

OPDIVO^{MC} – Carcinome hépatocellulaire

Avis transmis à la ministre en novembre 2018

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)

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre de ne pas ajouter une indication reconnue à Opdivo^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) ayant déjà été traités avec le sorafenib, car la valeur thérapeutique n'est pas démontrée.

À l'intention du public

Opdivo^{MC} est un médicament qui est notamment indiqué pour traiter le cancer du foie à un stade avancé, suivant l'usage de Nexavar^{MC}, un autre traitement anticancéreux. Malheureusement, jusqu'à présent aucune option thérapeutique n'est disponible à ce stade de la maladie; les meilleurs soins de soutien sont offerts aux patients et leur espérance de vie est d'environ huit mois. Santé Canada a accepté qu'Opdivo^{MC} puisse être donné à ces patients à la condition d'obtenir dans les prochaines années des données pour confirmer ses bienfaits cliniques.

L'INESSS a analysé une étude qui évalue l'efficacité et l'innocuité d'Opdivo^{MC} chez les personnes atteintes d'un cancer du foie à un stade avancé et qui ont présenté un échec ou une intolérance à Nexavar^{MC}. Il juge que cette étude est de trop faible qualité et qu'elle comporte beaucoup trop de lacunes pour confirmer les bienfaits de ce traitement sur le cancer du foie. En conséquence, en raison des preuves insuffisantes de son efficacité, l'INESSS n'est pas en mesure de reconnaître la valeur thérapeutique d'Opdivo^{MC}.

Puisque la valeur thérapeutique d'Opdivo^{MC} n'est pas reconnue, les quatre autres aspects prévus par la loi (justesse du prix, rapport entre le coût et l'efficacité du traitement, conséquences de l'inscription du médicament à la liste sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé et des services sociaux, ainsi que l'opportunité de l'inscription du médicament à la liste au regard de l'objet du régime général) n'ont pas été évalués.

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

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 oncologues médicaux, de radio-oncologues, de chirurgiens et de pharmaciens spécialisés en oncologie.

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 et présentatrices de l'antigène. 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 antitumorale.

Santé Canada a émis un avis de conformité conditionnel pour le nivolumab, dans l'attente des résultats d'études permettant notamment d'avérer son bienfait clinique, pour l'indication suivante : « en monothérapie chez les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé (ne se prêtant pas à un traitement curatif ou à des mesures thérapeutiques locales) ou métastatique qui présentent une intolérance au sorafenib ou dont la maladie a progressé pendant un traitement par le sorafenib ». Il s'agit de la première évaluation d'Opdivo^{MC} par l'INESSS pour cette indication.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le CHC est une tumeur maligne des cellules du parenchyme hépatique et représente plus de 90 % des cas de cancer du foie (Llovet 2016). La Société canadienne du cancer estime qu'en 2017, 660 nouveaux cas de cancer du foie ont été diagnostiqués au Québec et que 285 personnes sont décédées des suites de cette maladie. Plus de 80 % des CHC sont associés à une cirrhose hépatique dont l'étiologie est le plus souvent liée à une hépatite virale B (HVB), à une hépatite virale C (HVC) ou à l'abus d'alcool (Llovet). Il s'agit d'un type de cancer agressif qui ne provoque généralement des symptômes qu'à un stade avancé de la maladie. Par conséquent, la plupart des personnes atteintes sont diagnostiquées tardivement et présentent un mauvais pronostic (Block 2010, Daher 2018).

Le CHC de stade avancé non résécable ou métastatique est incurable. Son pronostic dépend alors non seulement du stade de la maladie, mais aussi du statut fonctionnel hépatique et de l'état général du patient. Lorsque les patients ne peuvent bénéficier d'une thérapie locorégionale palliative (embolisation, chimioembolisation ou radioembolisation), une thérapie ciblée avec le sorafenib, un inhibiteur de multiples récepteurs à activité tyrosine kinase, est actuellement le traitement de référence. Ce dernier n'est pas inscrit aux listes des médicaments, mais il est disponible pour certains patients par l'entremise de la mesure du patient d'exception de la RAMQ. Il n'existe pas de traitement standard à la suite d'un échec avec le sorafenib. Le CHC répond généralement peu à la chimiothérapie cytotoxique (Daher).

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude CheckMate 040 (Crocenzi 2017, El-Khoueiry 2017, EMA 2017) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Il s'agit d'un essai de phase I/II multicentrique, sans groupe comparateur, sans insu et à cohorte multiple, qui a pour but d'estimer l'activité antitumorale et d'évaluer l'innocuité du nivolumab en monothérapie ou en association, en première ou deuxième intention de traitement du CHC avancé.

La population d'intérêt selon l'indication octroyée par Santé Canada correspond à une sous-population de la phase d'expansion (cohorte 2) de l'étude CheckMate 040. Les 145 sujets composant cette sous-population sont atteints d'un CHC de stade B ou C selon le Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), ne se prêtant pas à une thérapie curative ou à un traitement locorégional et ayant déjà été traités avec le sorafenib. Ils devaient notamment présenter une progression pendant un traitement au sorafenib ou une intolérance à ce dernier, une fonction hépatique non altérée (stade Child-Pugh A) ainsi qu'un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1. Les patients étaient admis sans égard au niveau d'expression de PD-L1 ou à la présence d'une HVB ou d'une HVC. Le nivolumab était administré à raison d'une dose de 3 mg/kg toutes les deux semaines jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. La poursuite du traitement au nivolumab était toutefois permise après la progression initiale, et ce, à la discrétion des investigateurs. En présence d'effets indésirables significatifs liés au traitement, son administration pouvait être interrompue temporairement, mais la dose ne pouvait être réduite.

Le paramètre d'évaluation principal est le taux de réponse objective confirmée, déterminée par un comité indépendant. Les principaux résultats, obtenus après des suivis médian et minimum de 10,6 mois et de 15 mois, respectivement, sont présentés dans le tableau suivant.

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Principaux résultats d'efficacité chez la population intolérante ou réfractaire au sorafenib de la cohorte d'expansion de l'étude CheckMate 040 (EMA 2017, Crocenzi 2017)

Paramètre d'efficacité ^a	Nivolumab (n = 145)	
	Pourcentage de patients ou durée	Intervalle de confiance à 95 %
ANALYSE RÉALISÉE APRÈS UN SUIVI MÉDIAN DE 10,6 MOIS (8 AOÛT 2016)^b		
Réponse objective ^c	14,5 %	9,2 % à 21,3 %
Réponse complète ^d	0,7 %	0,0 % à 3,8 %
Maîtrise de la maladie ^e	55,2 %	46,7 % à 63,4 %
Survie médiane sans progression	2,8 mois	2,6 mois à 4,0 mois
ANALYSE RÉALISÉE APRÈS UN SUIVI MINIMUM DE 15 MOIS (17 MARS 2017)^f		
Durée médiane de la réponse	16,6 mois	3,2 mois à non estimable
Survie médiane globale	15,6 mois	13,2 mois à 18,9 mois

a Déterminé par un comité indépendant.

b Ces données proviennent de l'European Medicines Agency (EMA 2017).

c Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation RECIST v1.1 (Eisenhauer 2009).

d Pourcentage de patients ayant une réponse complète déterminée selon les critères d'évaluation RECIST v1.1 (Eisenhauer).

e Pourcentage de patients ayant une réponse complète, une réponse partielle ou une maladie stable déterminée selon les critères d'évaluation RECIST v1.1 (Eisenhauer).

f Ces données proviennent de la présentation de Crocenzi (2017).

Les éléments clés relevés durant l'analyse de la validité interne de l'étude sont les suivants :

- Il s'agit d'une étude de très faible niveau de preuve : étude de phase I/II, sans insu et sans traitement comparateur. Elle comporte de nombreuses faiblesses méthodologiques et les risques de biais, notamment celui de sélection, sont très élevés, ce qui limite la portée des résultats. L'INESSS déplore l'absence d'une étude comparative, celle-ci étant réalisable.
- L'évaluation repose sur une analyse non planifiée qui porte sur une petite sous-population de patients de la cohorte d'expansion (phase Ib), définie *a posteriori* et évaluée de façon rétrospective. Cette analyse *post hoc* ne peut être considérée qu'à titre exploratoire, afin de générer des hypothèses, et les résultats ne peuvent être interprétés qu'avec une extrême prudence.
- Un biais de sélection favorisant l'inclusion de patients atteints d'une maladie relativement indolente est possible. En effet, le délai entre le diagnostic et le début de l'étude était supérieur à 5 ans chez plus de 20 % des patients. Les experts consultés sont d'avis que cette proportion est très élevée pour ce type de cancer, ce qui pourrait avoir influencé les résultats de survie globale.
- Aucun plan statistique adéquat n'a été élaboré pour la cohorte d'expansion de cette étude. Les analyses d'efficacité sont exploratoires et descriptives, ce qui augmente l'incertitude associée à l'appréciation des résultats.
- Bien que le paramètre d'évaluation principal soit acceptable pour une étude de phase Ib, les experts sont d'avis que dans le contexte du CHC et à l'intention de traitement visée, le taux 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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

réponse objective ne peut témoigner que de l'activité biologique d'un traitement, et non de son efficacité, d'autant plus qu'il n'y avait pas de traitement comparateur. Par ailleurs, la corrélation entre la survie globale, le paramètre clinique d'intérêt, et la réponse tumorale n'a pas été démontrée pour ce type de cancer.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- Les caractéristiques initiales des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci, majoritairement des hommes (77 %) et des Asiatiques (52 %), avaient un âge médian de 63 ans et présentaient un statut de performance selon l'ECOG de 0 (64 %). L'ensemble présentait une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A) et la plupart étaient atteints d'un CHC de stade C (87 %) selon la classification du BCLC, et ils étaient intolérants (8,3 %) ou réfractaires (91 %) au sorafenib. Environ 34 % avaient une HVB, 30 % une HVC et 19 % une maladie hépatique liée à l'alcool.
- La population étudiée est très hétérogène, notamment au regard de l'étiologie du cancer, et elle est hautement sélectionnée puisqu'elle n'inclut que les sujets présentant un bon état général ainsi qu'une fonction hépatique préservée. En pratique clinique, les patients présentent assez souvent une atteinte hépatique plus importante et un état de santé plus détérioré. Toutefois, hormis le pourcentage élevé d'Asiatiques, les experts consultés considèrent que la population semble somme toute assez représentative de celle qui serait traitée au nivolumab au Québec à ce stade de la maladie.

Les résultats obtenus chez la sous-population de la cohorte d'expansion semblent indiquer que le nivolumab entraîne une réponse objective chez près de 15 % des patients atteints d'un CHC, réfractaires ou intolérants au sorafenib. L'INESSS juge ce résultat intéressant, du fait qu'il est supérieur aux taux de réponse observés dans cette pathologie avec les inhibiteurs de tyrosine kinase (2 % à 11 % selon les critères utilisés) (Abou-Alfa 2018, Bruix 2017, Llovet 2008). De plus, ces réponses semblent durables. Toutefois, l'Institut considère que les données doivent être interprétées avec une extrême prudence, en raison de la faiblesse de la preuve et des nombreuses limites méthodologiques énumérées précédemment. Il en est de même pour la médiane de survie globale, qui, bien que prometteuse, pourrait avoir été influencée positivement par plusieurs facteurs confusionnels, notamment la petite taille de l'échantillon ainsi que l'hétérogénéité et le pronostic de la population étudiée. D'ailleurs, selon une analyse exploratoire, la médiane de survie globale est de 16,3 mois (intervalle de confiance à 95 % : 13,8 à 19,4) chez les patients n'ayant pas répondu (réponse complète ou partielle) au nivolumab après 4,5 mois de traitement (EMA 2017). L'INESSS est d'avis que le devis et l'objectif de l'étude permettent uniquement de constater une activité antitumorale et non d'apprécier l'ampleur de l'efficacité potentielle du nivolumab.

Quant à l'innocuité, les effets indésirables de grades 3 ou 4 les plus fréquemment rapportés avec le nivolumab dans la population d'intérêt sont l'élévation des enzymes hépatiques AST (9,7 %) et ALT (6,2 %), la douleur abdominale (3,4 %) et la fatigue (2,8 %). Le pourcentage de patients ayant cessé le traitement en raison des effets indésirables (2,1 %) ou l'ayant arrêté temporairement (6,9 %) est faible et aucun décès attribuable au traitement n'est survenu. En somme, la toxicité du nivolumab est acceptable et il est généralement bien toléré, notamment sur le plan de la toxicité hépatique, ce qui est rassurant pour une population souffrant d'hépatopathie.

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de cliniciens. Les éléments mentionnés proviennent des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Le CHC avancé est un cancer agressif, mais très hétérogène. Bien que son pronostic soit généralement mauvais, il varie selon les patients. Après l'usage du sorafenib, les options de traitement sont très limitées et les patients ne répondent généralement pas bien aux chimiothérapies cytotoxiques. Aussi de nouveaux traitements sont nécessaires. Le nivolumab, traitement dont l'efficacité est démontrée dans plusieurs types de cancer et dont la toxicité est acceptable, aurait pu être une option intéressante. Malgré des données qui semblent indiquer que le nivolumab exerce une activité antitumorale sur le CHC après l'usage du sorafenib, le but des traitements à ce stade de la maladie est de prolonger la vie des patients. La corrélation entre la survie globale et la réponse tumorale n'a pas été démontrée pour cette pathologie. De plus, sans groupe comparateur, il appert très difficile de se prononcer sur l'ampleur du bénéfice potentiel. Des données de meilleure qualité et comparatives sont requises pour mieux évaluer l'effet réel du nivolumab en deuxième intention de traitement ou plus du CHC.

Perspective du patient

Les éléments mentionnés dans la perspective du patient proviennent de lettres reçues des patients ou des groupes de patients au cours de l'évaluation du nivolumab.

Les personnes atteintes d'un CHC au stade avancé et dont la maladie a progressé à la suite d'un traitement au sorafenib sont confrontées à un pronostic sombre, leur espérance de vie étant généralement estimée à moins d'un an. La qualité de vie de ces personnes est fortement détériorée, principalement en raison de la fatigue, de la douleur abdominale et de la nausée. D'autres facteurs affectant leur qualité de vie incluent la perte d'appétit, la diarrhée, les troubles dermatologiques et l'alopécie. Ces symptômes peuvent nuire au patient, à sa capacité à remplir ses obligations familiales ainsi qu'à accomplir ses activités quotidiennes. De plus, ces personnes sont en proie à des ascites récurrentes (accumulation de liquide dans l'abdomen) qui nécessitent de multiples paracentèses (élimination du liquide de l'abdomen) difficiles à supporter. Les patients s'affaiblissent progressivement et maigrissent. Ils peuvent également développer des jaunisses et des encéphalopathies hépatiques (dégradation de la fonction cérébrale) qui peuvent s'avérer très pénibles pour eux et leurs proches aidants. Par ailleurs, ce type de cancer est difficile à traiter puisqu'il résulte généralement d'une maladie hépatique sous-jacente préexistante et progressive affectant déjà le fonctionnement des patients. Les douleurs importantes provoquées par la maladie sont en conséquence difficiles à soulager, car les opioïdes sont contre-indiqués chez les patients présentant une insuffisance hépatique avancée. Mentionnons également que les traitements disponibles au stade avancé de la maladie (la chimioembolisation et le sorafenib) sont difficiles à tolérer. Les patients rapportent que les effets indésirables qu'ils provoquent, notamment la douleur, la fatigue, le prurit, les vomissements et les étourdissements sont souvent débilissants et diminuent d'autant plus leur qualité de vie. Par conséquent, ils témoignent d'un besoin de nouvelles thérapies efficaces et sécuritaires. Avoir accès à un médicament au profil d'innocuité acceptable est considéré comme essentiel.

Besoin de santé

Les patients atteints d'un CHC avancé non résécable ou métastatique dont la maladie a progressé pendant un traitement avec le sorafenib ou qui lui sont intolérants ont peu d'options thérapeutiques.

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Actuellement, aucun traitement n'est inscrit aux listes des médicaments à ce stade de la maladie. De plus, ce type de cancer est généralement réfractaire aux chimiothérapies cytotoxiques. Par conséquent, le besoin de santé est très important. Bien que le nivolumab représente une nouvelle option de traitement, les données évaluées ne permettent pas d'établir qu'il pourrait combler ce besoin.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que le nivolumab ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement du CHC, chez les patients ayant déjà été traités au sorafenib.

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

Motifs de la position unanime

- Les données proviennent d'une étude de très faible niveau de preuve; elles ne permettent pas de statuer sur les bénéfices cliniques du nivolumab, en raison de limites méthodologiques trop importantes.
- Bien que le taux de réponse objective obtenu soit intéressant, dans le contexte du CHC à l'intention de traitement visée, il ne permet que de constater une activité biologique sans toutefois être en mesure de confirmer l'efficacité du nivolumab dans cette pathologie.
- En absence de traitement comparateur, l'hétérogénéité de la population et le pronostic variable des patients atteints de CHC rendent impossible la quantification de l'ampleur des résultats obtenus dans l'étude.
- Il existe un besoin de santé important à ce stade de la maladie, mais les données évaluées sont insuffisantes et ne permettent pas d'affirmer que le nivolumab comblerait ce besoin.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et coll.** Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379(1):54-63.
- **Block T, Mehta AS et London WT.** Hepatocellular carcinoma of the liver. *Cancer Biomark* 2010;9(1-6):375-83.
- **Bruix J, Qin S, Merle P, et coll.** Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:56-66.
- **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer:** Statistiques canadiennes sur le cancer, 2017. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer; 2017.
- **Crocenzi TS, El-Khoueiry AB, Yau T, et coll.** Nivolumab in sorafenib-naïve and –experienced patients with advanced hepatocellular carcinoma: CheckMate 040 study. [Abstract 4013]. Présentation orale effectuée au congrès annuel de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2017; 2-6 juin; Chicago, Illinois, USA.
- **Daher S, Massarwa M, Benson AA, et coll.** Current and future treatment of hepatocellular carcinoma: an updated comprehensive review. *J Clin Transl Hepatol* 2018;6(1):69-78.
- **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et coll.** New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-47.
- **El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et coll.** Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet* 2017;389(10088):2492-502.

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- **European Medicines Agency.** Withdrawal assessment report for nivolumab (Opdivo). EMEA/H/C/003985/II/0029. 22 juin 2017. Disponible à: <http://www.ema.europa.eu>.
- **Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et coll.** Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2008;359(4):378-90.
- **Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, et coll.** Hepatocellular carcinoma. Nat Rev Dis Primers 2016;2:16018.

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).