Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
Québec

OPDIVO[MC]

Cancer de stade précoce de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne

Avis transmis au ministre en février 2022

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 cancer de l'œsophage ou de la jonction gastro-oesophagienne (JGO), si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique.

Indication reconnue

- en monothérapie, pour le traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne, chez les personnes :
  - dont le cancer a été complètement réséqué et qui présentent une maladie résiduelle pathologique après un traitement de chimioradiothérapie néoadjuvant;
    et
  - dont la résection a été réalisée dans les 16 semaines précédentes;
    et
  - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

  La durée maximale totale du traitement est de 12 mois.

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).

Évaluation

L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens, 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 de l'inscription du médicament sur la liste sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé. Si la valeur thérapeutique n'est pas reconnue, l'INESSS n'évalue pas les autres aspects. Pour les médicaments oncologiques, le Comité de l'évolution de la pratique en oncologie (CEPO) participe à l'évaluation et à la délibération concernant la valeur thérapeutique. Ce comité est composé d'hématologues et d'oncologues médicaux, de chirurgiens, de radio-oncologues et de pharmaciens spécialisés en oncologie. L'appréciation de la valeur globale tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques, telles que 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.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le nivolumab est un anticorps monoclonal recombinant humain qui s'administre par voie intraveineuse (IV). Il est conçu pour bloquer l'interaction entre le récepteur de mort cellulaire programmée 1 (*Programmed death 1,* 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 indiqué « pour le traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique entièrement réséqué chez les patients présentant une maladie résiduelle pathologique après une chimioradiothérapie (CRT) néoadjuvante antérieure ».

Le nivolumab est actuellement inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour plusieurs types de cancers aux stades précoce et avancé.

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1re évaluation d'Opdivo^MC par l'INESSS pour cette indication. Il s'agit d'un produit évalué par Santé Canada dans le cadre du projet Orbis.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer gastro-œsophagien est une maladie hétérogène qui comprend le cancer de l'œsophage, le cancer de la JGO et le cancer gastrique. En 2021, il est estimé qu'environ 540 nouveaux cas de cancer de l'œsophage et 1 060 cas de cancers gastriques ont été diagnostiqués et que 470 et 530 personnes, respectivement, sont décédées des suites de cette maladie au Québec (Comité consultatif des

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).

statistiques canadiennes sur le cancer 2021a). La Société canadienne du cancer ne présente pas de données spécifiques au cancer de la JGO; les cas et les décès sont inclus parmi ceux des cancers de l'œsophage et gastrique. Les patients atteints d'un cancer de l'œsophage ont une survie nette à 5 ans, tous stades confondus, estimée à 15 %. Plus spécifiquement, celle-ci est de 43 % pour les stades I et II, de 23 % pour le stade III et de 5 % pour le stade IV (Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer 2021b). Bien que cet organisme ne présente pas de données spécifiques pour le cancer de la JGO, les experts estiment que l'espérance de vie est indépendante de la localisation de la tumeur.

Le cancer de l'œsophage se divise en 2 sous-types histologiques distincts, soit l'adénocarcinome et le carcinome épidermoïde, présentant des incidences et des étiologies différentes. Alors que les carcinomes épidermoïdes de l'œsophage sont plus fréquemment rencontrés en Asie, l'incidence de l'adénocarcinome œsophagien a augmenté rapidement au cours des dernières décennies et est devenue le type de cancer de l'œsophage le plus courant au Canada, représentant environ 65 % des cas en 2010 (Cattelan 2020). Les adénocarcinomes constituent également la majorité des cas de cancers de la JGO (90 %) (Cellini 2014). Les principaux facteurs de risque de l'adénocarcinome œsophagien sont le reflux gastro-œsophagien et l'obésité, tandis que la fumée de tabac et la consommation d'alcool semblent être liées au carcinome épidermoïde œsophagien (Cattelan 2020, Jain 2017). Le carcinome épidermoïde de l'œsophage cervical est une entité distincte dont le traitement est différent; il ne sera pas discuté ci-après. L'adénocarcinome se présente généralement dans l'œsophage distal et la JGO, alors que le carcinome épidermoïde est le plus fréquent aux parties supérieure et moyenne de l'œsophage (Jain 2017). La classification de Siewert permet de catégoriser les adénocarcinomes de la JGO en fonction de leur localisation. Les cancers Siewert I et II sont habituellement traités comme des cancers de l'œsophage, tandis que ceux de type Siewert III, distaux, le sont comme des cancers gastriques (Jain 2017).

Les cancers de l'œsophage et de la JGO de stades II ou III sont traités de façon similaire. Ils sont pris en charge dans une intention généralement curative. La chirurgie est une composante importante du traitement, associée à une thérapie systémique avec ou sans radiothérapie. Les 2 approches multimodales les plus couramment utilisées pour les patients admissibles à la chirurgie sont la chimioradiothérapie néoadjuvante et la chimiothérapie péri-opératoire (sans radiothérapie) (NCCN 2021). À ce jour, il n'y a pas d'effet différentiel démontré sur la survie globale entre ces 2 approches (Reynolds 2021). Celle retenue dépend donc davantage de l'histologie, de la localisation, de la taille de la tumeur et de l'atteinte ou non des ganglions. D'autres facteurs comme l'âge du patient, son état de santé général et les comorbidités qu'il présente sont également considérés. La répartition entre ces 2 approches au sein des différents centres hospitaliers du Québec est variable.

Concernant la chimioradiothérapie néoadjuvante, le traitement le plus utilisé consiste en une association de carboplatine, de paclitaxel et de radiothérapie et son utilisation repose sur les résultats de l'étude CROSS (van Heijl 2008, Shapiro 2015). Celle-ci a été réalisée sur des sujets atteints d'un cancer de l'œsophage (carcinome épidermoïde ou adénocarcinome) ou d'un adénocarcinome de la JGO localement avancé et résécable. Dans cette étude, le groupe ayant reçu la chimioradiothérapie a obtenu 92 % de résections complètes. Malgré ce résultat qui semble optimiste, l'étude rapporte un taux de réponse pathologique complète de seulement 49 % pour les cancers de types épidermoïdes et de 23 % pour les adénocarcinomes. Une réponse sous-optimale au traitement néoadjuvant est prédictive de survies sans récidive et globale plus courtes (Murphy 2017, Meguid 2009). De fait, les résultats issus

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).

d'un registre néerlandais de patients ayant reçu un traitement CROSS montrent que la survie globale estimée à 5 ans chez les patients présentant ou non une maladie résiduelle pathologique est de 38 et de 62 %, respectivement ($p < 0,001$) (Al-Kaabi 2021). Dans le cas où la résection complète est obtenue et en dépit d'une maladie résiduelle pathologique, aucun traitement adjuvant n'est habituellement administré à la suite de la chirurgie. La surveillance active suit ces modalités de traitement afin de détecter la récidive.

Besoin de santé

Malgré les traitements actuels du cancer de l'œsophage ou de la JGO, le risque de récidive dans les 2 premières années demeure très élevé, en particulier en présence de maladie résiduelle pathologique, qui est un marqueur prédictif d'évolution défavorable. Aucun traitement adjuvant n'est administré actuellement. À la récidive, la qualité de vie des patients se détériore rapidement et le pronostic de survie est sombre.

Un besoin de santé est présent pour améliorer le pronostic des patients. Ce traitement devrait réduire le risque de récidive et augmenter la proportion de patients obtenant une guérison, c'est-à-dire qu'il devrait améliorer la survie globale. Il doit également avoir un profil d'innocuité acceptable et maintenir la qualité de vie.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude CheckMate-577 (Kelly 2021a), complétée par des données de qualité de vie (Kelly 2021b, Van Cutsem 2021) et une mise à jour des résultats (EMA 2021), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

Étude CheckMate-577

Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du nivolumab à celles d'un placebo. Elle a été réalisée sur 794 adultes ayant eu un diagnostic de cancer de l'œsophage ou de la JGO (Siewert I, II ou III). Pour être admis, les patients devaient avoir un cancer de stade II ou III selon la *7e édition de l'American Joint Committee on Cancer* (AJCC) et d'histologie à prédominance adénocarcinome ou épidermoïde, avoir reçu une chimioradiothérapie néoadjuvante et présenter un état de performance selon l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 ou 1. La tumeur devait avoir été réséquée complètement, mais il devait y avoir de la maladie résiduelle pathologique dans la tumeur ou les ganglions réséqués. Les patients étaient inclus sans égard à l'expression de PD-L1 dans la tumeur. Les patients présentant un carcinome de l'œsophage cervical étaient exclus, tout comme ceux ayant déjà été exposés à l'immunothérapie. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon le pourcentage de cellules tumorales avec PD-L1 (*Tumor proportion score* [TPS], ≥ 1 % ou < 1 % ou indéterminé/ne pouvant être évalué), le statut pathologique au ganglion (≥ ypN1 ou ypN0) et l'histologie (épidermoïde ou adénocarcinome). Les patients ont été répartis en 2 groupes pour recevoir le nivolumab à la dose de 240 mg IV toutes les 2 semaines pendant les 16 premières semaines, suivi de 480 mg toutes les 4 semaines ou un placebo. La durée totale du traitement était d'un an. Le traitement à l'étude devait être instauré dans les 4 à 16 semaines suivant la résection complète.

Le traitement était administré jusqu'à la récidive de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable ou l'atteinte de la durée maximale de traitement prévue. En présence d'effets indésirables significatifs

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).

liés au traitement, son administration pouvait être interrompue. Il n'y avait pas de restriction dans le choix du traitement lors de la récidive.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie sans maladie évaluée par les investigateurs. Dans le cas où la survie sans maladie était statistiquement significative, la survie globale, paramètre secondaire, était analysée à la suite. Deux analyses intermédiaires et une analyse finale sont prévues au protocole. Les principaux résultats des 1re et 2e analyses intermédiaires, obtenus sur la population en intention de traiter après un suivi médian de 24,4 et 32,2 mois, respectivement, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'analyse intermédiaire (Kelly 2021a, EMA 2021)

Paramètres d'efficacité	Nivolumab (n = 532)	Placebo (n = 262)	RRI (IC) Valeur p
ANALYSE INTERMÉDIAIRE EFFECTUÉE APRÈS UN SUIVI MÉDIAN DE 24,4 MOIS			
Survie médiane sans maladie	22,4 mois	11,0 mois	0,69 (IC96,4 % 0,56 à 0,86) p = 0,0003[a]
Survie médiane sans métastase à distance estimée	28,3 mois	17,6 mois	0,74 (IC95 % 0,60 à 0,92)[b]
2e survie médiane sans progression estimée	non atteinte	32,1 mois	0,77 (IC95 % 0,60 à 0,99)[b]
ANALYSE INTERMÉDIAIRE EFFECTUÉE APRÈS UN SUIVI MÉDIAN DE 32,2 MOIS			
Survie médiane sans maladie	22,4 mois	10,4 mois	0,67 (IC95% 0,55 à 0,81)[b]
Survie médiane sans métastase à distance	29,4 mois	16,6 mois	0,71 (IC95 % 0,58 à 0,87)[b]
2e survie médiane sans progression estimée	non atteinte	30,7 mois	0,77 (IC95 % 0,61 à 0,96)[b]

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

a Paramètre d'évaluation principal; statistiquement significatif selon un seuil de signification bilatéral de 0,0036.

b L'analyse statistique est exploratoire en l'absence d'ajustement de la multiplicité des analyses.

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.
- Les risques de biais de sélection, de détection et d'attrition sont considérés comme faibles.
- La répartition aléatoire a été stratifiée selon des éléments cliniquement pertinents.
- Le paramètre d'évaluation principal est jugé adéquat dans le contexte du traitement adjuvant de ces types de cancers. Toutefois, la survie globale aurait été un paramètre plus pertinent à ce stade de la maladie. Conséquemment, et de l'avis des experts, la survie globale demeure un paramètre souhaitable pour l'évaluation de l'efficacité de ce traitement adjuvant.
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation considérés comme cliniquement importants. Il n'y a pas eu d'ajustement du risque alpha pour les analyses des paramètres secondaires autres que celui de la survie globale.
- Aucun comité indépendant n'a confirmé l'interprétation des imageries par les investigateurs, mais cela demeure acceptable dans le contexte étudié. En effet, la présence ou l'absence de récidive est peu sujette à la subjectivité et l'étude a été menée à double insu.

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

- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont jugés adéquats.

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 caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci sont d'un âge médian de 62 ans, 84,5 % sont des hommes, 59,8 % ont un cancer de l'œsophage, 70,9 % ont un cancer d'histologie adénocarcinome, 64,7 % des patients ont une maladie de stade III, 58,4 % ont un statut de performance de 0 selon l'ECOG et 57,6 % avaient une maladie résiduelle pathologique aux ganglions. On note une différence entre les 2 groupes pour les sujets qui ont un TPS < 1 %, soit 70 % dans le groupe nivolumab et 75 % dans le groupe placebo. La proportion de patients ayant un cancer de stade III est plus élevée dans le groupe nivolumab (66 % et 62 %). Les analyses de sous-groupes pour ces 2 caractéristiques ne semblent pas montrer de différence d'effet marquée. Par ailleurs, les experts mentionnent que l'expression du PD-L1 n'est pas évaluée à ce stade de la maladie au Québec et ce marqueur n'est pas nécessaire pour déterminer la population admissible au traitement.
- Concernant la population à traiter au Québec, une proportion importante de patients atteints d'adénocarcinomes reçoit actuellement une chimiothérapie péri-opératoire plutôt qu'une chimioradiothérapie. Ainsi, la population admissible au nivolumab demeure limitée. En pratique, plus de patients pourraient avoir un ECOG 1 après la chirurgie que dans cette étude. Malgré ces disparités, la population étudiée est somme toute représentative de celle à traiter au Québec à ce stade de la maladie.
- En ce qui a trait au choix du placebo comme comparateur, il est jugé approprié. Aucun autre médicament n'est généralement administré comme traitement adjuvant après une chimioradiothérapie.
- Il est à noter que la monographie permet, pour cette indication, un schéma alternatif de traitement, soit 480 mg toutes les 4 semaines pour l'entièreté du traitement.

Efficacité

Après un suivi médian de 24,4 mois, les résultats de survie sans maladie démontrent une réduction de 31 % du risque de récidive ou de décès. Ce résultat est statistiquement significatif et jugé cliniquement important. La survie sans maladie est en faveur du groupe nivolumab dans tous les sous-groupes préspécifiés au protocole. L'ampleur de l'effet ne semble pas dépendre de l'expression du PD-L1, lorsque mesurée selon le TPS, comme le montre le rapport des risques instantanés (RRI) de 0,75 (intervalle de confiance à 95 % [IC95 %] 0,45 à 1,24) et RRI de 0,73 (IC95 % 0,57 à 0,92) pour les sujets qui avaient un TPS ≥ 1 % et < 1 %, respectivement. Par ailleurs, aucun résultat de survie globale n'est disponible, car le comité indépendant d'analyse des résultats ne les a pas transmis au commanditaire, leur pourcentage de maturité étant inférieur lors de ces 2 analyses (49,6 et [redacted] %) à ceux prévus au plan statistique (65 et 80 %). L'incertitude concernant l'effet du nivolumab sur la survie globale est par conséquent très importante. Les récidives surviennent majoritairement à distance (70,3 et 70,0 % de l'ensemble des récidives, respectivement, dans chacun des groupes de traitement). Ainsi, le nivolumab ne semble pas avoir d'effet différentiel sur la localisation des récidives. Les résultats de la 2^{e} analyse intermédiaire sont concordants avec ceux de la 1re. À la 2^{e} analyse intermédiaire, tous les sujets avaient cessé le traitement à l'étude.

Innocuité

Les principaux effets indésirables du nivolumab, comparativement au placebo, sont la fatigue (17 % contre 11 %), la diarrhée (17 % contre 15 %), le prurit (10 % contre 3 %) et le rash (10 % contre 4 %). Des effets indésirables de grade 3 ou plus liés au traitement sont présents chez 13 % des patients du groupe nivolumab et 6 % de ceux du groupe placebo. Le pourcentage de sujets ayant cessé le traitement 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'étude était de 13 % dans le groupe nivolumab et de 8 % dans le groupe placebo. Le profil d'innocuité est acceptable en contexte adjuvant compte tenu du bénéfice démontré sur la survie sans maladie. Les effets indésirables observés peuvent être pris en charge, notamment par une interruption temporaire du traitement, ce qui permet d'en réduire la gravité et la fréquence. Les effets indésirables du nivolumab observés dans cette étude sont similaires à ceux documentés pour d'autres sites tumoraux et observés en clinique, ce qui est rassurant.

Qualité de vie

Une analyse de la qualité de vie a été effectuée dans le cadre de l'étude CheckMate-577 (Kelly 2021a, Kelly 2021b, Van Cutsem). Ce paramètre a été mesuré à l'aide du questionnaire *Functional assessment of cancer therapy esophageal cancer subscale* (FACT-E), de l'échelle visuelle analogue et de *EuroQoL Group 5-Dimension 3-Level* (EQ-5D-3L) pour l'index d'utilité. Il s'agit d'outils validés. Leur taux de complétion était supérieur à 90 % à 12 mois, ce qui est élevé. Rappelons également que l'étude CheckMate-577 a été réalisée à double insu, ce qui limite l'introduction de biais pour l'évaluation de ce paramètre subjectif, bien que la survenue d'effets indésirables immuns puisse compromettre l'insu. De façon générale, aucune différence cliniquement significative n'a été observée entre les groupes tant pendant le traitement qu'une fois cessé. Globalement, le nivolumab ne semble pas avoir d'effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients, comparativement au placebo. Toutefois, il s'agit d'analyses exploratoires.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation du nivolumab, l'INESSS a reçu une communication de l'association *My Gut Feeling - Stomach Cancer Foundation of Canada*, organisme voué à la sensibilisation, au soutien, à l'éducation, à l'information et au conseil sur le cancer de l'estomac, de l'œsophage et de la JGO. Cette lettre fait état des résultats d'un sondage international mené afin de comprendre la perspective des patients et de leurs proches aidants. Au total, 15 personnes provenant des États-Unis, de l'Australie et du Canada ont répondu au sondage, y compris 11 patients atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la JGO à différents stades de la maladie et 4 proches aidants.

Les répondants ont témoigné que ces cancers et leurs traitements ont un impact négatif sur la qualité de vie. Les symptômes rapportés comme étant les plus significatifs sont : le changement d'appétit, la douleur, la perte de poids, la difficulté à avaler, les nausées et les vomissements. Cela se répercute sur la capacité des patients à s'alimenter, à travailler, à avoir une vie sociale, ainsi que sur leur identité, leur image, leur santé physique et psychologique et leur situation financière. Le risque de récidive demeure élevé, même lorsqu'une résection complète a pu être réalisée. Les patients font état de l'importance d'être bien informés des effets, des coûts, des modalités d'administration et de l'effet sur la qualité de vie de tous les traitements possibles afin de pouvoir prendre une décision éclairée. Ils doivent pouvoir sélectionner celui qu'ils préfèrent. Cela pourrait augmenter leur sentiment de contrôle sur la maladie. Ils mentionnent également l'importance de réduire les obstacles d'accès aux traitements, notamment institutionnels et ceux liés au système de santé.

Parmi les répondants, un patient a reçu du nivolumab à la suite d'un traitement de chimioradiothérapie néoadjuvant. Celui-ci rapporte que le traitement n'a pas eu d'impact négatif en termes d'effets indésirables et s'est déclaré très satisfait du traitement reçu. Il considère que le nivolumab a amélioré sa 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).

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune communication de la part de clinicien. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de l'opinion de ceux que l'INESSS a consultés.

Les cliniciens sont d'avis que cette maladie est très agressive et que le risque de récidive est élevé malgré la prise en charge optimale par les traitements actuels. Ils mentionnent aussi qu'à la récidive, bien que des traitements soient disponibles, la qualité de vie se détériore rapidement et le pronostic de survie demeure sombre. Il existe donc un réel besoin de traitements supplémentaires qui améliorent le pronostic. Les cliniciens considèrent que l'ampleur du gain observé sur la survie sans maladie en comparaison du placebo dans l'étude CheckMate-577 est suffisamment importante pour justifier la toxicité potentielle du nivolumab. De plus, tous les résultats disponibles pointent vers un effet en faveur du nivolumab, notamment le résultat exploratoire de la 2^{e} survie sans progression. Ce bénéfice est assez convaincant pour mener à un changement de pratique, malgré l'incertitude de l'effet sur la survie globale. Ils considèrent tout de même important d'avoir des données sur ce paramètre, ce qui pourrait davantage appuyer leurs choix de thérapie. Les cliniciens sont d'avis qu'un gain de survie globale est plausible après un suivi à plus long terme, en dépit des traitements subséquents qui pourraient affecter ce paramètre et d'une corrélation incertaine entre les paramètres de survie sans maladie et de survie globale pour ce type de cancer. Ils témoignent que les récidives observées pour ce cancer sont habituellement situées à distance de la tumeur primaire et qu'elles mènent universellement au décès. En conclusion, prévenir la récidive constitue un bénéfice substantiel pour ce type de cancer.

Par ailleurs, les cliniciens mentionnent que le besoin de santé à combler pour prévenir les récidives est aussi important chez les patients qui reçoivent actuellement de la chimiothérapie péri-opératoire. Certains souhaiteraient pouvoir offrir le nivolumab à ces patients. Ceux-ci sont exclus de l'étude CheckMate-577 et par conséquent, cette population ne fait pas partie de l'avis de conformité octroyé par Santé Canada, ce que d'autres cliniciens font valoir. D'ailleurs, l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) ne formule aucune recommandation pour le recours à une immunothérapie comme traitement adjuvant spécifique à cette population en l'absence de données probantes (Shah 2021). Il est à noter toutefois que des études sont en cours pour cette population (NCT03221426, NCT04280822) et pourraient en documenter l'effet à moyen terme. Bien qu'il soit possible que certains cliniciens offrent davantage de chimioradiothérapies néoadjuvantes afin de permettre le recours au nivolumab par la suite, les cliniciens sont d'avis que cela ne devrait pas atteindre une ampleur très importante dans les différents centres hospitaliers.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

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

- En dépit de l'administration d'un traitement de chimioradiothérapie néoadjuvant, les risques de récidive et de décès du cancer de l'œsophage ou de la JGO sont très élevés. Un besoin de santé est présent pour améliorer le pronostic des patients atteints de ce cancer agressif. Un traitement adjuvant devrait réduire le risque de récidive, augmenter la proportion de patients obtenant une guérison et prolonger la vie. Il doit également avoir un profil d'innocuité acceptable et permettre le maintien de 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).

- L'ensemble des résultats repose sur une étude de bonne qualité méthodologique, l'étude CheckMate-577.
- La population de l'étude est restreinte à des sujets ayant reçu une chimioradiothérapie néoadjuvante.
- Les résultats de cette étude montrent que le nivolumab améliore la survie sans maladie, en réduisant de 31 % le risque de récidive ou de décès en comparaison d'un placebo. Ces résultats sont statistiquement et cliniquement significatifs. Les bénéfices sont en faveur du nivolumab dans toutes les analyses de sous-groupes planifiées.
- Aucun résultat de survie globale n'est disponible, alors que ce paramètre est pertinent pour bien apprécier l'efficacité d'un traitement adjuvant. Les cliniciens consultés sont d'avis qu'un gain de survie globale est plausible.
- Il n'y a pas de nouveau signal concernant l'innocuité du nivolumab par comparaison avec ce qui a été observé dans des études précédentes et en clinique. Ce médicament est bien toléré par la majorité des patients traités, selon les cliniciens.
- La qualité de vie ne semble pas être réduite par ce traitement, en comparaison du placebo.
- Le nivolumab répond aux attentes que les patients ont mentionnées, soit l'accès à une option de traitement supplémentaire qui réduit le risque de récidive et ne détériore pas la qualité de vie.
- Le nivolumab représenterait un nouveau standard pour le traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la JGO pour les patients qui ont une maladie résiduelle pathologique après une chimioradiothérapie néoadjuvante
- Les cliniciens déplorent l'absence de données de l'immunothérapie comme traitement adjuvant chez les patients ayant reçu une chimiothérapie péri-opératoire, car il s'agit du traitement fréquemment utilisé au Québec à ce stade de la maladie et le besoin de santé est important.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO pouvant exercer leur droit de vote sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du nivolumab est reconnue pour le traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne chez les patients qui présentent une maladie résiduelle pathologique après un traitement de chimioradiothérapie néoadjuvant.

Motifs de la position unanime

- L'évaluation de la valeur thérapeutique repose sur une étude de bonne qualité.
- Cette étude n'incluait que des sujets ayant reçu une chimioradiothérapie au préalable. Aucune donnée d'efficacité n'est disponible dans la population ayant reçu une chimiothérapie péri-opératoire. Par conséquent, l'INESSS considère qu'il est prématuré de recommander le nivolumab dans cette dernière population.
- En comparaison du placebo, le nivolumab réduit le risque de récidive ou de décès. Les membres sont d'avis que l'ampleur de ce gain de survie sans maladie est cliniquement importante.
- Des résultats à plus long terme sont nécessaires pour apprécier l'effet différentiel du traitement concernant la survie globale. Cependant, les membres adhèrent à la plausibilité d'un gain de survie globale.
- La nature et la fréquence des effets indésirables du nivolumab en font un traitement dont l'innocuité est acceptable en contexte adjuvant.

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 nivolumab ne semble pas détériorer significativement la qualité de vie des patients, comparativement au placebo.
- En présence d'un cancer agressif comme celui-ci, les membres considèrent que le nivolumab répond à un besoin de santé en permettant de retarder la récidive chez les patients qui ont reçu une chimioradiothérapie néoadjuvante, ce qui peut avoir un impact significatif sur le bien-être des patients.

JUSTESSE DU PRIX

Le prix soumis du nivolumab ainsi que son coût d'acquisition pour le traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la JGO se trouvent dans le tableau suivant.

Coûts d'acquisition du nivolumab

Médicament	Posologie considérée[a]	Prix unitaire	Coût d'acquisition du traitement par période de 28 jours[b]
Nivolumab, Opdivo[MC]	Semaines 1 à 16 : 240 mg IV toutes les 2 semaines Semaines 17 à 52 : 480 mg IV toutes les 4 semaines (Durée maximale de 1 an)	782,22 $/fiole de 40 mg (4 ml) 1 955,56 $/fiole de 100 mg (10 ml)	9 387 $ (1 an : 122 027 $)

IV : Intraveineux.

a Selon la monographie du produit, la dose en fonction du poids du patient de 3 mg/kg toutes les 2 semaines, jusqu'à un maximum de 240 mg, peut être également utilisée.

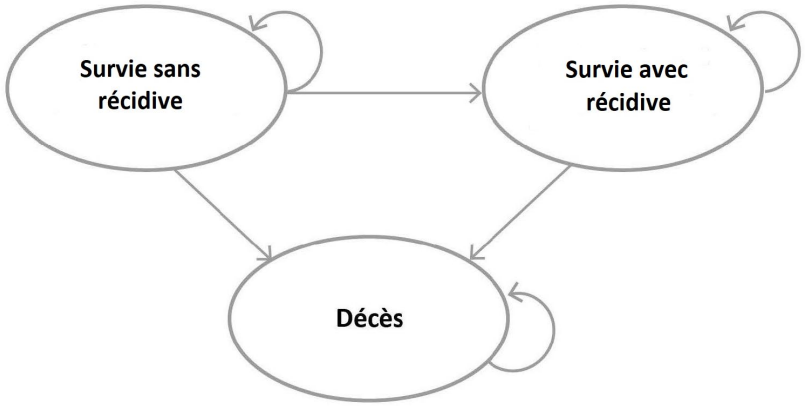
b Ce coût est calculé en présumant une utilisation parfaite des médicaments.

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 la surveillance active, pour le traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la JGO. Cette analyse :

- se base sur le modèle de Markov à 3 états de santé, représenté ci-dessous;

Représentation adaptée de la structure du modèle pharmacoéconomique



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).

- porte sur un horizon temporel de 30 ans, représentant un horizon à vie pour la totalité des patients;
- s'appuie notamment sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude CheckMate-577. Les résultats cliniques sont extrapolés sur l'ensemble de l'horizon temporel en leur présumant une distribution paramétrique; une guérison est supposée chez les patients dont la maladie n'aura pas progressé au cours des 3 premières années suivant l'amorce du traitement;
- retient des valeurs d'utilité spécifiques à chaque état de santé, celles-ci dérivées des données collectées au moyen du questionnaire EQ-5D-3L soumis aux patients de l'étude CheckMate-577;
- est réalisée selon une perspective du ministère de la Santé et des Services sociaux, dans laquelle sont inclus les coûts d'acquisition et d'administration des médicaments, ainsi que les coûts associés au suivi médical, à la prise en charge des effets indésirables, aux traitements subséquents et aux soins de fin de vie.

Selon l'approche déterministe du fabricant, le RCUI du nivolumab est estimé à [redacted] $ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné), comparativement à la surveillance active. Selon les analyses de sensibilité effectuées, celui-ci pourrait varier de [redacted] à [redacted] $/QALY gagné. Selon une approche probabiliste, son RCUI est estimé en moyenne à [redacted] $/QALY gagné et la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 et 100 000 $/QALY gagné est de [redacted] et [redacted] %, respectivement.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Elle s'appuie sur une étude clinique de bonne qualité et la structure du modèle, par le biais de ses états de santé, reflète une pratique clinique ainsi qu'une évolution de l'état du patient jugées appropriées. Il a cependant relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du RCUI et il a effectué des analyses en apportant les modifications suivantes :

- Guérison : Dans son analyse, le fabricant présume la guérison des patients si aucune récidive de la maladie n'est observée 3 ans suivant l'amorce d'un traitement. De ce fait, un risque de récidive nul est appliqué par la suite et un taux de mortalité similaire à celui de la population générale est supposé. Au sein de l'étude CheckMate-577, il est observé que la plupart des récidives surviennent au cours des 2 premières années. Les experts consultés corroborent ce constat, qui est analogue à ce qu'ils observent dans leur pratique chez les patients n'atteignant pas de réponse pathologique complète. Selon leur expérience, la majorité des récidives surviennent au cours des 2 premières années pour les carcinomes épidermoïdes et dans les 3 à 4 ans pour les adénocarcinomes. Toutefois, bien que ce risque de récidives devienne très faible par la suite, il n'est pas nul. Ainsi, l'INESSS présume la guérison après 5 ans sans récidive suivant l'amorce du traitement. Par ailleurs, compte tenu des antécédents médicaux des patients, il ne peut attribuer un taux de mortalité similaire à celui de la population générale. C'est pourquoi il maintient la mortalité plus élevée observée dans l'étude CheckMate-577, comparativement à celle de la population générale, en appliquant un rapport de risque de [redacted] sur tout l'horizon temporel du modèle.
- Coûts en ressources : Des ajustements ont été apportés par l'INESSS, notamment quant à la fréquence de suivis des patients. Sur l'avis des experts consultés, des séances d'endoscopie digestive haute tous les 4 à 6 mois dans les 2 premières années, puis tous les ans, ont été ajoutées.

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 du nivolumab : Dans son scénario de base, le fabricant considère une dose en fonction du poids corporel (3 mg/kg ou 6 mg/kg) plutôt que la dose fixe (240 ou 480 mg), correspondant à une dose moyenne de 214 et 428 mg toutes les 2 et 4 semaines, respectivement. Bien que les 2 posologies soient usuelles en pratique, l'INESSS prévoit que la dose fixe serait retenue par les cliniciens, notamment en contexte adjuvant avec une visée curative. Il a donc plutôt retenu cette dernière. Une analyse supplémentaire explore l'incidence d'une posologie en fonction du poids sur les résultats.
- Valeurs d'utilité : Bien que la valeur retenue par le fabricant pour l'état de santé de survie sans récidive (0,86) soit élevée, elle est jugée acceptable par l'INESSS du fait que ces patients sont relativement en bonne santé et, jusqu'à preuve du contraire, considérés comme guéris de leur maladie. Celle de l'état de santé de survie avec récidive (0,80) est également jugée élevée, mais elle ne peut être cliniquement expliquée. Selon l'INESSS, une différence de 0,06 entre ces 2 états de santé aux pronostics très différents semble faible. En effet, le cancer de l'œsophage ou de la JGO étant agressif et le pronostic, sombre, il est attendu qu'au cours de l'état de survie après la récidive, la qualité de vie du patient se dégrade avec le temps; celle-ci serait toutefois variable en fonction du traitement subséquent reçu. Un potentiel biais de mesure causé par un suivi longitudinal restreint des patients récidivants ne peut donc être exclu. Faute de meilleures données, les valeurs du fabricant ont été retenues. Toutefois, en tenant compte des données cliniques, il est attendu que les résultats obtenus en retenant de telles valeurs soient conservateurs. Des valeurs alternatives relevées dans la documentation scientifique (Guertin 2018, Zhang 2019) ont été considérées en analyse de sensibilité.

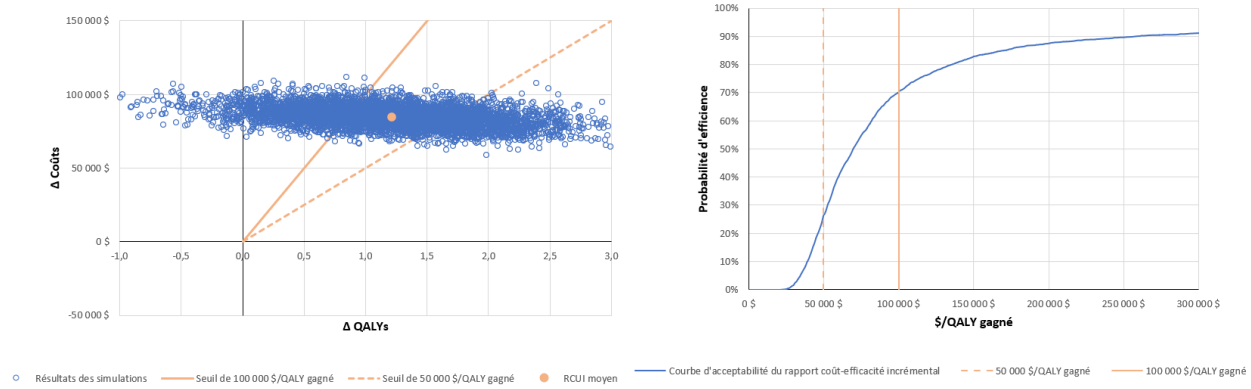
De plus, des limites importantes ont été relevées. Celles-ci sont discutées ci-dessous.

- Corrélation entre la survie sans maladie et la survie globale : En l'absence de données de SG et pour soutenir cette corrélation, le fabricant s'appuie notamment sur l'étude de Ronellenfitsch (2019) portant sur des données individuelles dans un contexte de traitement néoadjuvant d'adénocarcinomes gastro-œsophagiens. Sur cette base, le modèle pharmacoéconomique proposé génère, à 5 ans, un gain de SSM différentiel moyen non actualisé de [redacted] mois. Selon l'INESSS, bien que les résultats soient encourageants en termes de survie sans maladie et qu'un bénéfice de survie globale du nivolumab soit attendu, l'ampleur de ce gain ne peut être estimée avec certitude, ce que corroborent les experts consultés.
- Hospitalisations à la suite de la récidive de la maladie : Ces données n'ont pas été prises en compte au sein de l'analyse soumise. Cependant, dans la documentation scientifique (Abraham 2020), pour les patients en traitement de 1re intention des cancers de l'œsophage et gastrique au stade avancé ou métastatique, il est rapporté qu'environ 40 et 46 % connaissent au moins une hospitalisation, respectivement. Le traitement au nivolumab permet la réduction du risque de récidive et, par ricochet, celle du risque d'hospitalisation. Dans le contexte de cette analyse, compte tenu du fait que la quasi-totalité des récidives sont distantes, il aurait été pertinent de considérer les hospitalisations. En conséquence, le présent RCUI pourrait être surestimé.

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 le nivolumab à la surveillance active pour le traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la JGO chez les patients dont le cancer a été complètement réséqué et qui présentent une maladie résiduelle pathologique après un traitement de chimioradiothérapie néoadjuvant

	ΔAVG	**ΔQALY**	**ΔCoût** ($)	**RCUI** ($/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE PROBABILISTE)[a]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE DÉTERMINISTE)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES DÉTERMINISTES[b]				
1. Guérison	1,42	1,22	75 264	61 839
2. Coûts en ressources	1,96	1,68	77 841	46 257
3. Posologie du nivolumab	1,96	1,68	82 589	49 078
4. Valeurs d'utilité	1,96	1,76	73 018	41 494
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE PROBABILISTE)[a]				
1+2+3	1,42	1,22	84 617	69 453[c,d]



ΔAVG : Différence d'années de vie gagnées; ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; JGO : Jonction gastro-oesophagienne; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

a Analyse qui permet un calcul probabiliste du résultat. Elle repose sur 1 000 (fabricant) ou 5 000 (INESSS) tirages aléatoires de valeurs tirées de lois de probabilité pour tous les paramètres de l'analyse.

b D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de base déterministe du fabricant, notamment aux coûts de la chimiothérapie et aux frais d'administration.

c La perspective de l'analyse a un impact marginal sur les résultats.

d Le résultat du scénario de base, selon l'approche déterministe, est de 69 440 $/QALY gagné.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le RCUI moyen le plus vraisemblable est de 69 453 $/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 et 100 000 $/QALY gagné est de 26 et 70 %, respectivement. Pour obtenir un RCUI de 50 000 $/QALY gagné, un prix inférieur de 27 % doit être appliqué au nivolumab. Rappelons que cette analyse présume un bénéfice de survie globale. Bien qu'un tel bénéfice soit plausible, il n'a pas été démontré au sein de l'étude CheckMate-577.

Une analyse supplémentaire a également été réalisée par l'INESSS, en considérant plutôt la posologie du nivolumab en fonction du poids du patient (3 ou 6 mg/kg toutes les 2 ou 4 semaines, respectivement,

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).

jusqu'à un maximum de 240 ou 480 mg). En tenant compte d'un poids moyen de 76 kg, le RCUI est plutôt de 66 821 $/QALY gagné.

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

La conduite clinique actuelle après la chirurgie est l'observation. Si une nouvelle indication était ajoutée sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le nivolumab, les patients qui recevraient ce traitement verraient leur prise en charge s'intensifier dans les cliniques d'oncologie, une fois la chimioradiothérapie néoadjuvante et la chirurgie effectuées. Cette prise en charge pourrait se faire dans le centre où a été administrée la chimioradiothérapie ou dans un autre centre plus près du domicile du patient. Cela se traduirait par un supplément d'analyses de laboratoires, de visites médicales et d'administration du médicament. Des ressources humaines additionnelles, notamment médicales, infirmières, pharmaciens, assistants techniques en pharmacie et de personnel administratif seraient nécessaires pour fournir le service requis par l'administration du nivolumab ainsi que par la gestion des toxicités, le cas échéant. Dans la mesure où toutes les ressources nécessaires sont déjà allouées au traitement d'autres patients atteints de cancer, l'inscription d'une nouvelle indication devrait être en adéquation avec l'ajout des ressources humaines conséquentes afin de ne pas retarder l'instauration de nouveaux traitements, ce qui pourrait en compromettre l'efficacité.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse est soumise par le fabricant pour évaluer l'incidence budgétaire de l'ajout d'une indication reconnue sur la *Liste des médicaments – Établissements* au nivolumab pour le traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la JGO. 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 alternatives)	
	Fabricant	**INESSS**
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Taux d'incidence de la maladie (par 100 000 personnes-années) CO Cancers gastriques	 6,25 12,97	 5,6 8,7
Proportion de patients atteints d'un CJGO[a]	[redacted] %	35 % (30 et 40 %)
Proportion de cancers de stade I	s. o.	17 %
Proportion de cancers de stade I qui récidivent vers un stade avancé de la maladie	s. o.	35 % (30 et 40 %)
Proportion de cancers de stade II et III, respectivement, au diagnostic : CO CJGO	 [redacted] et [redacted] % [redacted] et [redacted] %	 17 et 17 % 17 et 17 %
Proportion de patients admissibles à la chirurgie	[redacted] %	80 % (70 et 90 %)
Proportion de patients recevant une chimioradiothérapie néoadjuvante CO CJGO	 [redacted] % [redacted] %	 32,5 % 25 %
Proportion de patients ayant une résection complète (R0)	[redacted] %	92 %
Proportion de patients n'ayant pas obtenu de réponse pathologique complète	[redacted] %	71 % (90 %)
Proportion de patients admissibles à l'immunothérapie	[redacted] %	90 %
Nombre de patients admissibles au nivolumab (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	36, 37 et 37
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de maché du nivolumab (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted] %	85, 87 et 90 % (80, 82 et 85 % ou 87, 90 et 90 %)
Provenance de ses parts de marché	Surveillance active	Surveillance active
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Proportion de patients qui reçoivent en traitement à la récidive FOLFOX XELOX Autres chimiothérapies	 [redacted] % [redacted] à [redacted] % [redacted] à [redacted] %	 80 % 10 % 10 %
Durée moyenne des traitements administrés à la suite d'une récidive	[redacted] mois	6,4 mois
Intensité relative de la dose du nivolumab	[redacted] %	90 %
Dose considérée du nivolumab	En fonction du poids corporel	Fixe
Coût moyen annuel par patient du traitement au nivolumab	[redacted] $	73 274 $
Durée moyenne du traitement au nivolumab	[redacted] mois	7,58 mois

CJGO : Cancer de la jonction gastro-oesophagienne; CO : Cancer de l'œsophage; FOLFOX : Acide folinique/fluorouracil/ oxaliplatine; XELOX : Oxaliplatine/capécitabine; s. o : Sans objet.

a Cette proportion est estimée par rapport aux cancers gastriques.

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

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).

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, l'analyse du fabricant permet de représenter adéquatement l'impact budgétaire attendu à la lumière des hypothèses formulées quant au nombre de patients admissibles. Néanmoins, il ne peut adhérer à l'ensemble des hypothèses formulées et a apporté des modifications. Celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Taux d'incidence de la maladie : Ceux retenus par le fabricant sont tirés de l'étude de Brenner (2020). L'INESSS a, quant à lui, mis à jour ces valeurs en considérant les taux plus récents publiés par la Société canadienne du cancer (Statistiques canadiennes sur le cancer 2021). Cette modification a pour effet de diminuer la taille du marché ainsi que l'impact budgétaire.
- Proportion de patients recevant une chimioradiothérapie néoadjuvante : Pour l'estimer, le fabricant s'appuie sur les données de l'étude d'Otterstatter et sur l'avis d'experts. L'INESSS, en retenant la même approche, a ajusté la proportion relative au cancer de l'œsophage sur avis d'experts consultés. Selon ces derniers, au Québec, la proportion des carcinomes épidermoïdes est plus faible (environ 10 %) que celle considérée par le fabricant ([redacted] %). En outre, il est estimé qu'environ 25 % des adénocarcinomes (plutôt que [redacted] % selon le fabricant) reçoivent un traitement CROSS en contexte néoadjuvant. Cette modification a pour effet de diminuer la taille du marché ainsi que l'impact budgétaire.
- Parts de marché du nivolumab : Celles estimées par le fabricant ont été jugées faibles. Selon les experts consultés, en l'absence de traitement actuellement et en considérant que le nivolumab a démontré une augmentation de la survie sans maladie, ce qui pourrait permettre à plus de patients de guérir de ce cancer, il sera adopté très rapidement. Ainsi, dès la 1re année, une part de 85 % est attendue. Cette proportion augmentera les années suivantes. Cette modification a pour effet d'augmenter l'impact budgétaire.

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue à Opdivo[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la JGO chez les patients dont le cancer a été complètement réséqué et qui présentent une maladie résiduelle pathologique après un traitement de chimioradiothérapie néoadjuvant (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	2 242 181 $	2 358 686 $	2 440 020 $	7 040 887 $
Nombre de personnes	31	32	34	96[a]
IMPACT NET				
Établissements	2 233 083 $	2 349 116 $	2 430 120 $	7 012 319 $
Analyses de sensibilité déterministes		Scénario inférieur[b]		5 768 069 $
		Scénario supérieur[c]		10 132 068 $

JGO : Jonction gastro-oesophagienne.

a Ce nombre indique le nombre total de patients distincts qui auront amorcé le traitement sur 3 ans.

b Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une diminution de la proportion de patients admissibles à une chirurgie (70 %) et d'une réduction des parts de marché sur 3 ans (pour s'établir à 80, 82 et 85 %). Ces estimations supposent que 26, 26 et 27 patients seraient traités sur 3 ans.

c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation de la proportion de patients admissibles à une chirurgie (90 %), d'une proportion de patients n'ayant pas obtenu de réponse pathologique complète s'élevant plutôt à 90 %, d'une augmentation des parts de marché au cours des 2 premières années (pour s'établir à 87 et 90 %) et de la dose fixe plutôt que de la dose en fonction du poids corporel du patient. Ces estimations supposent que 45, 47 et 47 patients seraient traités sur 3 ans.

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).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 7 M$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé au cours des 3 premières années suivant l'ajout de cette indication reconnue au nivolumab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 96 patients seraient traités.

Il a été établi à partir de l'analyse pharmacoéconomique qu'un prix inférieur de 27 % permettrait d'atteindre un RCUI de 50 000 $/QALY gagné. Lorsque ce pourcentage est appliqué aux estimations budgétaires, des coûts additionnels de l'ordre de 5,1 M$ sont plutôt attendus.

Notons que le nivolumab a fait l'objet d'ententes d'inscription confidentielles pour d'autres indications reconnues. Tout rabais ou ristourne qui serait appliqué à la présente indication diminuerait son impact budgétaire.

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, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi :

Valeur thérapeutique

- En dépit de l'administration d'un traitement de chimioradiothérapie néoadjuvant, les risques de récidive et de décès du cancer de l'œsophage ou de la JGO sont très élevés. Il existe un besoin de santé non comblé pour améliorer le pronostic des patients de ce cancer agressif. Celui-ci devrait réduire le risque de récidive, augmenter la proportion de patients obtenant une guérison et prolonger la vie. Il doit également avoir un profil d'innocuité acceptable et permettre le maintien de la qualité de vie.
- L'ensemble des résultats repose sur une étude de bonne qualité méthodologique. Cette étude montre que le nivolumab améliore la survie sans maladie chez la population incluse dans l'étude, en comparaison d'un placebo. Ces résultats sont statistiquement et cliniquement significatifs. Aucun résultat de survie globale n'est disponible, ce qui représente une source d'incertitude. Les experts jugent toutefois qu'un tel gain est plausible.
- Il n'y a pas de nouveau signal concernant l'innocuité du nivolumab, médicament régulièrement utilisé en clinique pour d'autres types de cancers et jugé bien toléré chez la plupart des patients.
- La qualité de vie ne semble pas affectée par ce traitement.

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

- Le prix soumis d'une fiole de 40 et 100 mg de nivolumab est de 782,22 et 1 955,56 $, respectivement. Son coût d'acquisition par cycle de 28 jours est de 9 387 $. Le coût de traitement maximal, sur une durée de 12 mois, est de 122 027 $.
- Une analyse coût-utilité comparant le nivolumab à la surveillance active a été retenue pour évaluer l'efficience du traitement. Il en ressort que le RCUI moyen le plus vraisemblable est d'environ 69 000 $/QALY gagné.
- Les résultats de l'analyse coût-utilité supposent un bénéfice de survie globale en faveur du nivolumab. Bien que plausible selon les données disponibles, un tel avantage n'a pas encore été démontré. En l'absence d'une démonstration future, le RCUI serait vraisemblablement beaucoup plus élevé.

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).

Conséquences sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé et des services sociaux

- Des coûts de 7 M$ pourraient s'ajouter sur le budget des établissements de santé au cours des 3 premières années. Cette estimation se base sur des hypothèses selon lesquelles 96 patients recevraient le traitement au cours de cette période.
- Il s'agit d'un nouveau traitement actif d'une durée d'un an pour une population qui n'en reçoit actuellement aucun une fois la chimioradiothérapie néoadjuvante et l'intervention chirurgicale effectuées. Des ressources humaines supplémentaires sont à prévoir dans les cliniques d'oncologie pour le suivi, la préparation et l'administration du nivolumab.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'ajouter une indication reconnue à Opdivo[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne chez les patients qui présentent une maladie résiduelle pathologique après un traitement de chimioradiothérapie néoadjuvant.

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

Motifs de la position unanime

- L'ampleur des bénéfices sur la survie sans maladie est statistiquement et cliniquement significative, comparativement au placebo.
- En l'absence de données, il est impossible de bien évaluer l'effet du nivolumab sur la survie globale, mais un gain est toutefois jugé plausible.
- L'innocuité du nivolumab est favorable en contexte adjuvant.
- Le nivolumab ne semble pas détériorer significativement la qualité de vie des patients, comparativement au placebo.
- Le nivolumab répond à un besoin de santé en offrant une nouvelle option de traitement efficace et bien tolérée.
- Des ressources humaines additionnelles sont nécessaires dans les cliniques d'oncologie pour gérer l'ajout d'un nouveau traitement pharmacologique à des patients qui n'en reçoivent pas à cette étape de leur maladie.
- Comparativement à la surveillance active, le nivolumab n'est pas jugé efficient. Bien que son ratio coût-utilité incrémental se situe près des valeurs considérées comme acceptables, celui-ci repose sur l'hypothèse selon laquelle l'administration du nivolumab s'accompagnerait d'un bénéfice de survie. Une incertitude plane donc sur les résultats économiques; sans une telle démonstration, ces derniers pourraient être bien supérieurs. Les membres sont donc d'avis que le risque associé à cette hypothèse devrait être assumé par le fabricant.
- Son usage pour la présente indication engendrerait des coûts sur le budget des établissements de santé.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le

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).

remboursement du nivolumab pour le traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication reconnue et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Al-Kaabi A, van der Post RS, van der Werf LR, et coll.** Impact of pathological tumor response after CROSS neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery on long-term outcome of esophageal cancer: a population-based study. Acta Oncologica 2021.60:4:497-504.
- **Brenner DR, Weir HK, Demers AA, et coll.** Projected estimates of cancer in Canada in 2020. CMAJ.2020;192(9):E199-E205.
- **Bristol-Myers Squibb Canada.** Monographie de produit Opdivo[MC]. Montréal. 28 octobre 2021.
- **Cattelan L, Ghazawi FM, Le M, et coll.** Epidemiologic trends and geographic distribution of esophageal cancer in Canada: A national population-based study. Cancer Med 2020;9(1):401-17.
- **Cellini F, Morganti AG, Di Matteo FM, et coll.** Clinical management of gastroesophageal junction tumors: past and recent evidences for the role of radiotherapy in the multidisciplinary approach. Radiat Oncol. 2014;9:45.
- **Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer(a),** en collaboration avec la Société canadienne du cancer, Statistique Canada et l'Agence de la santé publique du Canada. Statistiques canadiennes sur le cancer 2021. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer 2021. Disponible à : https://cdn.cancer.ca/-/media/files/research/cancer-statistics/2021-statistics/2021-pdf-fr-final.pdf?rev=d571102f382a487785d7bbd4f54ff92f&hash=B38D74D77C429E359D4627A7F3B1E589&_ga=2.122302095.566732705.1638282846-563662825.1607028191
- **Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer(b)**, en collaboration avec la Société canadienne du cancer, Statistique Canada et l'Agence de la santé publique du Canada. Statistiques de survie pour le cancer de l'œsophage. [En ligne. Page consultée le 2 décembre 2021] Disponible à : https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/esophageal/prognosis-and-survival/survival-statistics
- **European Medicines Agency (EMA).** 24 juin 2021. Assessment report, Opdivo. International non-proprietary name: nivolumab. Disponible à : https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ii-0095-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- **Guertin J, Humphries B, Feeny D et coll.** Health utilities index mark 3 scores for major chronic conditions: population norms for Canada based on the 2013 and 2014 Canadian community health survey. Health Reports 2018;29(11):12-19. Disponible à : https://www150.statcan.gc.ca/n1/en/pub/82-003-x/2018011/article/00001-eng.pdf?st=usP5qBsB
- **Jain S, Dhingra S.** Pathology of esophageal cancer and Barrett's esophagus. Ann Cardiothorac Surg 2017;6(2):99-109.
- **Kelly RJ(a), Ajani JA, Kuzdzal AJ, et coll.** Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer. NEJM 2021;384(13):1191-203.
- **Kelly RJ(b), Ajani JA, Kuzdal J, et coll.** Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer following neoadjuvant chemoradiotherapy: expanded efficacy and safety analyses from CheckMate 577. J Clin Oncol 2021;39(15 Suppl):4003.
- **Meguid RA, Hooker CM, Taylor JT, et coll.** Recurrence after neoadjuvant chemoradiation and surgery for esophageal cancer: Does the pattern of recurrence differ for patients with complete response and those with partiel or no response. J Thorac Cardiovasc Surg 2009;138:1309-17.
- **Murphy MB, Xiao L, Patel VR, et coll.** Pathological complete response in patients with esophageal cancer after the trimodality approach: the association with baseline variables and survival – The University of Texas MD Anderson Cancer Center experience. Cancer 2017;4106-13.
- **National Comprehensive Cancer Network,** NCCN clinical practice guidelines in oncology. Esophageal and esophagogastric junction cancers. Version 4.2021.

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).

- **Otterstatter MC, Brierley JD, De P, et coll.** Esophageal cancer in Canada: trends according to morphology and anatomical location. Can J Gastroenterol. 2012;26(10):723-7.
- **Reynolds JV, Preston SR, O'Neill B, et coll.** Neo-AEGIS (neoadjuvant trial in adenocarcinoma of the esophagus and esophago-gastric junction international study): Preliminary results of phase III RCT of CROSS versus perioperative chemotherapy (Modified MAGIC of FLOT protocol). J Clin Oncol 2021:39(15 Suppl):4004.
- **Ronellenfitsch U, Jensen K, Seide S, et coll.** Disease-free survival as a surrogate for overall survival in neoadjuvant trials of gastroesophageal adenocarcinoma: Pooled analysis of individual patient data from randomised controlled trials. Eur J Cancer 2019;123:101-11.
- **Shah MA, Hofstetter WL, Kennedy EB, et coll.** Immunotherapy in patients with locally advanced esophageal carcinoma: ASCO treatment of locally advanced esophageal carcinoma guideline rapid recommendation update. J Clin Oncol 2021;39(28):3182-4.
- **Shapiro J, van Lanschot JB, Hulshof MCCM, et coll.** Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2015;16:1090-8.
- **Van Cutsem E, Singh P, Cleary JM, et coll.** CheckMate 577: Health-related quality of life in a randomized, double-blind phase 3 study of nivolumab versus placebo as adjuvant treatment in patients with resected esophageal cancer or gastroesophageal junction cancer. J Clin Oncol 2021;39(3 Suppl):167.
- **van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et coll.** Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. N Engl J Med. 2012;366(22):2074-84.
- **van Heijl M, van Lanschot JJB, Koppert LB, et coll.** Neoadjuvant chemoradiation followed by surgery versus surgery alone for patients with adenocarcinoma or squamous cell carcinoma of the esophagus (CROSS). BMC Surg 2008;8(21).
- **Zhang M, Wen F, He X, et coll.** Adjuvant chemoradiotherapy for gastric cancer: efficacy and cost-effectiveness Analysis. Front. Oncol 2019;9:1357.

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).