontée vers des thèmes plus généraux, par exemple : un allongement modeste de la vie à un coût potentiellement très élevé, l'attitude souhaitable devant des données de qualité modestes quand nous savons pertinemment qu'il serait illusoire d'espérer la publication de données de meilleure qualité, la difficulté de comparer le traitement des maladies chroniques avec celui des maladies aiguës.

Mais encore faudrait-il clarifier le sens même de l'exercice. Qu'entend-on exactement par « perspective citoyenne »? Il nous semble que ce concept devient plus clair lorsqu'on le met en parallèle avec la « perspective patient ». Celle-ci vise à donner voix aux patients et à leurs proches, à permettre la prise en compte d'éléments expérientiels qui ne peuvent être saisis par les sources classiques. Elle favorise également la prise en compte de connaissances d'un autre type que scientifiques. Bien que le citoyen ait fait l'expérience de la maladie, il adopte une perspective plus distanciée, mais toujours empathique. La perspective citoyenne exige de considérer la santé parmi un ensemble de biens fondamentaux que l'état doit promouvoir. Le regard citoyen est d'une ampleur plus grande que celui du contribuable, ce dernier se préoccupe de l'impact de la fiscalité alors que le premier se préoccupe du bien de l'ensemble des citoyens et des arbitrages nécessaires pour la réalisation des biens fondamentaux que sont la santé, l'éducation, le développement durable, la culture, etc. La préoccupation de l'équité domine le regard citoyen, qui est enfin particulièrement attentif aux mesures qui rendent le débat démocratique possible : participation des concernés, diffusion de l'information, régulation des conflits d'intérêts. Ajoutons un élément paradoxal, le regard citoyen perçoit la diversité des conceptions du monde, des valeurs et des représentations de la vie bonne. Il favorise un vivre ensemble qui assume la diversité.

C'est dans cette perspective que l'INESSS a pris en considération des éléments issus d'une recension ciblée des écrits sur le concept de justice distributive ainsi que sur différents éléments issus d'une analyse ciblée des médias et des médias sociaux face aux traitements en oncologie ainsi qu'à la question de l'accès aux soins de santé. Il s'agit d'une démarche préliminaire qui doit être abordée de façon critique et en tenant compte de ses limites méthodologiques. La perspective citoyenne n'est pas le simple reflet des valeurs et jugements ambiants. Bien que l'exercice soit périlleux, faute de pouvoir réunir des citoyens et de mettre en place les conditions idéales d'une délibération en termes de représentation et d'information, ce point de vue doit être construit de façon critique en imaginant quel serait le point de vue d'un citoyen soucieux du bien commun, indépendant et informé.

Le Québec s'est doté d'un système public de soins de santé, car la santé est considérée comme une valeur importante. De plus, les Québécois adhèrent à un idéal de solidarité qui les motive à assumer collectivement les risques liés à la santé. Le citoyen adhère à l'objectif d'un « accès équitable et raisonnable aux soins de santé » que le législateur a inscrit dans la législation. Cependant, cet « accès raisonnable » exige la prise en compte des ressources disponibles, il en va de la pérennité du système. Les coûts d'opportunité sont des paramètres incontournables. Par ailleurs, l'« équitable » impose, en outre, la recherche de la juste proportion des ressources en fonction de la morbidité et de la mortalité associées à des problèmes de santé.

<p>Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>
--

L'INESSS estime qu'il est crucial, lorsqu'il évalue l'opportunité d'inscrire un médicament dans la perspective du citoyen, d'apprécier le coût d'opportunité d'une nouvelle stratégie thérapeutique et le bienfait clinique qu'il peut procurer; et de mettre en évidence les renoncements que tout choix implique, donc les gains en santé qui pourraient être atteints avec la même somme dans d'autres maladies. Il ne lui appartient pas de procéder à l'analyse pour d'autres domaines, néanmoins, l'INESSS, en valorisant la perspective citoyenne, met en évidence que le décideur public ne peut échapper à l'exercice risqué, mais inévitable de pondérer le gain en santé obtenu avec une nouvelle thérapie à ce qui pourrait être créé dans d'autres situations. La transparence des processus, des informations, des jugements quant à la qualité et la disponibilité de l'information pavent la voie au respect de décisions reposant souvent sur des données comportant de nombreuses incertitudes et qui doivent pourtant servir à trancher dans les domaines les plus sensibles : la vie, la mort, la souffrance.

L'INESSS est d'avis qu'aux yeux d'un citoyen il serait raisonnable de convenir que le nivolumab représente une option thérapeutique qui peut être jugée significative, puisqu'elle permet de prolonger la survie chez une proportion importante de personnes atteintes d'un CPNPC épidermoïde ou non épidermoïde au stade localement avancé ou métastatique ayant déjà été traitées avec une chimiothérapie à base de sels de platine. Cependant, considérant le fardeau financier important que l'inscription de ce médicament engendrerait, il craint que cela nuise à l'accès aux soins de santé de base. Dans une perspective de justice distributive, son remboursement ne constitue donc pas une décision responsable, juste et équitable compte tenu du coût soumis par le fabricant.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus à la loi

Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis qu'il n'est pas raisonnable d'inscrire le nivolumab sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du CPNPC au stade localement avancé ou métastatique.

La recommandation unanime des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- Le nivolumab prolonge la survie médiane globale de 3,2 mois par rapport au docetaxel chez les patients atteints d'un CPNPC épidermoïde localement avancé ou métastatique ayant déjà été traités avec une chimiothérapie à base de sels de platine. Chez ceux atteints d'un CPNPC non épidermoïde localement avancé ou métastatique après l'échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine et d'un ITK si la tumeur présente une mutation de l'EGFR ou un réarrangement du gène ALK et un ITK, le nivolumab prolonge la survie médiane globale de 2,8 mois. Ces bénéfices sont jugés cliniquement importants.
- Le pourcentage de personnes ayant une réponse tumorale objective est important par rapport à celui du docetaxel.
- La toxicité du nivolumab est faible comparativement au docetaxel et il est généralement bien toléré.
- Le nivolumab représenterait une option de traitement additionnelle chez les personnes atteintes d'un CPNPC localement avancé ou métastatique ayant déjà été traitées avec une chimiothérapie à base de sels de platine, quelle que soit

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

l'histologie de leur tumeur. Ce médicament viendrait combler un besoin de santé important.

- Comparativement au docetaxel, les ratios coût-utilité différentiels estimés de 187 413 \$/QALY gagné pour le CPNPC épidermoïde et de 204 415 \$/QALY gagné pour le CPNPC non épidermoïde sont jugés très élevés.
- Il s'agit d'un médicament très coûteux et son usage engendrerait des coûts sans précédent sur le budget des établissements de l'ordre de 374,1 M\$ pour les trois prochaines années. D'importantes pertes en médicament sont aussi à prévoir. Si l'on venait à exclure les patients atteints d'un CPNPC non épidermoïdes dont le niveau d'expression de PD-L1 est inférieur à 1 %, ces coûts seraient réduits à 240,4 M\$.
- L'inscription du nivolumab représente un coût d'opportunité majeur pour les établissements de santé et plus spécifiquement, pour les centres de référence et affiliés, désignés pour le traitement du cancer du poumon.
- Considérant le fardeau financier important que l'inscription de ce médicament inefficace à la liste imposerait aux établissements de santé, une recommandation de refus d'inscription est justifiée.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Borghaei H, Brahmer J, Horn L, et coll.** Nivolumab vs docetaxel in patients with advanced NSCLC : CheckMate017/057 2-year update and exploratory cytokine profile analyses. ASCO 2016. [En ligne. Page consulté le 13 juin 2016] : http://abstracts.asco.org/176/AbstView_176_163741.html
- **Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et coll.** Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2015 Oct 22; 373(17):1627-39.
- **Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et coll.** Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous cell non-small-cell lung cancer. NEJM 2015; Jul 9;373(2):123-35.
- **Goeree R, Villeneuve J, Goeree J, et coll.** Economic evaluation of nivolumab for the treatment of second-line advanced squamous NSCLC in Canada: a comparison of modelling approaches to estimate and extrapolate survival outcomes. J Med Econ 2016; 1:1-15.
- **Gralia RJ, Spigel D, Bennett B, et coll.** Lung Cancer Symptom Scale as a marker of treatment benefit with nivolumab vs docetaxel in patients with advanced non-squamous NSCLC from CheckMate 057. ASCO 2016. [En ligne. Page consulté le 13 juin 2016] : http://abstracts.asco.org/176/AbstView_176_164189.html
- **Rizvi NA, Mazières J, Planchard D, et coll.** Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. Lancet Oncol 2015; 16(3):257-65.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).