

OPDIVO^{MC} – Toutes indications

Avis transmis à la ministre en décembre 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)

Modification des indications reconnues

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre de modifier les indications reconnues d'Opdivo^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du cancer de la tête et du cou, du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC), de l'adénocarcinome rénal et du mélanome, afin d'en retirer les doses, d'en accroître la concordance et de fusionner celles pour le traitement du CPNPC. Les indications reconnues deviendraient les suivantes :

Indications reconnues proposées

- ◆ pour le traitement du carcinome épidermoïde de la tête et du cou à un stade métastatique ou localement avancé, sans possibilité de traitement local à visée curative, chez les personnes :
 - dont la maladie a progressé pendant ou dans les 6 mois suivant la dernière dose d'une chimiothérapie à base de sels de platine;
et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1;
et
 - dont les métastases au système nerveux central, si présentes, sont traitées et stables.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie selon les critères iRECIST, confirmée par imagerie.

- ◆ en monothérapie pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules au stade localement avancé ou métastatique chez les personnes :
 - dont le cancer a progressé malgré l'administration d'une chimiothérapie à base de sels de platine. De plus, chez les personnes dont la tumeur présente une mutation activatrice de la

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).

tyrosine kinase de l'EGFR ou un réarrangement du gène ALK, le cancer doit également avoir progressé malgré l'administration d'un inhibiteur de la tyrosine kinase de l'EGFR ou de l'ALK;

et

- dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1;
- et
- dont les métastases au système nerveux central, si présentes, sont traitées et stables.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie selon les critères iRECIST, confirmée par imagerie.

Il est à noter que le nivolumab n'est pas autorisé à la suite de l'échec d'un anticorps ciblant le PD-1 ou le PD-L1, si ce dernier a été administré pour le traitement du cancer du poumon.

- ◆ en monothérapie, pour le traitement de l'adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique, caractérisé par la présence de cellules claires, chez les personnes :
 - dont le cancer a progressé malgré l'administration d'au moins un traitement antiangiogénique,
 - et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie selon les critères iRECIST, confirmée par imagerie.

- ◆ en monothérapie, pour le traitement de première intention d'un mélanome non résecable ou métastatique ne présentant pas de mutation V600 du gène BRAF, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie selon les critères iRECIST, confirmée par imagerie ou basée sur l'examen physique.

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

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le nivolumab est un anticorps monoclonal recombinant humain, conçu pour bloquer l'interaction entre le récepteur de mort cellulaire programmée 1 (PD-1) et ses ligands (PD-L1 et 2) produits par les cellules tumorales. Il s'administre par voie intraveineuse et est indiqué pour le traitement du carcinome épidermoïde de la tête et du cou, du CPNPC, de l'adénocarcinome rénal, du mélanome, du carcinome hépatocellulaire (CHC) et du lymphome hodgkinien classique (LHc). À l'exception de ces deux dernières, le nivolumab est actuellement inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour les autres indications, selon certaines conditions.

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit d'une réévaluation des indications reconnues d'Opdivo^{MC} afin notamment d'assurer une cohérence avec une mise à jour de sa monographie de produit (2018). Jusqu'en juillet 2018, il y était indiqué que le nivolumab devait être administré à raison d'une dose de 3 mg/kg toutes les deux semaines. Deux nouvelles posologies ont depuis été ajoutées, soit les doses fixes de 240 mg toutes les deux semaines et de 480 mg toutes les quatre semaines, quelle que soit l'indication. Toutefois, les indications actuellement reconnues à la *Liste des médicaments – Établissements* ne permettent pas l'administration du nivolumab aux doses fixes. L'INESSS s'est également questionné sur la pertinence d'une administration séquentielle de traitements ciblant la voie de signalisation PD-1/PD-L1. Enfin, certaines modifications mineures sont apportées pour permettre une concordance entre les différentes indications proposées par l'INESSS pour le nivolumab.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique du nivolumab a déjà été reconnue par l'INESSS pour le traitement du mélanome, du CPNPC, de l'adénocarcinome rénal, du carcinome de la tête et du cou et du LHc. Elle n'a toutefois pas été reconnue pour le traitement du CHC.

L'enjeu principal de la réévaluation des indications reconnues concerne l'administration de doses fixes. Jusqu'à présent, la plupart des essais cliniques portant sur l'efficacité du nivolumab ont été réalisés avec une dose de 3 mg/kg toutes les deux semaines. Aucune étude clinique n'a comparé directement l'efficacité des doses fixes à la dose en fonction du poids. Par contre, plusieurs études exploratoires ont comparé des doses allant de 1 mg/kg jusqu'à 10 mg/kg, sans observer de différence sur le plan de l'efficacité ou des effets indésirables. De plus, des études de pharmacocinétique et de pharmacodynamie semblent indiquer que l'occupation des récepteurs PD-1 à la surface des lymphocytes T circulants dépend très peu de la dose. La mise à jour de la monographie repose principalement sur deux études pharmacocinétiques. La première est basée sur un modèle pharmacocinétique populationnel simulant un total de 100 essais cliniques portant sur 3 458 patients atteints de mélanome, de CPNPC ou d'adénocarcinome rénal (Zhao, Suryawanshi 2017). Cette analyse indique que l'exposition, l'efficacité et l'innocuité du nivolumab seraient comparables entre les groupes recevant des doses de 240 mg et ceux recevant 3 mg/kg, toutes les deux semaines. Il est à noter que la dose fixe de 240 mg a été choisie en fonction de son équivalence à la dose de 3 mg/kg pour un poids de 80 kg. La seconde est une analyse pharmacocinétique utilisant un modèle mathématique (Zhao, Ivaturi 2017). Elle a été réalisée sur des prélèvements effectués sur 3 203 patients enrôlés dans plusieurs

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).

études portant notamment sur le mélanome, le CPNPC et l'adénocarcinome rénal. Les résultats militent en faveur d'une exposition, d'une efficacité et d'une innocuité similaires entre les doses de 480 mg toutes les quatre semaines et de 3 mg/kg toutes les deux semaines. L'INESSS est d'avis que, malgré des incertitudes importantes liées aux méthodologies utilisées et l'absence de données comparatives sur l'efficacité du nivolumab aux doses de 240 mg toutes les deux semaines ou 480 mg toutes les quatre semaines, rien ne laisse présager que ces deux doses sont moins efficaces que celle de 3 mg/kg. Notons toutefois que rien n'indique également que la dose de 480 mg toutes les quatre semaines soit optimale. Néanmoins, l'INESSS juge qu'il serait approprié d'enlever la référence à la dose dans l'indication reconnue afin de permettre toutes les doses mentionnées à la monographie de produit et de laisser le choix aux cliniciens et leurs patients.

Dernièrement, des anticorps ciblant le PD-L1 ont fait leur apparition, notamment pour le traitement du CPNPC. Bien que ceux-ci ne soient pas encore inscrits sur la *Liste des médicaments – Établissements*, il n'existe aucune donnée probante concernant l'administration du nivolumab après un échec de ce type de traitement. Étant donné que le nivolumab est une immunothérapie qui emprunte la même voie de signalisation que celle des anticorps ciblant le PD-L1, que les mécanismes de résistance sont inconnus et qu'il n'existe pas de preuve d'efficacité en cas d'administration séquentielle, l'INESSS considère qu'il s'avère pertinent de modifier les indications reconnues du nivolumab afin de restreindre son usage après celle d'un anticorps ciblant le PD-L1.

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

Du point de vue pharmacoéconomique, une des modifications recommandées des indications reconnues du nivolumab, notamment celle relative au retrait de la mention de sa dose maximale autorisée, a le potentiel d'influer sur son efficience. Lors de ses précédentes évaluations, l'INESSS avait tenu compte, dans ses analyses pharmacoéconomiques, de l'utilisation d'une dose flexible de nivolumab, cette dernière étant ajustée en fonction du poids du patient. L'opportunité d'administrer le nivolumab à une dose fixe de 480 mg toutes les quatre semaines le rendrait moins efficient pour les patients dont le poids est inférieur à 80 kg, soit la majorité d'entre eux, mais plus efficient pour les patients dont le poids est de 80 kg ou plus.

Malgré cette nouvelle opportunité, l'administration du nivolumab dans la pratique clinique au Québec favorise présentement une dose ajustée en fonction du poids du patient, toutes les deux ou quatre semaines. Ces nouvelles doses fixes de 240 mg et 480 mg représentent plutôt des doses maximales. Par ailleurs, il est sous-entendu que les établissements de santé exercent un important contrôle sur l'usage de ce médicament, particulièrement en raison de son coût élevé. Pour l'ensemble de ces points, l'INESSS est d'avis que l'efficience du nivolumab ne serait pas négativement affectée par les modifications recommandées.

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)

En ce qui concerne l'impact budgétaire, l'INESSS suppose que dans l'ensemble, les modifications recommandées aux indications reconnues du nivolumab n'auront aucune incidence sur le budget des établissements de santé.

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).

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

L'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

- La monographie de produit du nivolumab a été modifiée et les doses fixes de 240 mg toutes les deux semaines et 480 mg toutes les quatre semaines ont été ajoutées à la dose de 3 mg/kg toutes les deux semaines.
- Malgré l'absence de données de bonne qualité sur l'efficacité comparative des doses fixes à celle de la dose en fonction du poids, rien ne laisse présager qu'elles sont moins efficaces que celle de 3 mg/kg.
- Aucune donnée probante n'est disponible pour étayer l'efficacité et l'innocuité du nivolumab après l'échec d'un traitement ciblant le PD-L1.
- En tenant compte de son utilisation actuelle au Québec, l'INESSS est d'avis que l'efficacité du nivolumab ne serait pas négativement affectée par les modifications proposées. De plus, dans l'ensemble, aucune incidence sur le budget des établissements de santé n'est attendue.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- En avril 2018, l'INESSS a transmis au ministre la recommandation de ne pas ajouter une indication reconnue à Opdivo^{MC} pour le traitement du LHc. Dans un souci de concordance, advenant une entente d'inscription, les indications reconnues proposées deviendraient les suivantes :

Indication reconnue (troisième intention) :

- ◆ en monothérapie, pour le traitement du lymphome de Hodgkin classique, chez les personnes :
 - dont la maladie a progressé après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques;
et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie confirmée par imagerie.

Il est à noter que le nivolumab n'est pas autorisé à la suite d'un échec avec un anticorps ciblant le PD-1 ou le PD-L1, si ce dernier a été administré pour le traitement du lymphome de Hodgkin.

Indication reconnue (quatrième intention)

- ◆ en monothérapie, pour le traitement du lymphome de Hodgkin classique, chez les personnes :
 - dont la maladie a progressé après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques et un traitement avec le brentuximab védotine;

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).

- et
- dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie confirmée par imagerie.

Il est à noter que le nivolumab n'est pas autorisé à la suite d'un échec avec un anticorps ciblant le PD-1 ou le PD-L1, si ce dernier a été administré pour le traitement du lymphome de Hodgkin.

- En octobre 2018, l'INESSS a transmis au ministre une recommandation d'ajout d'une indication reconnue à Opdivo^{MC} pour le traitement de l'adénocarcinome rénal, à certaines conditions. Dans un souci de concordance, advenant une entente d'inscription, l'indication reconnue proposée deviendrait la suivante :
 - ◆ en association avec l'ipilimumab, pour le traitement de première intention d'un adénocarcinome rénal au stade localement avancé, non résécable ou métastatique, caractérisé par la présence de cellules claires, chez les personnes :
 - présentant des facteurs de risque intermédiaire ou de mauvais pronostic;
 - et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie, selon les critères iRECIST, confirmée par imagerie.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- Monographie de produit d'Opdivo^{MD} (nivolumab). 15 novembre 2018. Disponible à: https://www.bms.com/assets/bms/ca/documents/productmonograph_fr/OPDIVO_FR_PM.pdf
- **Zhao X, Suryawanshi S, Hruska M, et coll.** Assessment of nivolumab benefit-risk profile of a 240-mg flat dose relative to a 3-mg/kg dosing regimen in patients with advanced tumors. *Ann Oncol* 2017;28(8):2002-8.
- **Zhao X, Ivaturi V, Gopalakrishnan M, et coll.** A model-based exposure-response (ER) assessment of a nivolumab (NIVO) 4-weekly (Q4W) dosing schedule across multiple tumor types. *Cancer Res* 2017;77 Suppl:13.

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).