

OPDIVO^{MC}

Carcinome urothélial

Avis transmis au ministre en avril 2023

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)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'ajouter une indication reconnue à Opdivo^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement adjuvant du carcinome urothélial, si la condition suivante est respectée.

Condition

- Médicament d'exception.

Indication reconnue

- ◆ en monothérapie, pour le traitement adjuvant du carcinome urothélial après une résection radicale, chez les personnes :
 - présentant une maladie à risque élevé de récurrence selon l'analyse pathologique des tissus réalisée lors de la résection radicale, ce qui correspond à un stade ypT2 à ypT4 ou ypN+ selon les critères de l'*American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, pour les personnes ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine, ou à un stade pT3 à pT4a ou pN+ selon les critères de l'*AJCC*, pour les personnes n'ayant pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine et n'étant pas admissibles à une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine;
et
 - dont le pourcentage de cellules tumorales exprimant le PD-L1 est d'au moins 1 %;
et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

Le traitement adjuvant par le nivolumab doit être amorcé dans les 120 jours suivant la résection radicale du carcinome urothélial.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

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 récurrence de la maladie, définie par les critères iRECIST, confirmée par imagerie.

La durée maximale du traitement par le nivolumab est de 12 mois.

Évaluation

L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès ([CDP – Remboursement et accès](#)). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens, d'un épidémiologiste biostatisticien, d'un infirmier praticien, d'experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'un gestionnaire du réseau, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les 5 aspects prévus par la Loi sur l'INESSS. Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences, sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé, de l'inscription du médicament sur la liste. Si la valeur thérapeutique n'est pas reconnue, l'INESSS n'évalue pas les autres aspects. L'appréciation de la valeur globale tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques, telles la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et autres experts, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants. Dans les présents travaux, un comité consultatif constitué d'urologues et de pharmaciens, dont la pratique est axée notamment sur le traitement du carcinome urothélial, a été mis en place. Les membres de ce comité ont participé à l'appréciation des données afin de les contextualiser dans la pratique québécoise et partagé leurs savoirs expérientiels pour soutenir l'évaluation du produit par le CD - Remboursement et accès.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le nivolumab est un anticorps monoclonal recombinant humain ciblant le récepteur de mort cellulaire programmée 1 (Programmed death 1, PD-1) et qui s'administre par voie intraveineuse (IV). Il est conçu pour bloquer l'interaction entre le récepteur PD-1 et ses ligands (Programmed death-ligand 1 et 2, 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 antitumorale.

Le nivolumab est notamment indiqué « pour le traitement adjuvant du carcinome urothélial (CU) chez les adultes qui présentent un risque élevé de récurrence après une résection radicale du CU ». Cette indication repose sur un avis de conformité conditionnel de Santé Canada, notamment dans l'attente de résultats sur la survie globale (SG) issus de l'étude pivot CheckMate 274 comparant l'efficacité et l'innocuité du nivolumab à celles d'un placebo pour le traitement adjuvant du carcinome urothélial.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1^{re} évaluation d'Opdivo^{MC} par l'INESSS pour cette indication, évaluation réalisée dans le cadre d'un processus d'évaluation aligné sur Santé Canada et l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le carcinome urothélial est un type de cancer qui se développe à partir de l'épithélium du système urinaire. Il prend généralement naissance dans la vessie (90 %), mais peut également survenir dans le bassinot du rein (8 %) ou au niveau des uretères ou de l'urètre (2 %) (NCCN 2022). Lorsque le cancer se développe dans le bassinot du rein ou au niveau des uretères, il est appelé carcinome urothélial des voies urinaires supérieures (CUVS). Le carcinome urothélial est le type le plus courant de cancer de la vessie (90 %) (Société canadienne du cancer 2022). Le cancer de la vessie est diagnostiqué environ 3 fois plus fréquemment chez les hommes que chez les femmes, et sa fréquence augmente avec l'âge. L'âge médian au diagnostic est de 73 ans (NCCN). Le tabagisme, une prédisposition génétique, la radiothérapie pelvienne et l'exposition à certains carcinogènes représentent des facteurs de risques connus. La Société canadienne du cancer estime qu'en 2022, environ 4 100 nouveaux cas de cancer de la vessie ont été diagnostiqués au Québec et que 750 décès ont été enregistrés (Brenner 2022).

Le spectre du carcinome urothélial est divisé en 3 catégories, soit le cancer non invasif sur le plan musculaire, le cancer invasif sur le plan musculaire et la maladie métastatique, lesquelles diffèrent en termes de prise en charge, d'objectifs thérapeutiques et de pronostic. La maladie non invasive sur le plan musculaire représente la majorité des nouveaux cas diagnostiqués (70 %). De 15 à 20 % de ceux-ci évolueront éventuellement vers un carcinome urothélial infiltrant le muscle (CUIM) et environ 20 % des carcinomes urothéliaux se présentent d'emblée au stade invasif sur le plan musculaire. La maladie est diagnostiquée au stade métastatique dans environ 10 % des cas (Patel 2020).

Le CUIM est une maladie agressive qui a une plus grande propension à se propager aux ganglions pelviens et à d'autres organes (Patel). Malgré les traitements offerts, il est estimé qu'environ 50 % des patients atteints d'un CUIM développeront des métastases à distance, généralement dans les 2 ou 3 ans, et que la plupart décéderont des suites de la maladie métastatique dans les 15 mois suivants (Patel, Mitra 2012). Le risque de développer une maladie métastatique est plus élevé chez les patients présentant une tumeur de stade pT3-T4 ou une atteinte ganglionnaire (Valderrama 2022). La SG des patients atteints d'un CUIM dépend notamment du stade de la maladie; la survie à 5 ans est de 69 % au stade localisé, de 35 % au stade régional et de 5 % au stade métastatique (Société canadienne du cancer 2022).

La thérapie standard pour le CUIM de la vessie est la résection radicale (cystectomie radicale), laquelle est à visée curative. L'administration d'une chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine constitue la norme de soins, puisque cette dernière améliore les résultats à long terme de la résection radicale (Kulkarni 2019). Toutefois, environ 50 % des patients ne sont pas admissibles au cisplatine, notamment en raison de comorbidités (Patel, Teo 2018). Ceux présentant une insuffisance rénale, une neuropathie périphérique, une perte auditive, une cardiomyopathie ou un mauvais indice de performance selon l'ECOG ne peuvent le recevoir (Galsky 2011). Pour ces patients, la résection radicale sans chimiothérapie néoadjuvante constitue l'approche standard (Kulkarni). Au Québec, la chimiothérapie préconisée dans la plupart des cas est le régime intensifié composé de méthotrexate, de vinblastine, de doxorubicine et de

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

cisplatine (ddMVAC). Lorsque la chimiothérapie à base de cisplatine n'a pas été administrée avant la chirurgie, son utilisation en contexte adjuvant est controversée, puisqu'il n'est pas démontré qu'elle puisse améliorer la survie par rapport à l'observation. Par ailleurs, son emploi en adjuvant peut être limité par les complications postopératoires, lesquelles sont présentes chez approximativement 30 % des patients. Néanmoins, une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine peut être offerte à la faible proportion de patients y étant admissibles et n'ayant pas reçu ce type de chimiothérapie avant la résection radicale (Kulkarni). Il demeure qu'après la résection radicale, la majorité des patients atteints d'un CUIIM de la vessie ne reçoivent aucun traitement.

Tout comme pour le traitement du CUIIM de la vessie, le standard de soins pour le traitement du CUVS à risque élevé de récurrence est la résection radicale (néphro-urétérectomie radicale), mais le type de chirurgie et l'approche périopératoire y sont différents. Alors que la chimiothérapie néoadjuvante joue un rôle important dans la prise en charge des patients atteints d'un CUIIM de la vessie, il n'existe que des données limitées sur le rôle de cette approche pour le CUVS. Pour le traitement du CUVS à risque élevé de récurrence, la chimiothérapie adjuvante composée de la gemcitabine et du cisplatine (ou du carboplatine en cas d'inadmissibilité au cisplatine) est privilégiée, puisqu'elle est associée à une amélioration de la survie sans maladie (SSM).

Besoin de santé

Les options de traitement pour les patients atteints d'un CUIIM sont limitées. Malgré la chirurgie, la survenue de récurrences à distance est fréquente et associée à un sombre pronostic. Ainsi, chez les patients atteints d'un CUIIM, il existe un besoin de nouvelles options thérapeutiques bien tolérées pouvant prolonger la vie ou, du moins, prolonger la période sans maladie et réduire la survenue de récurrences à distance, sans nuire à la qualité de vie.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude CheckMate 274 (Bajorin 2021, Galsky 2022, Witjes 2022) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Des données supplémentaires non publiées, de même qu'une comparaison indirecte non publiée réalisée par le fabricant, ont également été appréciées.

Étude CheckMate 274

Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu. Il a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du nivolumab, par rapport à celles d'un placebo, pour le traitement adjuvant du carcinome urothélial après une résection radicale. L'essai a été réalisé sur 709 patients atteints d'un carcinome urothélial de la vessie, du bassinet rénal ou de l'uretère, et présentant un risque élevé de récurrence selon l'analyse pathologique des tissus prélevés lors de la chirurgie. La maladie à risque élevé de récurrence était définie par un stade ypT2 à ypT4 ou ypN+ selon les critères de l'*American Joint Committee on Cancer (AJCC)* pour les patients ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine, ou par un stade pT3 à pT4a ou pN+ selon les critères de l'*AJCC* pour les patients n'ayant pas reçu une chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine et n'y étant pas admissibles, ou refusant de la recevoir, en contexte adjuvant. Pour être admis, les patients devaient présenter un indice de performance selon l'ECOG de 0 ou 1. Toutefois, les patients qui n'avaient pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine et qui étaient considérés comme non admissibles à une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine pouvaient participer à l'étude avec un indice de performance selon l'ECOG de 2. La répartition aléatoire a été effectuée avec stratification selon le niveau d'expression du PD-L1 (≥ 1 % ou

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).
--

< 1 %), le statut ganglionnaire (positif, ou négatif avec moins de 10 ganglions réséqués, ou négatif avec au moins 10 ganglions réséqués) et l'utilisation antérieure d'une chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine (oui ou non). Les participants ont été répartis en 2 groupes pour recevoir, par perfusion intraveineuse, le nivolumab à raison de 240 mg toutes les 2 semaines ou un placebo. Les traitements étaient administrés jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable, ou jusqu'à un maximum de 1 an. En présence d'effets indésirables importants liés aux traitements, leur administration pouvait être suspendue ou interrompue.

Le paramètre d'évaluation principal est la SSM évaluée par l'investigateur dans la population totale, ainsi que dans la sous-population dont la tumeur exprime le marqueur PD-L1 à au moins 1 % (PD-L1 \geq 1%). La SSM est définie par le délai entre la répartition aléatoire et la survenue de la 1^{re} récurrence (récurrence locale dans la voie urothéliale, récurrence locale à l'extérieur de la voie urothéliale, récurrence à distance) ou le décès. La SG représente un paramètre d'évaluation secondaire clé. Dans chacune des populations préplanifiées, diverses méthodes statistiques sont employées afin de contrôler, selon un seuil bilatéral de 2,5 %, l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha) pour les analyses de la SSM et de la SG. Les principaux résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau suivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principaux résultats d'efficacité de l'étude CheckMate 274 (Bajorin 2021, données non publiées)

Paramètre d'évaluation ^a	Nivolumab (n = 353)	Placebo (n = 356)	RRI (IC); valeur p
Survie médiane sans maladie			
Population totale ^{b,c}	20,8 mois	10,8 mois	0,70 (0,55 à 0,90) ^d p < 0,001 ^e
Population dont la tumeur exprime PD-L1 ≥ 1% ^{b,c}	(n = 140) Non atteinte	(n = 142) 8,4 mois	0,55 (0,35 à 0,85) ^f p < 0,001 ^g
Population dont la tumeur exprime PD-L1 < 1% ^{b,c}	(n = 207) ■ mois	(n = 207) ■ mois	■ (■ à ■) ^h
Survie médiane globale			
Population totale ⁱ	■ mois	■ mois	■ p = ■ ^k
Population dont la tumeur exprime PD-L1 ≥ 1% ⁱ	(n = 140) ■	(n = 142) ■	■ p = ■ ^m
Population dont la tumeur exprime PD-L1 < 1% ⁱ	(n = 207) ■ mois	(n = 207) ■ mois	■ (■ à ■) ^h

IC : Intervalle de confiance; RRI : Rapport des risques instantanés.

a Évaluation selon les investigateurs.

b Délai entre la répartition aléatoire et la survenue de la 1^{re} récurrence (récurrence locale dans la voie urothéliale, récurrence locale à l'extérieur de la voie urothéliale, récurrence à distance) ou le décès.

c D'après une analyse intermédiaire prédéterminée (clôture des données : 27 août 2020), réalisée après un suivi médian d'environ 20 mois.

d Intervalle de confiance à 98,22 %.

e Le résultat obtenu est statistiquement significatif selon le seuil prédéfini de signification de 0,01784.

f Intervalle de confiance à 98,72 %.

g Le résultat obtenu est statistiquement significatif selon le seuil prédéfini de signification de 0,01282.

h Analyse de nature exploratoire.

i D'après une analyse intermédiaire prédéterminée (clôture des données : 1^{er} février 2021), réalisée après un suivi médian d'environ 24 mois.

j ■

k Le résultat obtenu n'est pas statistiquement significatif (PBS 2022) ■

l ■

m ■

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique, malgré certaines limites.
- La répartition aléatoire a été réalisée avec stratification selon des éléments cliniquement pertinents, dont le niveau d'expression du PD-L1.
- Les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes, autant dans la population totale que dans la sous-population PD-L1 ≥ 1 %.
- Les paramètres d'évaluation sont adéquats. Dans le contexte d'un traitement adjuvant, un bénéfice durable sur la SSM, de même qu'un gain de SG, sont des objectifs recherchés.
- Les paramètres d'efficacité ont été évalués par les investigateurs, ce qui pourrait avoir introduit un biais de détection. Puisque le profil d'innocuité caractéristique de l'immunothérapie pourrait compromettre l'insu et que l'interprétation des résultats pourrait être variable entre les investigateurs des différents centres, une évaluation des paramètres subjectifs par un comité indépendant central aurait été pertinente.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Le plan statistique permet l'appréciation des résultats de SSM et de SG, autant dans la population totale que dans la sous-population PD-L1 $\geq 1\%$. Toutefois, l'analyse de ces paramètres chez les patients dont la tumeur exprime le PD-L1 à moins de 1 % (PD-L1 $< 1\%$) est exploratoire.
- La durée du suivi est courte pour l'évaluation des bénéfices d'un traitement adjuvant.

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

- Les caractéristiques de base des patients de la population totale sont suffisamment détaillées. Ceux-ci sont âgés en médiane de 67 ans, sont majoritairement des hommes (76 %), d'origine caucasienne (76 %) ou asiatique (22 %) et présentent principalement un indice de performance selon l'ECOG de 0 (63 %). Notons que très peu de patients présentent un indice de performance selon l'ECOG de 2 (2 %). La plupart des patients sont atteints d'un carcinome urothélial de la vessie (79 %). Au total, 43 % des patients avaient reçu une chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine et près de 40 % de la population totale présentaient une tumeur dont l'expression du PD-L1 était d'au moins 1 %. Au moment de la résection radicale, 47 % des patients avaient un statut ganglionnaire positif.
- L'inclusion d'environ 20 % de patients atteints d'un CUVS dans l'étude CheckMate 274 est remise en question, puisque le carcinome urothélial de la vessie et des voies urinaires supérieures sont considérés par les cliniciens consultés comme des maladies distinctes dont le type de chirurgie radicale et la prise en charge périopératoire diffèrent.
- Par rapport à la population observée en pratique, celle de l'étude est relativement jeune et inclut une proportion plus élevée de patients atteints d'un CUVS et d'origine asiatique. Néanmoins, les cliniciens consultés la jugent suffisamment représentative de celle qui serait traitée au Québec pour généraliser les résultats à la population québécoise.
- Le placebo est considéré comme un comparateur adéquat, puisqu'il n'existe aucun consensus de traitement adjuvant chez les patients ayant reçu une chimiothérapie à base de cisplatine en contexte néoadjuvant, de même que chez ceux n'étant pas admissibles à recevoir une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine.

Les résultats de l'analyse finale sur la SSM, réalisée après un suivi médian d'environ 20 mois, indiquent que le traitement adjuvant par le nivolumab prolonge de façon statistiquement significative la SSM, par rapport au placebo, autant dans la population totale que dans la sous-population PD-L1 $\geq 1\%$. Toutefois, dans la population totale, l'ampleur de l'effet en faveur du nivolumab s'amenuise avec le temps, si bien que l'hypothèse de proportionnalité des risques requise pour évaluer le risque de récurrence ou de décès par le modèle de Cox n'est pas satisfaite, ce qui en limite l'interprétation. Par ailleurs, comme mentionné par l'agence européenne des médicaments, l'analyse visuelle des courbes de survie selon l'estimateur de Kaplan-Meier en fonction du niveau d'expression du PD-L1 montre que le traitement adjuvant par le nivolumab procure un bénéfice durable sur la SSM par rapport au placebo dans la sous-population PD-L1 $\geq 1\%$, contrairement à ce qui est observé dans la sous-population PD-L1 $< 1\%$ où les courbes convergent après 18 mois de suivi et se superposent à partir d'environ 22 mois (EMA 2022). De plus, les résultats des tests d'interaction statistique réalisés *a posteriori* par le fabricant suggèrent que la différence d'effet observée selon le niveau d'expression du PD-L1 [REDACTED]. Ainsi, l'efficacité du nivolumab dans la sous-population PD-L1 $< 1\%$, et, par conséquent, dans la population totale, est hautement incertaine.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

visuelle analogue de qualité de vie. Notons qu'au moins 85 % des patients évaluables ont effectué cette évaluation au cours de la période de traitement et qu'au moins 75 % l'ont faite au cours de la phase de suivi subséquente. Cette analyse n'a relevé aucune différence cliniquement significative (selon un seuil de signification clinique de 10 points) sur la qualité de vie entre les groupes, ce qui suggère que le traitement adjuvant par le nivolumab ne la modifie pas significativement.

Comparaison indirecte

Le fabricant a soumis une méta-analyse en réseau non publiée ayant pour but de comparer l'efficacité du nivolumab à celle de différents régimes de chimiothérapie à base de cisplatine pour le traitement adjuvant des patients atteints d'un CUIM après une résection radicale.

Plusieurs limites méthodologiques ont été relevées lors de l'analyse de cette comparaison. En effet, une hétérogénéité importante entre les devis des études incluses et les populations a été constatée, notamment en ce qui concerne la définition des paramètres évalués, la durée des suivis et la sévérité de la maladie. Considérant cette hétérogénéité, l'emploi d'un modèle à effet fixe est jugé inadéquat. Par ailleurs, la plupart des études considérées porte sur une faible taille d'échantillon et certaines ne présentent pas d'évaluation sur la population en intention de traiter. Puisque chacune des limites invoquées pourrait avoir une incidence substantielle sur les estimations, cette comparaison indirecte ne peut être retenue dans les présents travaux.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation du nivolumab, l'INESSS a reçu une communication de l'association Cancer de la vessie Canada. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de cette correspondance.

L'organisme rapporte les résultats d'un sondage mené en ligne entre le 16 février et le 15 mars 2022 auprès de patients atteints d'un CUIM. Les questions du sondage portaient sur l'expérience des patients concernant les traitements actuels et le nivolumab. Il a permis de recueillir la rétroaction de 7 patients atteints d'un CUIM, dont 6 avaient subi une cystectomie radicale. Six d'entre eux provenaient du Canada et 1 des États-Unis.

Les répondants mentionnent que la fatigue, les nausées et la constipation constituent les effets indésirables les plus fréquents des traitements actuels. Ils témoignent d'un besoin de nouvelles thérapies bien tolérées pouvant notamment réduire les symptômes, contrôler la progression de la maladie, prévenir les récives et maintenir la qualité de vie. Ils rapportent toutefois être disposés à tolérer les effets secondaires d'un traitement capable de prévenir les récives et de maîtriser la maladie.

Parmi les répondants, 2 patients avaient reçu le nivolumab; le premier l'avait reçu pendant une période de 6 à 12 mois à la suite d'une résection radicale, et le second, pendant 1 à 2 ans, hors indication, en association avec l'ipilimumab. Le 1^{er} patient rapporte avoir eu des démangeaisons et de la fatigue pendant quelques mois avec le nivolumab, mais souligne que cette immunothérapie était beaucoup plus facile à tolérer que la chimiothérapie. Le second patient rapporte que le nivolumab et l'ipilimumab ont été difficiles à tolérer. Les diarrhées, des colites, des douleurs articulaires et une pneumonite figurent parmi les effets indésirables déclarés par ce dernier. Néanmoins, les 2 patients estiment que le nivolumab est un médicament efficace pour le traitement du CUIM.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).
--

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu une communication de l'association Cancer de la vessie Canada reflétant l'opinion de cliniciens. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de cette communication et de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Communication de l'association Cancer de la vessie Canada

L'organisme rapporte les résultats d'un sondage mené en ligne entre le 26 février et le 11 mars 2022 auprès de cliniciens traitant le CUIM. Les questions du sondage portaient notamment sur les besoins non satisfaits et le rôle du nivolumab pour le traitement du CUIM. Il a permis de recueillir la rétroaction de 6 cliniciens canadiens, dont 3 avaient déjà utilisé le nivolumab pour le traitement adjuvant du CUIM après la résection radicale.

Les cliniciens rapportent que les objectifs de traitement du CUIM sont, en ordre d'importance, l'amélioration de la SG, la prévention des métastases, le contrôle de la progression de la maladie, le maintien de la qualité de vie, la réduction d'effets indésirables et la réduction de la sévérité des symptômes de la maladie. Ils mentionnent qu'une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine constitue le standard de soins actuel pour les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante. Toutefois, plusieurs de ceux-ci présentent des complications postopératoires et un état général ne permettant pas l'administration adjuvante d'une chimiothérapie. Pour les patients inadmissibles à la chimiothérapie adjuvante, il n'existe aucune autre option thérapeutique. Par conséquent, les cliniciens soulignent un besoin de santé non comblé chez les patients non admissibles à la chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine et chez ceux présentant une maladie résiduelle importante après la résection radicale.

Les cliniciens sondés par l'association estiment que le nivolumab comblerait un besoin de santé important. Ces derniers mentionnent que la population PD-L1 $\geq 1\%$ pourrait présenter de meilleurs résultats, mais que le niveau d'expression du PD-L1 ne devrait pas être considéré pour l'utilisation du traitement. Par ailleurs, ils rapportent que les patients atteints d'un CUVS à risque élevé de récurrence devraient recevoir une chimiothérapie adjuvante plutôt que le nivolumab.

Opinions des cliniciens que l'INESSS a consultés

Les cliniciens rapportent que l'ensemble des données issues de l'étude CheckMate 274 permet de reconnaître que le traitement adjuvant par le nivolumab procure un bénéfice clinique à long terme dans la sous-population PD-L1 $\geq 1\%$. En effet, chez ces patients, l'ampleur de l'effet observé sur la SSM par rapport au placebo est jugée cliniquement significative, l'effet sur la SSM semble durable et, au regard des courbes de survie de Kaplan-Meier, un gain SG à long terme est jugé plausible.

Les positions concernant l'efficacité du nivolumab chez tous les patients, sans égard au niveau d'expression du PD-L1, sont partagées en raison des résultats obtenus dans la sous-population PD-L1 $< 1\%$. Certains cliniciens estiment, à partir de l'analyse visuelle des courbes de l'estimateur Kaplan-Meier sur la SSM et la SG, qu'il est peu probable que le traitement adjuvant par le nivolumab procure un bénéfice clinique à long terme dans ce sous-groupe de patients. Ces derniers soulignent que l'objectif d'un traitement adjuvant est de maintenir une efficacité à long terme, ce qui ne semble pas être le cas dans la sous-population PD-L1 $< 1\%$. Ils considèrent que les bénéfices en faveur du nivolumab observés sur la SSM dans la population totale sont attribuables à l'ampleur importante de l'effet dans la sous-population PD-L1 $\geq 1\%$. Par ailleurs, étant donné les risques de toxicité à médiation immunitaire associés à

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

l'immunothérapie, certains cliniciens estiment que l'efficacité du nivolumab dans la sous-population PD-L1 < 1 % doit être démontrée avant d'en faire l'utilisation chez ces patients, particulièrement en contexte adjuvant. Selon d'autres cliniciens, les résultats statistiquement significatifs sur la SSM obtenus dans la population totale de l'étude CheckMate 274 justifient l'utilisation du nivolumab sans égard au niveau d'expression du PD-L1. Étant donné que le devis ne permet pas l'appréciation statistique des données dans le sous-groupe PD-L1 < 1 %, ces cliniciens soulignent qu'il ne peut être exclu qu'une certaine proportion de ces patients puisse bénéficier du nivolumab. Par ailleurs, ils considèrent que la durée du suivi est trop courte pour exclure la possibilité d'un bénéfice de SG à long terme dans ce sous-groupe.

Les cliniciens rapportent que le carcinome urothélial de la vessie et le CUVS sont des maladies distinctes et que les populations atteintes de ces carcinomes urothéliaux diffèrent. En effet, ils mentionnent que la perte d'un rein est fréquente chez les patients atteints d'un CUVS, ce qui entraîne des conséquences importantes et distinctes pour ces patients. Par conséquent, ils remettent en question l'inclusion d'environ 20 % de patients atteints d'un CUVS dans l'étude CheckMate 274. De l'avis des cliniciens, la qualité des données obtenues dans ce sous-groupe est nettement insuffisante pour remplacer le standard de soins actuel dans cette population, soit la chimiothérapie adjuvante combinant la gemcitabine et un sel de platine. Selon eux, une étude distincte portant exclusivement sur le traitement du CUVS serait requise pour modifier la pratique actuelle.

Bien que les bénéfices sur la SSM et la SG du traitement adjuvant par le nivolumab par rapport à la chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine soient inconnus, les cliniciens s'attendent à ce que la chimiothérapie soit préférée au nivolumab pour les patients y étant admissibles, principalement en raison des risques d'effets indésirables à médiation immunitaire liés à l'immunothérapie. En effet, ils mentionnent que les effets médiés par l'immunité peuvent être graves, survenir tout au long de l'année de traitement par le nivolumab, et même perdurer, alors que les toxicités associées à la chimiothérapie sont restreintes à quelques semaines, ce qui favorise l'utilisation de la chimiothérapie.

Les cliniciens rapportent que l'impact de l'utilisation adjuvante du nivolumab sur l'efficacité d'une immunothérapie en contexte métastatique est inconnu. Toutefois, ils jugent qu'il serait raisonnable d'utiliser une immunothérapie en contexte métastatique si la récurrence survient plus de 6 mois après la fin du traitement adjuvant par le nivolumab. Ils rapportent qu'un délai arbitraire de 6 mois est couramment utilisé en pratique clinique pour le retraitement par un agent biologique.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, ainsi que des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

- La thérapie standard pour le CUIM et le CUVS à risque élevé de récurrence est la résection radicale. Au Québec, une chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine est préconisée pour le CUIM de la vessie (ddMAVC), alors qu'une chimiothérapie adjuvante composée de gemcitabine et de cisplatine (ou de carboplatine en cas d'inadmissibilité au cisplatine) est privilégiée pour le CUVS à risque élevé de récurrence.
- Pour les patients atteints d'un CUIM, il existe un besoin de nouvelles options thérapeutiques bien tolérées pouvant prolonger la survie ou, du moins, prolonger la période sans maladie et réduire la survenue de récurrences à distance, sans nuire à la qualité de vie.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Les résultats d'efficacité et d'innocuité sont issus de l'étude CheckMate 274, étude de phase III de bonne qualité méthodologique, malgré certaines limites.
- Par rapport à un placebo, le traitement adjuvant par le nivolumab procure un gain durable sur la SSM dans la sous-population PD-L1 $\geq 1\%$. Toutefois, l'efficacité à long terme du nivolumab dans la sous-population PD-L1 $< 1\%$ et, par conséquent, elle est hautement incertaine dans la population totale.
- Les données de SG sont immatures. Néanmoins, les courbes de l'estimateur Kaplan-Meier sur ce paramètre montrent [REDACTED].
- Les résultats des analyses de sous-groupes sur la SSM et la SG soulèvent des incertitudes quant à la généralisation des résultats aux patients atteints d'un CUVS à risque élevé de récurrence. Ces résultats sont toutefois de nature exploratoire.
- Le nivolumab ne semble pas influencer la qualité de vie des patients de manière significative.
- Le nivolumab présente un profil d'innocuité caractéristique de l'immunothérapie. Bien que peu fréquents, les effets indésirables médiés par l'immunité peuvent être graves, permanents et parfois mortels.
- L'utilisation adjuvante du nivolumab chez tous les patients, sans égard au niveau d'expression du PD-L1, expose ces derniers à un risque de toxicités permanentes, alors que les bénéfices à long terme chez les patients dont la tumeur exprime le PD L1 à moins de 1 % sont hautement incertains.
- Les bénéfices du nivolumab sur la SSM et la SG par rapport à la chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine chez les patients y étant admissibles sont inconnus.
- L'impact de l'utilisation adjuvante du nivolumab sur l'efficacité d'une immunothérapie en contexte métastatique est inconnu.
- Au regard des courbes de Kaplan-Meier sur la SSM, des données préliminaires sur [REDACTED] et de l'avis des cliniciens consultés, il est fort probable que le traitement adjuvant par le nivolumab puisse procurer un gain de SG à long terme chez les patients PD-L1 $\geq 1\%$.
- Les positions des cliniciens consultés concernant l'efficacité du nivolumab chez tous les patients, sans égard au niveau d'expression du PD-L1, sont partagées en raison des résultats sur la SSM et [REDACTED] obtenus dans la sous-population PD-L1 $< 1\%$.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du nivolumab est reconnue pour le traitement adjuvant du carcinome urothélial chez les patients dont la tumeur exprime le PD-L1 à au moins 1 % (PD-L1 $\geq 1\%$).

Motifs de la position unanime

- Les membres reconnaissent l'importance du besoin de santé pour le traitement du carcinome urothélial à risque élevé de récurrence après une résection radicale.
- Ils reconnaissent également que le traitement adjuvant par le nivolumab procure des bénéfices cliniques importants chez les patients PD-L1 $\geq 1\%$. Un gain de survie globale à long terme dans ce sous-groupe est jugé plausible.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Les membres estiment que les données actuelles ne permettent pas de conclure que le traitement adjuvant par le nivolumab puisse procurer des bénéfices cliniques à long terme chez les patients dont la tumeur exprime le PD-L1 à moins de 1 % (PD-L1 < 1 %). Les membres considèrent que les bénéfices du nivolumab observés sur la SSM dans la population totale sont attribuables à sa grande efficacité dans la sous-population PD-L1 ≥ 1 %.
- Considérant le risque d'effets indésirables à médiation immunitaire associés à l'immunothérapie, lesquels peuvent être graves et permanents, l'utilisation du nivolumab chez les patients PD-L1 < 1 % est jugée injustifiée en l'absence d'une démonstration de bénéfices cliniques dans cette population, particulièrement dans le contexte d'un traitement adjuvant.
- Puisque le devis de l'étude CheckMate 274 ne permet pas de conclure quant à l'efficacité du nivolumab chez les patients atteints d'un carcinome urothélial des voies urinaires supérieures (CUVS) à risque élevé de récurrence, les membres ne sont pas favorables à son utilisation dans cette sous-population, notamment considérant que le CUVS et le carcinome urothélial de la vessie sont jugés comme des maladies distinctes par les experts consultés. Le fait que les experts ne s'attendent pas à son utilisation chez ces patients est jugé rassurant par les membres.
- De l'avis des membres, la toxicité du nivolumab semble acceptable compte tenu de l'importance des bénéfices attendus chez les patients PD-L1 ≥ 1 %, bien que les effets indésirables à médiation immunitaire doivent être surveillés étroitement.
- Le nivolumab ne semble pas influencer significativement la qualité de vie des patients; compte tenu du contexte adjuvant, ces données sont considérées comme rassurantes par les membres.
- Les membres concluent que le traitement adjuvant par le nivolumab représenterait une nouvelle option de traitement pour les patients atteints d'un carcinome urothélial à risque élevé de récurrence après la résection radicale.

JUSTESSE DU PRIX

Le coût d'acquisition d'Opdivo^{MC} et celui de son principal comparateur se trouvent dans le tableau suivant.

Coût d'acquisition d'Opdivo^{MC} et de son principal comparateur

Médicament	Posologie considérée ^a	Prix unitaire ^b	Coût d'acquisition du traitement ^c
Nivolumab, Sol. Perf. I.V. Opdivo ^{MC}	3 mg/kg ou 240 mg IV. toutes les 2 semaines (maximum 26 cycles) ^d	782,22 \$/fiolle de 40 mg (4 ml) 1 955,56 \$/fiolle de 100 mg (10 ml)	115 925 ou 122 026 \$
COMPARATEUR			
Observation			s. o.

Sol. Perf. IV. : Solution pour perfusion intraveineuse

a Selon la posologie recommandée dans les monographies de produit ou selon l'usage clinique courant.

b Ces prix proviennent de ceux soumis par le fabricant.

c Le calcul de ce coût présume une adhésion parfaite aux médicaments. Ce coût est calculé pour une personne de 76 kg de poids ou 1,85 m² de surface corporelle (adulte).

d Le nivolumab pourrait également être administré toutes les 4 semaines à raison d'une dose ajustée selon le poids de 6 mg/kg ou d'une dose fixe de 480 mg pour un maximum de 13 cycles.

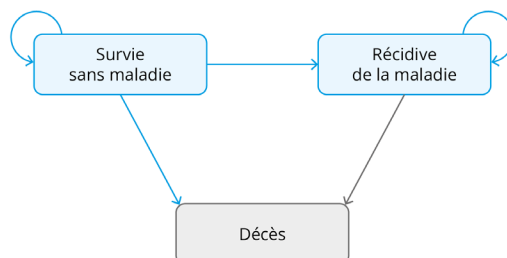
Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection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

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

L'analyse soumise par le fabricant a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) du nivolumab comparativement à l'observation, pour le traitement adjuvant du carcinome urothélial à risque élevé de récurrence après la résection radicale. Cette analyse :

- se base sur le modèle de survie partitionnée à 3 états de santé présenté à la figure ci-dessous;

Représentation adaptée de la structure du modèle pharmacoeconomique



- porte sur un horizon temporel de 30 ans, représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité des patients;
- s'appuie notamment sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude CheckMate 274. Les résultats cliniques sont extrapolés sur l'ensemble de l'horizon temporel en leur présumant une distribution paramétrique;
- retient des valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie obtenues au questionnaire EQ-5D-3L et tirées de l'étude CheckMate 274;
- retient l'hypothèse d'une rémission chez les patients n'ayant pas eu de récurrence 5 ans après la résection radicale, laquelle présume d'une qualité de vie et d'un risque de décès similaire à ceux de la population générale.
- est réalisée selon la perspective d'un ministère de la santé dans laquelle sont considérés les coûts d'acquisition et d'administration des médicaments, les coûts associés au suivi médical ainsi que ceux associés aux soins de fin de vie. En analyse de scénario, la perspective sociétale dans laquelle s'ajoutent les coûts indirects en perte de productivité pour le patient est retenue.

Selon le fabricant, le RCUI du nivolumab comparativement à l'observation, selon une approche probabiliste, est estimé en moyenne à ■ \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné). Ce résultat est obtenu à partir des données portant sur l'ensemble des patients de l'étude CheckMate 274, et ce, indépendamment du niveau d'expression tumorale de PD-L1.

En cours d'évaluation, l'INESSS a demandé au fabricant une analyse supplémentaire reposant sur les données spécifiques aux patients dont le pourcentage de cellules tumorales exprimant le PD-L1 est supérieur ou égal à 1 %, intégrant les composantes et hypothèses de l'analyse initialement soumise. Dans la nouvelle analyse, le RCUI moyen probabiliste est estimé à ■ \$/QALY gagné. Selon l'Institut, la structure et les hypothèses du modèle sont dans l'ensemble adéquates. Il a cependant relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du RCUI et a effectué des analyses avec les modifications suivantes :

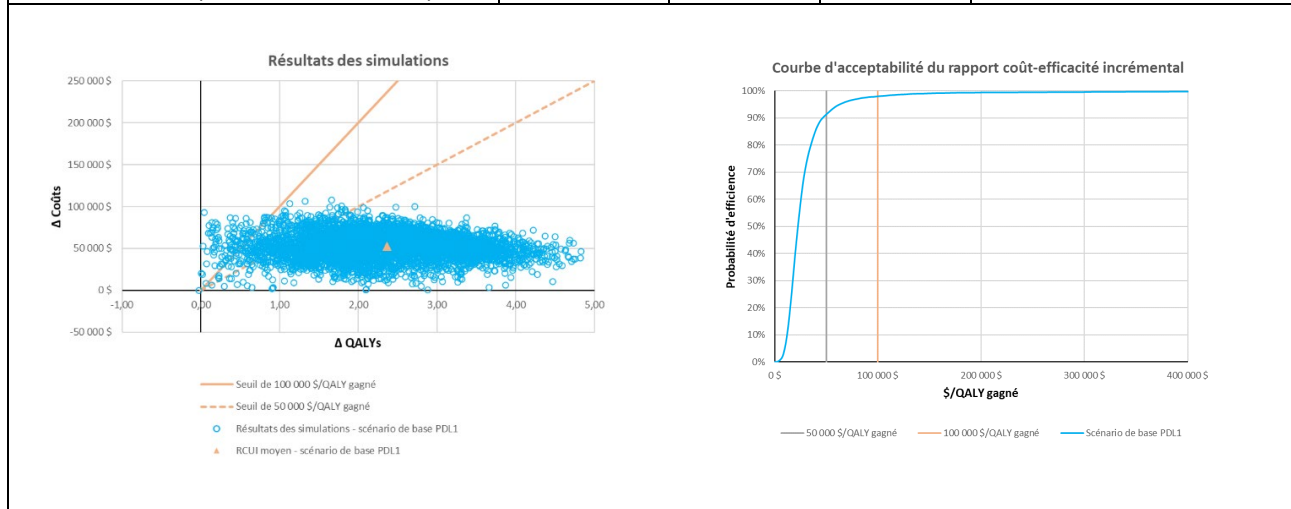
Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection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

- Posologie et durée de traitement du nivolumab : Le fabricant retient une dose fixe de 240 mg administrée toutes les 2 semaines et le nombre moyen de doses administrées dans l'étude CheckMate 274 pour estimer les coûts de traitement. Afin d'être en phase avec la pratique clinique, l'INESSS retient une dose ajustée selon le poids des patients ainsi que les données du temps écoulé jusqu'à la cessation du traitement, afin d'estimer les coûts du nivolumab.
- Traitements subséquents et survie après la récurrence : Les données sur lesquelles le fabricant s'appuie pour modéliser le risque de décès après une récurrence distante ne considèrent pas notamment l'introduction de l'avelumab comme traitement d'entretien dans l'arsenal thérapeutique. Puisque ce dernier a démontré un gain jugé cliniquement important sur la SG ([INESSS, 2021](#)), cette omission semble sous-estimer la survie des patients dans cet état. L'INESSS a effectué une modification quant à l'utilisation et à la répartition des traitements subséquents afin d'être en concordance avec le parcours de soins établi dans la pratique clinique québécoise. Cette modification a pour effet de rehausser les coûts et la survie dans l'état de survie après la récurrence.
- Valeur d'utilité : L'utilité associée à l'état de santé de survie sans maladie (■) excède celle de la population générale (0,82) telle qu'observée dans l'étude de Poder 2020. Toutefois, il paraît plausible, considérant l'objectif du traitement adjuvant, soit l'absence de maladie, que l'utilité associée à l'état de survie sans maladie soit similaire à celle de la population générale. Elle a donc été ramenée à celle de la population générale.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant Opdivo^{MC} à l'observation pour le traitement du carcinome urothélial présentant un risque élevé de récurrence après la résection radicale et exprimant le PD-L1 à au moins 1 %

	Δ AVG	Δ QALY	Δ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE PROBABILISTE) ^a				
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE DÉTERMINISTE)				
INESSS				
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE PROBABILISTE) ^{a,b}	2,87	2,36	53 014	22 442 ^c



Δ AVG : Différence d'années de vie gagnées; Δ Coût : Différence de coût; Δ QALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; MSSS : Ministère de la Santé et des Services sociaux; PD-L1 : Programmed death-ligand 1; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

- Pour les analyses du fabricant, elle repose sur 1 000 tirages de valeurs aléatoires à partir de lois de probabilité spécifique pour chacun des paramètres de l'analyse. Les analyses de l'INESSS reposent plutôt sur 5 000 tirages.
- D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de base du fabricant, notamment quant aux posologies et aux coûts d'acquisition et d'administration des traitements.
- L'utilisation de la perspective du MSSS a un impact marginal sur les résultats. Par ailleurs, le scénario de base, selon une approche déterministe, est de 21 775 \$/QALY gagné.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le RCUI moyen le plus vraisemblable est de 22 442 \$/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 ou 100 000 \$/QALY gagné est de 91 ou 98 %, respectivement. Il convient de noter que les données sur lesquelles repose l'analyse incluent les patients atteints d'un CUVS à risque élevé de récurrence. Advenant que ces patients ne soient pas traités par le nivolumab en pratique, en raison des bénéfices cliniques qui semblent moins favorables, il est plausible que l'efficacité en contexte réel de soins soit à tout le moins similaire, voire améliorée. Toutefois, il est impossible d'estimer avec précision l'impact sur le RCUI.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

Le traitement adjuvant par le nivolumab requerrait davantage de ressources du système de santé par rapport à l'observation, étant donné son administration par perfusion intraveineuse s'échelonnant sur

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

une période maximale de 1 an. Par ailleurs, la gestion des effets indésirables liés à l'immunité pourrait entraîner des suivis supplémentaires. En contrepartie, advenant que le traitement par le nivolumab soit éventuellement associé à une guérison de la maladie, son utilisation permettrait d'éviter l'utilisation de ressources médicales pour des soins en contexte métastatique.

Test compagnon

Dans le cadre des présents travaux, l'INESSS a procédé de manière simultanée à l'évaluation du test compagnon associé au médicament. Les recommandations relatives au test compagnon du nivolumab et issues de cette évaluation sont présentées dans un avis complémentaire ([INESSS 2023](#)).

Présentement, l'analyse du marqueur PD-L1 n'est pas réalisée de routine au Québec chez les patients atteints du cancer de la vessie ou des voies urinaires supérieures. Toutefois, l'analyse du marqueur PD-L1 réalisée par immunohistochimie figure dans le [Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale](#) du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), ci-après nommé Répertoire. La valeur pondérée du test correspondant (code 60046) est de 105 \$. Actuellement, il est pertinent et justifié d'effectuer l'analyse du marqueur PD-L1 dans le cancer du poumon non à petites cellules, le carcinome épidermoïde de la tête et du cou, ainsi que dans le cancer de l'œsophage, de la jonction gastro-œsophagienne et de l'estomac. Advenant l'ajout de l'indication demandée au nivolumab sur la *Liste des médicaments – Établissements*, il serait souhaitable que la validation de l'analyse du marqueur PD-L1 dans le cancer de la vessie et des voies urinaires supérieures soit incluse dans l'analyse figurant au Répertoire.

L'ajout de l'indication demandée au nivolumab entraînerait une hausse de la volumétrie des analyses du marqueur PD-L1, ce qui contribuerait à l'augmentation de la charge de travail des laboratoires offrant le test.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse soumise par le fabricant vise à évaluer l'incidence budgétaire de l'ajout d'une indication reconnue sur la *Liste des médicaments – Établissements* au nivolumab pour le traitement adjuvant du carcinome urothélial à risque élevé de récurrence après la résection radicale. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).
--

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Valeurs (valeurs autres)	
	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre annuel de patients nouvellement admissibles au traitement (sur 3 ans)	■, ■ et ■	332, 332 et 332
Patients dont la tumeur exprime le PD-L1 $\geq 1\%$	s. o.	40 % (46 %)
Pourcentage Nombre (sur 3 ans)		134, 134 et 134
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du nivolumab (sur 3 ans)	■, ■ et ■ %	70, 80 et 90 % (77, 88 et 95 %)
Principale provenance de ces parts de marché	Observation Chimiothérapies à base de sels de platine	Observation
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Coût moyen par personne traitée (sur 3 ans)		
Nivolumab	■ \$	■ \$
Observation	s. o.	s. o.
Chimiothérapies à base de sels de platine	■ \$ ^a	s. o.

PD-L1 : Programmed death-ligand 1

a Estimé par l'INESSS à partir du modèle du fabricant.

Selon le fabricant, le traitement de ■ patients aurait une incidence budgétaire sur 3 ans de ■ \$ pour les établissements de santé.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la structure du modèle du fabricant permet d'estimer adéquatement l'impact budgétaire attendu pour la population ciblée par l'indication visée par sa demande. Puisque l'INESSS n'a reconnu la valeur thérapeutique que pour les patients dont la tumeur exprime PD-L1 $\geq 1\%$, il a restreint son analyse à cette population précise. Par ailleurs, l'INESSS a préféré recourir à l'utilisation des données médico-administratives auxquelles il a accès et a réalisé son propre modèle d'analyse à partir de celles-ci. Les différences entre les 2 approches ayant le plus d'effet sur les résultats sont présentées plus bas.

- Nombre de patients admissibles au nivolumab : Le fabricant a circonscrit le nombre de patients admissibles à un traitement adjuvant à l'aide d'une approche épidémiologique. L'analyse de l'INESSS repose plutôt sur les données québécoises relatives aux résections radicales associées à un diagnostic de cancer de la vessie de 2017 à 2021.
- Population PD-L1 $\geq 1\%$: L'INESSS a estimé leur représentation dans l'ensemble des données de résections radicales extraites (40 %). L'incertitude associée à ce paramètre est explorée en analyse de sensibilité.
- Parts de marché : Selon les experts consultés, en raison des bénéfices cliniques importants observés dans la population PD-L1 $\geq 1\%$, il est attendu que l'adoption du traitement dans la pratique au sein de ce sous-groupe précis serait d'une plus grande ampleur et se ferait plus rapidement que ce qui est retenu par le fabricant dans la population totale. L'INESSS estime que sur un horizon de 3 ans, la quasi-totalité des nouveaux patients admissibles recevraient le nivolumab (90 %), ce qui résulterait en une prise de parts de marché importante dès la 1^{re} année de l'analyse (70 %).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue à Opdivo^{MC} sur la Liste des médicaments – Établissements pour le traitement adjuvant du carcinome urothélial présentant un risque élevé de récurrence après la résection radicale et exprimant le PD-L1 à au moins 1 % (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	4 812 426 \$	8 721 773 \$	9 862 815 \$	23 397 014 \$
Nombre de personnes	94	170	194	323 ^a
IMPACT NET				
Établissements	4 337 200 \$	7 703 192 \$	9 495 747 \$	21 536 139 \$
Analyses de sensibilité déterministes	Scénario inférieur ^b			17 020 179 \$
	Scénario supérieur ^c			26 911 369 \$

PD-L1 : Programmed death-ligand 1.

a Nombre total de personnes qui auront amorcé le traitement sur 3 ans.

b Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une projection réduite et décroissante du nombre de résections radicales (107, 106 et 105 sur 3 ans).

c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une proportion de patients dont la tumeur exprime le PD-L1 \geq 1 % (46 %) et d'une augmentation de la prise de parts de marché (77, 88 et 95 % sur 3 ans).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 21,5 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé au cours des 3 premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue au nivolumab pour les patients dont le pourcentage de cellules tumorales exprimant le PD-L1 est supérieur ou égal à 1 %. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 323 patients seraient traités. À noter qu'en raison de l'incertitude entourant les bénéfices du traitement chez les patients atteints d'un CUVS à risque élevé de récurrence, l'utilisation du nivolumab comme traitement adjuvant n'est pas attendue par les experts consultés. Ainsi, advenant que cette pratique soit avérée, l'impact budgétaire net sur 3 ans serait plutôt estimé entre 15 et 19 M\$.

Par ailleurs, des coûts additionnels d'environ 136 000 \$, relatifs à la réalisation de 1 300 analyses du marqueur PD-L1, sont attendus. Notons que des coûts d'honoraires liés à l'interprétation de ces tests par un pathologiste sont aussi à prévoir.

PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES – ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques ainsi que des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi :

Valeur thérapeutique

- Pour les patients atteints d'un CUIM, il existe un besoin de nouvelles options thérapeutiques bien tolérées pouvant prolonger la survie ou, du moins, prolonger la période sans maladie et réduire la survenue de récurrences à distance, sans nuire à la qualité de vie.
- Le traitement adjuvant par le nivolumab procure un gain durable sur la SSM dans la population PD-L1 \geq 1 %. Un gain de SG à long terme dans ce sous-groupe est jugé plausible.
- L'efficacité à long terme du nivolumab dans la population PD-L1 < 1 % est hautement incertaine.
- L'utilisation adjuvante du nivolumab chez tous les patients, sans égard au niveau d'expression du PD-L1, expose ces derniers à un risque de toxicités parfois graves et permanentes, alors que les bénéfices à long terme dans la population PD-L1 < 1 % sont hautement incertains.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

- La généralisation des résultats aux patients atteints d'un CUVS à risque élevé de récurrence est hautement incertaine.

Justesse du prix et rapport entre le coût et l'efficacité

- Le coût d'acquisition du traitement par le nivolumab, administré sur une période maximale de 12 mois, est d'environ 116 000 \$ ou d'au plus 122 000 \$, selon le poids des patients. Il est supérieur à celui de l'observation.
- Pour évaluer l'efficacité du nivolumab, une analyse coût-utilité a été réalisée dans la population PD-L1 $\geq 1\%$. Le RCUI moyen est estimé à 22 442 \$/QALY gagné.
 - Selon l'analyse de sensibilité probabiliste réalisée, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000\$/QALY gagné est de 91 %.
- Les données sur lesquelles repose l'analyse incluent les patients atteints d'un CUVS à risque élevé de récurrence. Advenant qu'en pratique, ces patients ne reçoivent pas le nivolumab, il est plausible que les conclusions économiques soient similaires ou améliorées.

Conséquences de l'inscription sur la santé de la population et sur le système de santé et des services sociaux

- Des coûts de 21,5 M\$ pourraient s'ajouter sur le budget des établissements de santé au cours des 3 premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue au nivolumab pour la population PD-L1 $\geq 1\%$. Ces estimations reposent sur l'hypothèse selon laquelle 323 patients seraient traités.
- Advenant que les patients atteints d'un CUVS ne soient pas traités par le nivolumab, l'impact budgétaire net estimé serait plutôt entre 15 et 19 M\$ sur 3 ans.
- L'introduction dans la pratique de l'analyse du marqueur PD-L1 engendrerait des coûts supplémentaires d'environ 136 000 \$ sur 3 ans.
- L'usage du nivolumab en contexte adjuvant requerrait davantage de ressources du système de santé, comparativement à l'observation. En contrepartie, advenant que le traitement par le nivolumab soit éventuellement associé à la guérison de la maladie, son utilisation permettrait d'éviter l'utilisation de ressources médicales pour des soins en contexte métastatique.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont unanimement d'avis d'ajouter une indication reconnue à Opdivo^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement adjuvant du carcinome urothélial chez les patients dont la tumeur exprime le PD-L1 à au moins 1 % (PD-L1 $\geq 1\%$).

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

Motifs de la position unanime

- Les membres reconnaissent que le traitement adjuvant par le nivolumab procure des bénéfices cliniques importants dans la population PD-L1 $\geq 1\%$. Un gain de survie globale à long terme dans cette population est jugé plausible.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Les membres estiment que les données actuelles ne permettent pas de conclure que le traitement adjuvant par le nivolumab puisse procurer des bénéfices cliniques à long terme chez les patients dont la tumeur exprime le PD-L1 à moins de 1 % (PD-L1 < 1 %).
- Considérant le risque d'effets indésirables à médiation immunitaire associés à l'immunothérapie, lesquels peuvent être graves et permanents, l'utilisation du nivolumab dans la population PD-L1 < 1 % est jugée injustifiée en l'absence d'une démonstration de bénéfices cliniques dans cette population, particulièrement dans le contexte d'un traitement adjuvant.
- Les membres ne sont pas favorables à l'utilisation du nivolumab pour le traitement adjuvant du carcinome urothélial des voies urinaires supérieures, puisqu'il s'agit, selon les experts consultés, d'une maladie distincte du carcinome urothélial de la vessie.
- De l'avis des membres, la toxicité du nivolumab semble acceptable compte tenu de l'importance des bénéfices attendus chez les patients PD-L1 ≥ 1 %, bien que les effets indésirables à médiation immunitaire doivent être surveillés étroitement.
- Comparativement à l'observation et pour la population PD-L1 ≥ 1 %, les membres jugent que le ratio coût-utilité incrémental du nivolumab est acceptable, ce qui, à leurs yeux, en fait une option efficiente.
- Les membres reconnaissent que l'usage du nivolumab en contexte adjuvant requerrait davantage de ressources du système de santé, comparativement à l'observation.
- Les membres sont sensibles à l'incidence budgétaire élevée qui serait engendrée par le remboursement du nivolumab pour cette indication. Ils sont toutefois d'avis que cette incidence pourrait être justifiée par les bénéfices cliniques démontrés et attendus du traitement. De plus, il est plausible, en cas de guérison, que l'utilisation du nivolumab permette d'éviter d'éventuels coûts liés à l'utilisation de ressources médicales pour des soins en contexte métastatique.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du nivolumab pour le traitement adjuvant du carcinome urothélial constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication reconnue.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, et coll.** Adjuvant nivolumab versus placebo in muscle-invasive urothelial carcinoma *N Engl J Med.* 2021;384(22):2102-14. Erratum in: *N Engl J Med.* 2021;385(9):864.
- **Brenner DR, Poirier A, Woods RR, et coll.** Estimations prévues du cancer au Canada en 2022. *CMAJ* 2022;194(17):E601-7.
- **European Medicines Agency (EMA).** 24 février 2022. Assessment report, Opdivo, International non-proprietary name: nivolumab. [En ligne. Page consultée le 30 novembre 2022] Disponible à : https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-003985-ii-0100-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- **Fajkovic H, Cha EK, Xylinas E, et coll.** Disease-free survival as a surrogate for overall survival in upper tract urothelial carcinoma. *World J Urol* 2013;31:5-11.
- **Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, et coll.** A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *Lancet Oncol.* 2011;12:211-4.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Galsky MD, Witjes JA, Gschwend JE, et coll.** Disease-free survival with longer follow-up from the phase 3 CheckMate 274 trial of adjuvant nivolumab in patients who underwent surgery for high-risk muscle-invasive urothelial carcinoma. *Journal of urology*. 2022;Suppl.5(207): e183.
- **Kim HS, Jeong CW, Kwak C, et coll.** Disease-free survival at 2 and 3 years is a significant early surrogate marker predicting the 5-year overall survival in patients treated with radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder: external evaluation and validation in a cohort of Korean patients. *Front. Oncol.* 2015;5:246.
- **Kulkarni GS, Black PC, Sridhar SS, et coll.** Canadian urological association guideline: Muscle-invasive bladder cancer. *Can Urol Assoc J.* 2019;13(8):230-8.
- **Mitra AP, Quinn DI, Dorff TB, et coll.** Factors influencing post-recurrence survival in bladder cancer following radical cystectomy. *BJU Int.* 2012;109(6):846-54.
- **National Comprehensive Cancer Network.** NCCN clinical practice guidelines in oncology: Bladder cancer. Version 2.2022. 2022:128 pages.
- **Nuhn P, May M, Fritsche HM, et coll.** External validation of disease-free survival at 2 or 3 years as a surrogate and new primary endpoint for patients undergoing radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. *Eur J Surg Oncol.* 2012;38(7):637-42.
- **Patel VG, Oh WK, Galsky MD.** Treatment of muscle-invasive and advanced bladder cancer in 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(5):404-23.
- **Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS).** PBAC public summary documents – July 2022, nivolumab (urothelial carcinoma). [En ligne. Page consultée le 02 décembre 2022] Disponible à : <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-07/files/nivolumab-miuc-psd-july-2022.pdf>
- **Poder TG, Carrier N, Kouakou CRC.** Quebec health-related quality-of-life population norms using the EQ-5D-5L: Decomposition by sociodemographic data and health problems. *Value Health.* 2020;23(2):251-59.
- **Société Canadienne du cancer.** Statistique de survie pour le cancer de la vessie. 2022. Disponible à l'adresse : <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/bladder>
- **Sonpavde G, Khan MM, Lerner SP, et coll.** Disease-free survival at 2 or 3 years correlates with 5-year overall survival of patients undergoing radical cystectomy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2011;185:456-61.
- **Teo MY, Rosenberg JE.** Perioperative immunotherapy in muscle-invasive bladder cancer and upper tract urothelial carcinoma. *Urol Clin North Am.* 2018;45(2):287-95.
- **Valderrama BP, González-Del-Alba A, Morales-Barrera R, et coll.** SEOM-SOGUG clinical guideline for localized muscle invasive and advanced bladder cancer (2021). *Clin Transl Oncol.* 2022;24(4):613-24.
- **Witjes JA, Galsky MD, Gschwend JE, et coll.** Health-related quality of life with adjuvant nivolumab after radical resection for high-risk muscle-invasive urothelial carcinoma: results from the phase 3 CheckMate 274 trial. *Eur Urol Oncol.* 2022;5(5):553-63.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, 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 (RLRQ, chapitre A-2.1).