

OPDIVO^{MC} ET YERVOY^{MC} – Adénocarcinome rénal avancé ou métastatique

Avis transmis au ministre en octobre 2018

Marque de commerce : Opdivo

Dénomination commune : Nivolumab

Fabricant : B.M.S.

Forme : Solution pour perfusion intraveineuse

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

Marque de commerce : Yervoy

Dénomination commune : Ipilimumab

Fabricant : B.M.S.

Forme : Solution pour perfusion intraveineuse

Teneurs : 5 mg/ml (10 ml et 40 ml)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'ajouter une indication reconnue à Opdivo^{MC} en association avec Yervoy^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de l'adénocarcinome rénal au stade localement avancé ou métastatique, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Médicament d'exception
- Atténuation du fardeau économique

Indication reconnue proposée pour le nivolumab

- ◆ en association avec l'ipilimumab, pour le traitement de première intention d'un adénocarcinome rénal au stade localement avancé, non résécable ou métastatique, caractérisé par la présence de cellules claires, chez les personnes :
 - présentant des facteurs de risque intermédiaire ou de mauvais pronostic;
 - et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

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

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

En association avec l'ipilimumab, les autorisations sont données pour une dose maximale de nivolumab de 3 mg/kg, toutes les 3 semaines pour 4 cycles. Par la suite, en monothérapie, les autorisations sont données pour une dose maximale de 3 mg/kg toutes les 2 semaines.

Indication reconnue proposée pour l'ipilimumab

- ◆ en association avec le nivolumab, pour le traitement de première intention d'un adénocarcinome rénal au stade localement avancé, non résecable ou métastatique, caractérisé par la présence de cellules claires, chez les personnes :
 - présentant des facteurs de risque intermédiaire ou de mauvais pronostic;
et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

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

Les autorisations sont données pour une dose maximale d'ipilimumab de 1 mg/kg toutes les 3 semaines pour 4 doses.

À l'intention du public

Opdivo^{MC} et Yervoy^{MC} sont des médicaments utilisés pour traiter le cancer du rein avancé ou qui s'est propagé. Il s'agit d'un cancer grave, qui progresse rapidement. À ce stade de la maladie, les patients atteints vivent rarement plus de cinq ans et il n'existe aucun traitement pour guérir ce type de cancer. Comme les autres traitements actuels, l'association Opdivo^{MC}/Yervoy^{MC} vise à ralentir la progression de la maladie, prolonger la survie ou améliorer le confort des patients.

L'évaluation de l'efficacité de l'association Opdivo^{MC}/Yervoy^{MC} repose sur une étude de bonne qualité. Les résultats de cette étude montrent que cette association permet à environ la moitié des patients de voir leur cancer régresser et prolonge leur vie par rapport à Sutent^{MC}, un autre médicament anticancéreux. De plus, la toxicité de l'association Opdivo^{MC}/Yervoy^{MC} est acceptable. En outre, cette association semble améliorer la qualité de vie des patients, par rapport à Sutent^{MC}.

Le coût de traitement avec Opdivo^{MC}/Yervoy^{MC} est très élevé. De plus, comparé à celui de Sutent^{MC}, le rapport entre son coût et son efficacité (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie) est élevé. Par ailleurs, l'INESSS estime que durant les 3 prochaines années, Opdivo^{MC} en association avec Yervoy^{MC} entraînerait des dépenses additionnelles d'environ 51 millions de dollars sur le budget du système de santé.

L'INESSS est conscient de l'importance, pour les patients et leurs proches, de prolonger la vie et

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

d'améliorer la qualité de vie, et ce, le plus longtemps possible. Dans un contexte de ressources limitées, il doit formuler des recommandations pour que ces ressources soient investies de façon responsable dans l'ensemble du système de santé. C'est pourquoi l'INESSS recommande au ministre qu'une indication soit ajoutée à Opdivo^{MC} ainsi qu'à Yervoy^{MC} et que le fabricant contribue à réduire le fardeau économique sur le système de santé.

Évaluation

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

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le nivolumab est un anticorps monoclonal recombinant humain qui s'administre par voie intraveineuse. Il est conçu pour bloquer l'interaction entre le récepteur de mort cellulaire programmé 1 (PD-1) et ses ligands (PD-L1 et 2) produits par les cellules tumorales. La liaison des ligands au récepteur PD-1 situé à la surface des lymphocytes T limite l'activité et la surveillance immunologique de ces derniers dans les tissus périphériques ainsi que la production de cytokines. En inhibant cette liaison, le nivolumab permet l'activation des lymphocytes T cytotoxiques spécifiques à la tumeur dans le microenvironnement tumoral et réactive la réponse immunitaire antitumorale.

L'ipilimumab est un anticorps monoclonal humain de la sous-classe des IgG1, qui se lie spécifiquement à l'antigène 4 associé aux lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4) et qui s'administre par voie intraveineuse. En bloquant cet antigène, l'ipilimumab réduit le mécanisme naturel d'inhibition du système immunitaire, ce qui permet aux cellules effectrices du système immunitaire de maintenir leur activité contre les cellules tumorales.

Santé Canada a émis un avis de conformité pour le nivolumab pour le traitement « d'un adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique associé à un risque intermédiaire ou élevé, en association avec l'ipilimumab ». Il s'agit de la première évaluation par l'INESSS d'Opdivo^{MC} en association avec Yervoy^{MC} pour cette indication.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer du rein est une maladie relativement fréquente et grave qui atteint deux fois plus souvent l'homme que la femme et se présente majoritairement après 55 ans. De fait, il représente le dixième cancer le plus fréquemment diagnostiqué au Canada. Au Québec, en 2017, environ 1 710 nouveaux cas de cancer du rein ont été diagnostiqués et le nombre de décès des suites de cette maladie est estimé à

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

460. Les adénocarcinomes représentent 80 à 90 % de l'ensemble des cancers du rein chez l'adulte; 65 à 75 % de ceux-ci sont de sous-type histologique à cellules claires (Petejova 2016 et Inamura 2017).

Ce type de cancer du rein est souvent asymptomatique et, au moment du diagnostic, 17 % des patients présentent d'emblée une maladie métastatique. Le taux de survie à 5 ans est de 11,6 % chez ces patients, mais le pronostic varie, entre autres, selon les critères de risque établis par l'*International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium* (IMDC). Le traitement initial, à visée palliative, consiste en l'administration d'un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) ciblant notamment le récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR), soit le sunitinib ou le pazopanib. Le temsirolimus constitue une option de traitement chez les personnes présentant des facteurs de risque de mauvais pronostic. À la progression de la maladie, les options thérapeutiques disponibles sont le nivolumab, l'axitinib et l'évérolimus.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude CheckMate 214 (Motzer 2018), complétée par des données de qualité de vie (Cella 2018), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude CheckMate 214 est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et sans insu. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association nivolumab/ipilimumab, suivie du nivolumab en monothérapie en traitement d'entretien, à celles du sunitinib. Elle a été réalisée sur 847 adultes atteints d'un adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique, avec une composante à cellules claires, et qui n'ont pas été préalablement traités. Ces patients devaient présenter un indice de performance Karnofsky d'au moins 70 et ne pas avoir de métastases au système nerveux central. Les sujets ont été répartis pour recevoir l'un des deux traitements suivants :

- le nivolumab par voie intraveineuse à raison d'une dose de 3 mg/kg, en association avec l'ipilimumab à raison d'une dose de 1 mg/kg toutes les trois semaines, pour quatre doses, puis du nivolumab (3 mg/kg) toutes les deux semaines;
- le sunitinib par voie orale à raison d'une dose de 50 mg une fois par jour pendant quatre semaines, puis un arrêt de deux semaines, en continu.

Une modification de dose pour le nivolumab et l'ipilimumab n'était pas permise; seuls une diminution du débit de la perfusion ou un délai dans la fréquence d'administration des doses pouvaient être effectués. La dose de sunitinib pouvait quant à elle être diminuée. Tous les patients pouvaient poursuivre le traitement après la progression de la maladie évaluée par les investigateurs, s'ils avaient des bénéfices cliniques. Les patients le cessaient lorsqu'il y avait une évidence supplémentaire de progression. Ceux recevant l'association et présentant des effets indésirables liés au traitement devaient cesser le nivolumab et l'ipilimumab; ils ne pouvaient alors pas recevoir le traitement d'entretien. La stratification a été effectuée selon le score de risque de l'IMDC (faible, intermédiaire ou élevé) et la région géographique. Les paramètres d'évaluation principaux sont la survie globale ainsi que la survie sans progression et le taux de réponse objective selon le comité indépendant, chez la population présentant des facteurs de risque intermédiaire ou de mauvais pronostic. Les principaux résultats obtenus chez cette population, après un suivi médian d'environ 25,2 mois, sont présentés dans le tableau suivant.

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

Les principaux résultats d'efficacité chez la population présentant des facteurs de risque intermédiaire ou de mauvais pronostic de l'étude CheckMate 214 (Motzer 2018)

Paramètre d'efficacité	Association nivolumab/ipilimumab (n = 425)	Sunitinib (n = 422)	RRI ou valeur p
Survie médiane globale	Non atteinte	26 mois	0,63 (IC99,8 % : 0,44 à 0,89) p < 0,001 ^a
Survie médiane sans progression ^{b,c}	11,6 mois	8,4 mois	0,82 (IC99,1 % : 0,64 à 1,05) p = 0,03 ^d
Taux de réponse tumorale objective ^{b,e}	42 %	27 %	p < 0,001 ^f
Durée médiane de la réponse ^b	Non atteinte	18,2 mois	n.d.

IC99,1 % : Intervalle de confiance à 99,1 %; IC99,8 % : Intervalle de confiance à 99,8 %; n.d. : Non disponible; RRI : Rapport des risques instantanés.

a Les résultats ont atteint le seuil de signification prédéfini de 0,002.

b Selon le comité indépendant.

c Censurée pour les traitements subséquents reçus avant une progression observée.

d Les résultats n'ont pas atteint le seuil de signification prédéfini de 0,009.

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

f Les résultats ont atteint le seuil de signification prédéfini de 0,001.

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

- Cette étude est d'un niveau de preuve élevé et est jugée de bonne qualité méthodologique.
- Elle est à devis ouvert, ce qui constitue une limite qui pourrait favoriser l'association nivolumab/ipilimumab. Le risque de biais de détection est toutefois atténué par l'évaluation à l'aveugle des paramètres subjectifs, par un comité indépendant.
- Elle inclut un nombre important de sujets, la répartition aléatoire a été réalisée adéquatement, une stratification a été effectuée selon des éléments jugés pertinents et les sujets sont bien répartis entre les groupes.
- Les caractéristiques de base des patients présentant des facteurs de risque intermédiaire ou de mauvais pronostic sont suffisamment détaillées. Ceux-ci ont un âge médian de 61 ans et présentent en majorité un indice de performance de Karnofsky de 90 ou 100. La plupart des patients présente des facteurs de risque intermédiaire selon le score IMDC et exprime le PD-L1 à un seuil de moins de 1 %. Les sites de métastases les plus fréquents sont les poumons et les ganglions lymphatiques.
- Le traitement comparateur choisi, soit le sunitinib, est jugé adéquat, puisqu'il s'agit de l'un des principaux traitements de première intention administrés au Québec.
- Les doses de nivolumab et d'ipilimumab utilisées dans cette étude ne sont pas les mêmes que celles de l'étude CheckMate 067 évaluant l'association nivolumab/ipilimumab pour le traitement d'un mélanome (Larkin 2015). En effet, la dose d'ipilimumab a été réduite de 3 mg/kg à 1 mg/kg. Celle du nivolumab a été augmentée de 1 mg/kg à 3 mg/kg pour les quatre doses du traitement d'induction et conservée à cette dose pour le traitement d'entretien. Ce schéma posologique a été déterminé à la suite des résultats de l'étude de phase 1 CheckMate 016 (Hammers 2017).

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

- Les investigateurs et le comité indépendant évaluaient la réponse objective et la survie sans progression selon les critères RECIST. Ceux-ci ne sont pas spécifiques à l'immunothérapie et ne tiennent donc pas compte des pseudoprogessions.
- Il est à noter qu'il n'y a aucune étude évaluant le nivolumab en monothérapie en première intention de traitement de l'adénocarcinome rénal. Il existe donc une incertitude sur la valeur ajoutée d'ipilimumab dans cette association,

Les résultats obtenus démontrent que la survie médiane globale n'a pas été atteinte dans le groupe nivolumab/ipilimumab et qu'elle est de 26 mois dans le groupe sunitinib. La survie globale à 18 mois est de 75 % contre 60 %. Cela correspond à une diminution de 37 % du risque de décès avec l'association nivolumab/ipilimumab par rapport au sunitinib. Ce gain est jugé cliniquement significatif. En outre, un gain de 3,2 mois de la survie médiane sans progression est observé, en faveur de l'association nivolumab/ipilimumab. La différence n'est toutefois pas statistiquement significative. Les courbes de Kaplan-Meier se séparent nettement à partir de six mois, favorisant l'association nivolumab/ipilimumab à partir de ce point. Un pourcentage jugé élevé de patients traités avec l'association nivolumab/ipilimumab a présenté une réponse tumorale objective en comparaison de ceux ayant reçu le sunitinib, avec une majorité de réponses partielles. La différence de 15 % est statistiquement significative. Il est à noter qu'il y a une plus grande proportion de réponses complètes avec l'association nivolumab/ipilimumab (9 % contre 1 %), sans qu'il soit toutefois possible de juger de cette différence en terme statistique. La réponse semble durable (médiane non atteinte contre 18,2 mois); 81 % et 70 % des patients des groupes nivolumab/ipilimumab et sunitinib, respectivement, ont eu une réponse d'au moins un an. L'analyse prédéfinie de sous-groupes semble montrer une ampleur de l'effet du traitement sur la survie globale et la réponse objective globalement homogène, en faveur de l'association nivolumab/ipilimumab. Bien que les bénéfices sur la survie globale semblent plus importants chez les patients dont l'expression de PD-L1 est supérieure ou égale à 1 %, les résultats de l'analyse de sous-groupe montrent que l'association améliore significativement la survie, et ce, peu importe le niveau d'expression du PD-L1. Toutefois, toutes les analyses de sous-groupes n'ont pas été corrigées pour la multiplicité et sont donc exploratoires.

En ce qui a trait au profil d'innocuité, la majorité des patients recevant l'association nivolumab/ipilimumab ou le sunitinib ont rapporté des effets indésirables de tous grades confondus, soit 93 % et 97 % respectivement. L'effet indésirable le plus commun dans les deux groupes est la fatigue (37 % contre 49 %). On note plus de rash (22 % contre 13 %) et de prurit (28 % contre 9 %) avec l'association nivolumab/ipilimumab. Toutefois, elle engendre moins de diarrhées (27 % contre 52 %), de syndromes palmo-plantaires (moins de 1 % contre 43 %) et de cas d'hypertension artérielle (2 % contre 40 %) qu'avec le sunitinib. Il y a eu moins d'effets indésirables de grade 3 ou 4 avec l'association, soit 46 % contre 63 %. Les effets indésirables liés au traitement ont mené à l'arrêt de l'association nivolumab/ipilimumab chez 22 % des patients et l'arrêt du sunitinib chez 12 % des patients. Il est à noter que la plupart des patients du groupe nivolumab/ipilimumab ont reçu les quatre doses d'induction (79 %).

Des analyses de qualité de vie, réalisées sur la population présentant des facteurs de risque intermédiaire ou de mauvais pronostic de l'étude CheckMate 214 (Cella), ont été appréciées. Les questionnaires utilisés, soit le *Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptoms Index-19 item* (FKSI-19), le *Functional Assessment of cancer therapy-general* (FACT-G) et l'*EuroQol five dimensions*

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

questionnaire, 3-level version (EQ-5D-3L), sont reconnus et validés. Au moins 75 % des patients pressentis ont rempli les questionnaires à chaque évaluation. Il ressort notamment de ces analyses une différence statistiquement significative entre les groupes quant à la variation moyenne du score total FCSI-19 et FACT-G dans le temps, par rapport aux valeurs initiales, en faveur de l'association nivolumab/ipilimumab. Une amélioration similaire est observée dans la plupart des domaines de ces deux questionnaires. La variation moyenne du score EQ-5D-3L semble s'améliorer avec l'association nivolumab/ipilimumab; aucune différence statistiquement significative n'est toutefois observée entre les groupes. L'association nivolumab/ipilimumab prolongerait le délai de détérioration de la qualité de vie, comparativement au sunitinib. Ces résultats doivent toutefois être interprétés avec prudence étant donné qu'il s'agit d'une étude ouverte, ce qui a tendance à favoriser les résultats du traitement à l'étude. De plus, l'analyse des données de qualité de vie est exploratoire. Néanmoins, l'INESSS estime que la qualité de vie des patients semble s'améliorer avec l'association nivolumab/ipilimumab, par rapport au sunitinib.

Besoin de santé

Actuellement, les options thérapeutiques disponibles et remboursées en première intention de traitement d'un adénocarcinome rénal à cellules claires, avancé ou métastatique, sont le pazopanib, le sunitinib et le temsirolimus. L'efficacité de ces thérapies est limitée chez la population présentant des facteurs de risque intermédiaire ou de mauvais pronostic. L'objectif de l'ajout d'un nouveau traitement à l'arsenal thérapeutique en première intention est une réponse au traitement prolongée, une amélioration de la survie, l'absence d'effets indésirables significatifs et le maintien de la qualité de vie. L'association nivolumab/ipilimumab répond donc à un besoin de santé chez les patients présentant des facteurs de risque intermédiaire ou de mauvais pronostic. L'ajout de cette thérapie à la *Liste des médicaments – Établissements* permettrait d'introduire l'immunothérapie plus rapidement dans l'algorithme de traitement de l'adénocarcinome rénal.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que le nivolumab, en association avec l'ipilimumab, satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de première intention de l'adénocarcinome rénal avancé ou métastatique, chez la population présentant des facteurs de risque intermédiaire ou de mauvais pronostic.

Motifs de la position unanime

- L'association nivolumab/ipilimumab permet d'améliorer de façon cliniquement significative la survie globale des patients comparativement au sunitinib.
- Cette association permet à une proportion significativement plus importante de patients d'obtenir une réponse objective par rapport au sunitinib. De plus, cette réponse semble plus durable.
- Les avantages observés de l'association nivolumab/ipilimumab ne semblent pas se produire aux dépens d'une toxicité importante.
- L'association nivolumab/ipilimumab représente une nouvelle option thérapeutique en première intention de l'adénocarcinome rénal avancé ou métastatique, pour la population présentant des facteurs de risque intermédiaire ou de mauvais pronostic. Les bénéfices cliniques observés montrent que cette thérapie comblerait un besoin de santé jugé

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

important chez cette population.

- Il existe une incertitude sur la valeur ajoutée d'ipilimumab dans cette association, puisqu'aucune étude n'a évalué le nivolumab en monothérapie en première intention de traitement de l'adénocarcinome rénal.

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

Le prix soumis des fioles de 40 mg et de 100 mg de nivolumab est de 782,22 \$ et de 1 955,56 \$, respectivement. Celui des fioles de 50 mg et de 200 mg d'ipilimumab est de 5 800 \$ et de 23 200 \$, respectivement. Pour une personne de 70 kg, le coût de traitement pour les 4 premiers cycles de 21 jours avec le nivolumab et l'ipilimumab est de 65 172 \$. Pour les cycles subséquents de 28 jours, le coût de traitement avec le nivolumab en monothérapie, à la dose maximum recommandée de 480 mg, est de 9 387 \$. Ce coût est supérieur à celui du sunitinib (4 715 \$), du pazopanib (3 854 \$) et du temsirolimus (4 700 \$). Les pertes en médicament sont considérées dans le calcul des coûts, selon la durée de stabilité du médicament.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité différentiel de l'association nivolumab/ipilimumab comparativement au sunitinib, pour le traitement de première intention de l'adénocarcinome rénal, au stade avancé ou métastatique, chez la population présentant des facteurs de risque intermédiaire ou de mauvais pronostic. Cette analyse :

- se base sur un modèle de survie cloisonnée à trois états de santé, soit la survie sans progression (SSP) de la maladie, la survie après la progression (SPP) de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 15 ans, représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité des patients;
- s'appuie principalement sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude CheckMate 214. Ces données sont extrapolées sur l'horizon temporel au moyen de différents modèles paramétriques;
- inclut des valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie tirées de l'étude CheckMate, obtenues avec l'EQ-5D-3L. Des décrets d'utilité sont appliqués pour prendre en compte les effets indésirables;
- est réalisée selon la perspective d'un système public de soins de santé et des services sociaux dans laquelle sont considérés les coûts des médicaments et de leur administration, du suivi médical, des traitements subséquents, de la prise en charge de la maladie et des effets indésirables, ainsi que les coûts associés aux soins de fin de vie.

Son ratio coût-utilité incrémental s'établit à ■■■ \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné). Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, celui-ci pourrait varier de ■■■ \$/QALY gagné à ■■■ \$/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 \$/QALY gagné ou à 100 000 \$/QALY gagné est de ■■■ % et ■■■ %, respectivement.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il a relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du ratio coût-utilité incrémental et a notamment apporté les modifications suivantes :

- Traitements subséquents : Des proportions d'usage pour les traitements subséquents à l'association nivolumab/ipilimumab et au sunitinib sont supposées par le fabricant. L'INESSS

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

retient plutôt celles basées sur les données de l'étude CheckMate 214, lesquelles corrèlent avec les issues cliniques observées au moment de son analyse.

- Pertes en médicaments : En raison de l'usage répandu du nivolumab pour d'autres indications, l'INESSS suppose qu'il n'y aurait pas de pertes.
- Survie globale : L'extrapolation par le fabricant repose entièrement sur un modèle paramétrique, lequel génère un gain de survie médiane globale de ■ mois en faveur de l'association nivolumab/ipilimumab. D'une part, l'INESSS est d'avis qu'il est préférable d'accorder plus de poids aux données observées de l'étude CheckMate 214 et utilise ainsi celles de l'estimateur de Kaplan-Meier. D'autre part, en l'absence de données appuyant l'hypothèse d'un tel gain de survie par rapport au sunitinib, il retient plutôt une extrapolation des résultats générant un différentiel moins important.
- Horizon temporel : Une importante incertitude demeure quant aux bénéfices de survie globale à très long terme en faveur de l'association nivolumab/ipilimumab. Pour pallier cette incertitude et l'impossibilité de corroborer avec des données probantes un avantage de survie à 10 ans d'environ ■ % par rapport au sunitinib, un horizon temporel plus court de 10 ans est retenu.
- Valeurs d'utilité : L'INESSS estime que les valeurs retenues par le fabricant sont très élevées, ce qui est corroboré par la revue des écrits scientifiques. De fait, celle liée à l'état de santé SSP pour un cancer avancé en phase terminale est du même ordre que celle estimée pour la population générale (Guertin 2018). Ce constat s'applique également à la valeur retenue pour l'état de SPP, laquelle est peu étayée dans l'étude CheckMate 214 et inclut les derniers moments de vie. Par conséquent, des valeurs alternatives pour ces états ont été jugées plus adéquates par l'INESSS, ces dernières étant comparables à celles retenues lors des évaluations antérieures.
- Dose de nivolumab en monothérapie : Le fabricant considère qu'une dose de 3 mg/kg, jusqu'à un maximum de 240 mg, serait administrée toutes les 2 semaines. La dose fixe de 480 mg administrée toutes les 4 semaines est explorée en analyse de sensibilité par l'INESSS.

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

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant l'association nivolumab/ipilimumab au sunitinib pour le traitement de première intention de l'adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique

Perspective MSSS	Δ AVG	Δ QALY	Δ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DU FABRICANT	■	■	■	■
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES ^a				
1. Traitements subséquents	1,48	1,30	158 268	121 665
2. Pertes en médicaments	1,48	1,30	142 910	109 858
3. Survie globale	1,15	1,04	142 187	136 949
4. Horizon temporel	1,16	1,04	137 699	132 245
5. Valeurs d'utilité	1,48	1,16	149 339	129 128
6. Dose de nivolumab en monothérapie	1,48	1,30	162 345	124 799
SCÉNARIO DE BASE				
1+2+3+4+5	0,88	0,74	135 145	183 830 ^b
BORNE INFÉRIEURE				
1+2+3 ^c +4+5	1,08	0,87	136 825	157 821
BORNE SUPÉRIEURE				
1+2+3+4+5+6	0,88	0,74	148 178	201 558
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	La probabilité est de : 0 % que le ratio soit \leq 50 000 \$/QALY gagné et de 1 % qu'il soit \leq 100 000 \$/QALY gagné.			

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 : Système public de soins de santé et de services sociaux; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

a D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de base du fabricant.

b La perspective de l'analyse a un impact marginal sur le résultat : le ratio coût-utilité différentiel selon une perspective sociétale est d'environ 178 700 \$/QALY gagné.

c L'extrapolation des données de survie globale selon l'approche du fabricant est plutôt retenue.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le ratio coût-utilité incrémental le plus vraisemblable est de 183 830 \$/QALY gagné. Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, il pourrait varier de 157 821 \$/QALY gagné à 201 558 \$/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 100 000 \$/QALY gagné est de 1%. Par conséquent, l'association nivolumab/ipilimumab n'est pas considérée comme étant une stratégie efficiente.

De plus, l'association serait vraisemblablement inefficace comparativement au pazopanib. Cette conclusion se base sur le coût de traitement moins élevé du pazopanib par rapport au sunitinib, pour une efficacité similaire entre ceux-ci, et ce, malgré le profil d'innocuité avantageux du pazopanib par rapport au sunitinib.

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

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire visant le remboursement du nivolumab associé à l'ipilimumab pour le traitement de première intention de l'adénocarcinome rénal, au stade avancé ou métastatique, est

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

soumise par le fabricant. 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.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nouveaux cas de cancer du rein (3 ans)	■, ■ et ■	s.o.
Proportion de patients atteints d'un adénocarcinome rénal à cellules claires	■ %	s.o.
Proportion de patients atteints d'un cancer localement avancé ou métastatique, présentant des facteurs de risque intermédiaire ou de mauvais pronostic	■ %	s.o.
Proportion de patients admissibles à un traitement de première intention	■ %	s.o.
Nombre de personnes à traiter (3 ans)	■, ■ et ■	315, 319 et 323 ^a
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de nivolumab/ipilimumab (3 ans)	■ %, ■ % et ■ %	35 %, 73 % et 78 %
Principale provenance de ces parts de marché	Sunitinib et pazopanib ■	Sunitinib et pazopanib (proportionnellement)
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Poids corporel moyen	≈ ■ kg	70 kg
Dose du nivolumab en monothérapie pour une administration toutes les 2 semaines	3 mg/kg	3 mg/kg, jusqu'à un maximum de 240 mg
Pertes en médicament (nivolumab)	Considérées	Non considérées
Coût moyen des traitements		
	Nivolumab/ipilimumab ■ \$	157 673 \$
	Sunitinib ■ \$	55 167 \$
	Pazopanib ■ \$	44 049 \$

s.o. : Sans objet.

a Le nombre de personnes à traiter est estimé à partir des statistiques de facturation de la RAMQ et de son taux de couverture de 59 %.

Selon le fabricant, un impact budgétaire net sur trois ans de ■ \$ est estimé sur le budget des établissements, celui-ci permettant le traitement de ■ patients.

Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Il a toutefois apporté certaines modifications et celles qui ont le plus d'effet sur les résultats sont les suivantes :

- Nombre de personnes à traiter : Le fabricant utilise une approche épidémiologique pour estimer le nombre de patients admissibles à recevoir, en établissements, le nivolumab en association avec l'ipilimumab. En retenant plutôt les données de facturation de la RAMQ des patients commençant leur thérapie au cours des dernières années avec le sunitinib et le pazopanib comme mesure indirecte de ce nombre, l'INESSS estime un nombre supérieur à celui obtenu par le fabricant. Cette modification augmente les coûts.
- Parts de marché de nivolumab/ipilimumab : Notamment en raison de son avantage sur la survie globale, des parts de marché supérieures sont présumées par l'INESSS au cours des trois prochaines années. Cette modification augmente les coûts.

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

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication à Opdivo^{MC} en association avec Yervoy^{MC} à la Liste des médicaments – Établissements pour le traitement de première intention de l'adénocarcinome rénal localement avancé ou métastatique (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	11 535 724 \$	27 903 391 \$	36 106 464 \$	75 545 579 \$
Nombre de personnes	110	275	370	592 ^a
IMPACT NET				
RAMQ ^b	-3 816 843 \$	-9 315 335 \$	-11 404 874 \$	-24 537 052 \$
Établissements	11 535 724 \$	27 903 391 \$	36 106 464 \$	75 545 579 \$
Total	7 718 881 \$	18 588 056 \$	24 701 590 \$	51 008 527 \$
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^c			41 138 884 \$
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^d			60 878 171 \$

a Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse selon laquelle certains patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.

b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

c Les estimations tiennent compte des parts de marché du nivolumab/ipilimumab plus faibles (28 %, 58 % et 62 %).

d Les estimations tiennent compte des parts de marché du nivolumab/ipilimumab plus élevées (42 %, 87 % et 93 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 75,5 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements, alors que des économies de 24,5 M\$ seraient observées sur celui de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue au nivolumab en association avec l'ipilimumab. Globalement, l'impact budgétaire net sur le système de santé serait de 51 M\$ sur trois ans; ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 592 patients seraient traités au cours de ces années.

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

L'ajout d'une indication reconnue à Opdivo^{MC} en association avec Yervoy^{MC}, dont le coût de traitement individuel est élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à environ 17 M\$ pour le traitement d'environ 197 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'ajout d'une indication à cette association. Les établissements ont l'obligation d'atteindre l'équilibre budgétaire; l'ajout de nouvelles indications à des médicaments coûteux à la *Liste des médicaments – Établissements* leur impose donc un fardeau économique croissant.

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

Coût d'opportunité lié à l'ajout d'une indication reconnue à Opdivo^{MC} en association avec Yervoy^{MC} – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 17 022 842 \$

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement de première intention de l'adénocarcinome rénal localement avancé ou métastatique	86 185 \$ en coût additionnel moyen par patient	197 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	72 \$/heure	236 151 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	68 841 \$/place	247 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 \$/lit	227 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	239 \$/jour	71 142 jours

Perspective du patient

Les éléments mentionnés dans la perspective du patient proviennent des lettres reçues d'une organisation caritative au cours de l'évaluation.

Les personnes atteintes d'un adénocarcinome rénal au stade localement avancé ou métastatique évoquent que la maladie provoque notamment une très grande fatigue souvent chronique, de l'anémie, de l'œdème aux jambes et de la douleur. Le cancer se propage souvent aux poumons et entraîne de la toux, de l'essoufflement et de la douleur à la poitrine. La majorité des personnes atteintes mentionnent que les incertitudes quant à l'avenir et à l'accessibilité à de nouveaux médicaments engendrent fréquemment stress, dépression et insomnie et contribuent à la détérioration de leur qualité de vie, sans compter l'impact sur leur vie familiale. Bien que quelques options thérapeutiques soient disponibles à ce stade de la maladie, les patients témoignent d'un besoin de nouvelles thérapies efficaces. Ils se disent prêts à tolérer certains effets indésirables si cela leur permet de survivre plus longtemps.

Perspective du clinicien

Aux patients atteints d'un adénocarcinome rénal avancé ou métastatique n'ayant jamais été traités, le sunitinib, le pazopanib et le temsirolimus sont actuellement offerts. Le sunitinib représente généralement l'option de choix. Aucun de ces traitements n'a démontré d'avantage significatif sur la survie des patients. De plus, leur efficacité est limitée chez la population présentant des facteurs de risque intermédiaire ou de mauvais pronostic. Une étude de niveau de preuve élevé démontre que l'association nivolumab/ipilimumab prolonge la survie des patients, par rapport au sunitinib, et qu'elle permet à plus de 40 % des patients d'obtenir une réponse objective. Le taux de réponse complète de 9 % est jugé impressionnant dans ce type de cancer. Les effets indésirables que cette association provoque sont connus et peuvent être prévenus ou traités. Il est à noter que les cliniciens ne croient pas que l'administration intraveineuse de l'association nivolumab/ipilimumab, en comparaison de l'administration orale du sunitinib, serait une contrainte majeure pour les patients.

L'absence de remboursement d'un médicament dont la valeur thérapeutique est reconnue place les cliniciens dans une position difficile des points de vue juridique, éthique et déontologique. L'évolution

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

de ces concepts conduit en effet à conclure que le respect des principes du consentement éclairé oblige le médecin à divulguer à son patient les diverses options de traitement appropriées. Les médecins estiment qu'ils ne satisferaient pas aux exigences d'un consentement éclairé s'ils ne dévoilaient pas l'existence d'une option qui n'est pas inscrite à la *Liste des médicaments – Établissements*. Le médecin doit donc exposer les motifs de la décision ministérielle. Les cliniciens sont également conscients des problèmes d'allocation des ressources qui en résultent et qui ont des conséquences directes sur les soins. Dans ce contexte, ils considèrent qu'un suivi étroit est requis et que le traitement doit être cessé dès que la maladie progresse.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis d'ajouter une indication reconnue à l'association d'Opdivo^{MC} et de Yervoy^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de première intention de l'adénocarcinome rénal au stade localement avancé ou métastatique, si certaines conditions sont remplies.

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

Motifs de la position unanime

- Comparativement au sunitinib, l'association nivolumab/ipilimumab permet d'améliorer de façon cliniquement significative la survie globale des patients. De plus, elle permet à une proportion significativement plus importante de patients d'obtenir une réponse objective.
- Les avantages observés de l'association nivolumab/ipilimumab ne semblent pas se produire au prix d'une toxicité importante.
- Elle représente une nouvelle option thérapeutique en première intention de l'adénocarcinome rénal, avancé ou métastatique, pour la population présentant des facteurs de risque intermédiaire ou de mauvais pronostic. Les bénéfices cliniques observés permettent d'affirmer que cette thérapie comblerait un besoin de santé jugé important chez cette population.
- Il existe une incertitude sur la valeur ajoutée d'ipilimumab dans cette association, puisqu'aucune étude n'a évalué le nivolumab en monothérapie en première intention de traitement de l'adénocarcinome rénal.
- Puisque, comparé à celui du sunitinib, son ratio coût-utilité incrémental est élevé, à savoir 183 830 \$/QALY gagné, l'association nivolumab/ipilimumab n'est pas une option thérapeutique jugée efficiente.
- Des coûts d'environ 51 M\$ pourraient s'ajouter au système de santé québécois au cours des trois premières années suivant l'ajout d'une indication.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de cette association pour le traitement de l'adénocarcinome rénal avancé ou métastatique constituerait une décision responsable, juste et équitable, si le fabricant participe à l'atténuation du fardeau économique. Par ailleurs, une utilisation encadrée par une indication reconnue à la section des médicaments d'exception favoriserait un usage approprié.

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

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Pour chaque baisse de prix de 1 % du nivolumab, le ratio coût-utilité incrémental diminue de 1 836 \$/QALY gagné et l'impact budgétaire net sur 3 ans est réduit de 493 903 \$.
- Pour chaque baisse de prix de 1 % de l'ipilimumab, le ratio pharmacoéconomique diminue d'environ 601 \$/QALY gagné et l'impact budgétaire net sur 3 ans est réduit de 261 553 \$.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Cella D, Hammers HJ, Greinwald V, et coll.** Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma in the randomized, open-label CheckMate 214 trial. Affiche présentée à l'ASCO à Chicago (États-Unis) le 4 juin 2018.
- **Hammers HJ, Plimack ER, Infante JR, et coll.** Safety and efficacy of nivolumab in combination with ipilimumab in metastatic renal cell carcinoma: The CheckMate 016 Study. *J Clin Oncol* 2017;35:3851-8.
- **Guertin JR, Feeny D, Tarride JE.** Age- and sex-specific Canadian utility norms, based on the 2013–2014 Canadian Community Health Survey. *CMAJ* 2018;190(6):E155-61.
- **Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalex R, et coll.** Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;373:23-34.
- **Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et coll.** Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018;378(14):1277-90.
- **Petejova N, Martinek A.** Renal cell carcinoma: Review of etiology, pathophysiology and risk factors. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2016;160(2):183-94.
- **Inamura K.** Renal cell tumors: Understanding their molecular pathological epidemiology and the 2016 WHO classification. *Int J Mol Sci* 2017;18(10).

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

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