

OPDIVO^{MC} et YERVOY^{MC}

Cancer du poumon non à petites cellules

Avis transmis au ministre en octobre 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)

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 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} et à Yervoy^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements*, pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Opdivo^{MC}

- ◆ en association avec l'ipilimumab et une chimiothérapie à base d'un sel de platine, pour le traitement de première intention du cancer du poumon non à petites cellules au stade métastatique ne présentant aucune aberration génomique tumorale touchant EGFR ou ALK, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1 et :
 - dont le pourcentage de cellules tumorales exprimant le PD-L1 est inférieur à 1 %;
 - ou
 - dont le cancer du poumon non à petites cellules est de type épidermoïde.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 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).

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

La durée maximale du traitement est de 24 mois.

Yervoy^{MC}

- ◆ en association avec le nivolumab et une chimiothérapie à base d'un sel de platine, pour le traitement de première intention du cancer du poumon non à petites cellules au stade métastatique ne présentant aucune aberration génomique tumorale touchant EGFR ou ALK, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1 et :
 - dont le pourcentage de cellules tumorales exprimant le PD-L1 est inférieur à 1 %;
ou
 - dont le cancer du poumon non à petites cellules est de type épidermoïde.

L'autorisation est donnée pour une dose maximale de 1 mg/kg toutes les 6 semaines.

La durée maximale du traitement est de 24 mois.

Il est à noter que l'ipilimumab ne peut pas être poursuivi en monothérapie si le nivolumab est cessé.

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, sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé, de l'inscription du médicament sur la liste. Si la valeur thérapeutique n'est pas reconnue, l'INESSS n'évalue pas les autres aspects. 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 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.

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).

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.

Le nivolumab, en association avec l'ipilimumab et 2 cycles de chimiothérapie à base d'un sel de platine, est indiqué « pour le traitement des adultes atteints d'un CPNPC métastatique ne présentant aucune aberration génomique tumorale touchant EGFR ou ALK et n'ayant reçu aucun traitement à action générale antérieur d'un CPNPC métastatique ». L'association nivolumab/ipilimumab est actuellement inscrite sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de 1^{re} intention du mélanome, du mésothéliome pleural malin et de l'adénocarcinome rénal, selon certaines conditions.

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 2^e évaluation par l'INESSS d'Opdivo^{MC}, en association avec Yervoy^{MC}, pour cette indication. Contrairement à la 1^{re} évaluation, le fabricant demande l'évaluation de l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie chez 2 sous-groupes de personnes seulement, soit celles atteintes d'un CPNPC métastatique dont le pourcentage de cellules tumorales exprimant PD-L1 est inférieur à 1 % ou dont le CPNPC est de type épidermoïde.

Bref historique

Février 2021 [Avis de refus d'inscription à la Liste des médicaments – Établissements – Valeur thérapeutique](#)

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer du poumon est le type de cancer le plus fréquemment diagnostiqué et la 1^{re} cause de décès par cancer au Québec (SCC 2021). La Société canadienne du cancer a estimé qu'en 2021, 8 900 nouveaux cas de cancer du poumon ont été diagnostiqués au Québec (29 600 au Canada) et 6 400 décès ont été enregistrés (21 000 au Canada) (SCC 2021). Le CPNPC représente environ 85 % des cancers du poumon. Il se subdivise en 3 sous-types histologiques : le carcinome non épidermoïde (40 % de tous les cancers du poumon), le carcinome épidermoïde (25 à 30 %) et le carcinome à grandes cellules (10 à 15 %) (NCCN 2022). Au Canada, environ la moitié des patients atteints d'un CPNPC sont diagnostiqués au stade métastatique (SCC 2020). Avec l'arrivée de nouvelles stratégies de traitement

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).

dans la dernière décennie, notamment l'immunothérapie, le taux de survie à 5 ans peut parfois atteindre plus de 30 % (Brahmer 2020).

Le traitement du CPNPC métastatique consiste en une thérapie systémique, à visée palliative. Actuellement, il est personnalisé en fonction de l'analyse histologique de la tumeur et de la présence d'altérations oncogéniques (mutation activatrice de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique [EGFR] ou réarrangement du gène *ALK* [kinase des lymphomes anaplasiques] ou du proto-oncogène 1 c-ROS [ROS1]). En l'absence de telles altérations, c'est l'expression tumorale du PD-L1 qui détermine l'orientation thérapeutique du CPNPC métastatique (INESSS 2020). Selon la littérature consultée entre près du tiers et de la moitié des patients présentent une faible expression tumorale du PD-L1, soit inférieure à 1 % (< 1 %) (Dietel 2019, Skov 2020).

Le pembrolizumab (Keytruda^{MC}), anticorps dirigé contre le récepteur PD-1, représente le traitement standard en 1^{re} intention lorsque la tumeur exprime le PD-L1 dans au moins 50 % des cellules ($\geq 50\%$). Lorsque l'expression tumorale du PD-L1 est inférieure à 50 % (< 50 %), le pembrolizumab, en association avec une chimiothérapie à base d'un sel de platine et le pemetrexed (histologie non épidermoïde) ou avec le paclitaxel et le carboplatine (histologie épidermoïde) sont les traitements privilégiés au Québec. Si les patients présentent une contre-indication à l'immunothérapie, le traitement consiste en un doublet de chimiothérapies à base d'un sel de platine (cisplatine ou carboplatine) combiné avec le pemetrexed, la gemcitabine, la vinorelbine ou le paclitaxel. À la suite d'un traitement de 1^{re} intention et selon la réponse, un traitement d'entretien par pemetrexed avec pembrolizumab (histologie non épidermoïde) ou par pembrolizumab seul (histologie épidermoïde) peut être administré. À la progression de la maladie et selon le traitement administré en 1^{re} intention, les options de traitements subséquents comprennent une immunothérapie (atézolizumab, nivolumab ou pembrolizumab si PD-L1 $\geq 1\%$) ou une chimiothérapie (doublet à base d'un sel de platine, docetaxel, pemetrexed ou vinorelbine) (INESSS).

Besoin de santé

Les patients atteints d'un CPNPC métastatique ne sont pas admissibles à la chirurgie curative et leur pronostic est sombre. Malgré l'arrivée récente de nouveaux traitements à base d'immunothérapie, tel le pembrolizumab en association ou non avec la chimiothérapie, il demeure qu'une majorité de patients ne répondent pas à ces traitements. Par conséquent, le besoin de santé est considéré comme partiellement comblé. Il existe un besoin de thérapies plus efficaces pour prolonger la survie globale, procurer de meilleures survies sans progression et de meilleurs taux de réponse, et maintenir ou améliorer la qualité de vie. Ces traitements devraient également être bien tolérés et s'administrer de façon potentiellement plus aisée.

Analyse des données

Évaluation antérieure

Dans la précédente évaluation, la valeur thérapeutique de l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie n'a pas été reconnue pour le traitement du CPNPC métastatique. Cette recommandation était basée sur l'évaluation de l'étude CheckMate 9LA, essai multicentrique de phase III à répartition aléatoire et sans insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie à celles de la chimiothérapie seule chez des patients présentant un CPNPC de stade IV ou récidivant, sans altération génétique et sans égard au niveau

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'expression du PD-L1 (Reck 2020, Paz-Ares 2021). Bien que l'INESSS ait reconnu la supériorité de l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie, par rapport à la chimiothérapie seule, quant à la survie globale, la survie sans progression et la réponse tumorale objective, cette étude n'a pas été jugée pertinente, car la chimiothérapie n'est plus le traitement standard de 1^{re} intention au Québec, qui correspond plutôt à l'association pembrolizumab/chimiothérapie. De plus, l'INESSS considérait que les courtes durées médianes de suivi (9,7 mois et de 13,2 mois) lors de ses analyses ne lui permettaient pas de se prononcer sur l'efficacité à long terme de l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie. Par ailleurs, la méta-analyse en réseau (MAenR) soumise par le fabricant, comparant l'efficacité de l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie à celle de l'association pembrolizumab/chimiothérapie, n'a pas permis à l'INESSS de statuer sur l'efficacité différentielle des traitements évalués, en raison des importantes limites méthodologiques rendant incertains les résultats. Finalement, la toxicité de l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie préoccupait également l'INESSS, par rapport à la chimiothérapie seule, en raison de l'incidence plus élevée d'effets indésirables de grade 3 ou 4.

En somme, tout en reconnaissant qu'un besoin de santé existe pour ces patients, l'INESSS a jugé que les données analysées ne permettaient pas de statuer que l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie répondait à ce besoin de santé non comblé.

Évaluation actuelle

Dans les présents travaux, des mises à jour de l'étude CheckMate 9LA (Reck 2021, Paz Ares 2022) ainsi que 2 MAenR non publiées soumise par le fabricant s'ajoutent à l'évaluation de la valeur thérapeutique. Quatre MAenR publiées (Siciliano 2022, Jiang 2021, Lin 2021, Sheng 2021) ont également été répertoriées par l'INESSS et appréciées.

Étude CheckMate 9LA

Les mises à jour de l'étude CheckMate 9LA rapportent les résultats d'efficacité et d'innocuité de l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie, après un suivi minimal de 24,4 mois (Reck 2021) et de 36,1 mois (Paz Ares 2022). Les principaux résultats obtenus pour ces analyses exploratoires chez la population en intention de traiter, de même que pour les sous-groupes de sujets présentant une histologie épidermoïde ou une expression tumorale du PD-L1 < 1 %, sont présentés dans les tableaux suivants.

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

Principaux résultats d'efficacité des mises à jour de l'étude CheckMate 9LA (Reck 2021, Paz-Ares 2022)

Paramètre d'évaluation ^{a,b}	Nivolumab/Ipilimumab/ Chimiothérapie ^c	Chimiothérapie ^c	RRI ou différence (IC95 %)
Population en intention de traiter	n = 361	n = 358	
Reck 2021^d			
Survie médiane globale	15,8 mois	11,0 mois	0,72 (0,61 à 0,86) ^e
Survie médiane sans progression	6,7 mois	5,3 mois	0,67 (0,56 à 0,79) ^e
Réponse tumorale objective ^{f,g}	38,0 %	25,4 %	12,4 % (5,7 à 19,1) ^h
Durée médiane de la réponse	n = 137 13,0 mois	n = 91 5,6 mois	nd
Paz Ares 2022ⁱ			
Survie médiane globale	15,8 mois	11,0 mois	0,74 (0,62 à 0,87) ^e
Survie médiane sans progression	6,4 mois	5,3 mois	0,70 (0,59 à 0,83) ^e
Sous-groupe dont l'expression tumorale du PD-L1 < 1 %	n = 135	n = 129	
Reck 2021^d			
Survie médiane globale	17,7 mois	9,8 mois	0,67 (0,51 à 0,88) ^e
Survie médiane sans progression	5,8 mois	4,9 mois	0,68 (0,51 à 0,89) ^e
Réponse tumorale objective ^{f,g}	31,1 %	20,2 %	
Durée médiane de la réponse	n = 42 17,5 mois	n = 26 4,3 mois	nd
Paz Ares 2022ⁱ			
Survie médiane globale	17,7 mois	9,8 mois	0,67 (0,21 à 0,88) ^e
Survie médiane sans progression	5,8 mois	5,0 mois	0,69 (0,52 à 0,91) ^e
Sous-groupe avec histologie épidermoïde	n = 115	n = 112	
Reck 2021^d			
Survie médiane globale	14,5 mois	9,1 mois	0,63 (0,47 à 0,85) ^e
Survie médiane sans progression	5,6 mois	4,3 mois	0,60 (0,44 à 0,81) ^e
Réponse tumorale objective ^{f,g}	48,7 %	31,3 %	
Durée médiane de la réponse	n = 56 10,8 mois	n = 35 3,9 mois	nd

IC95% : Intervalle de confiance à 95 %; nd : Non disponible; PD-L1 < 1 % : Expression tumorale du ligand du récepteur de mort cellulaire programmé 1 inférieure à 1 %; RRI : Rapport des risques instantanés.

- a Selon le comité indépendant
- b L'analyse statistique pour tous les paramètres est exploratoire en l'absence d'ajustement pour la multiplicité des analyses.
- c La chimiothérapie consiste en une association à base d'un sel de platine (cisplatine ou carboplatine) et de pemetrexed (histologie non épidermoïde) ou de paclitaxel (histologie épidermoïde). Deux cycles étaient prévus dans le groupe nivolumab/ipilimumab, alors que 4 cycles étaient prévus dans le groupe comparateur.
- d Après un suivi minimal de 24,4 mois pour la survie globale et de 23,3 mois pour la survie sans progression.
- e Rapport de risque instantané.
- f Résultats exprimés en proportion de patient.
- g Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) (Eisenhauer 2009).
- h Différence.
- i Après un suivi minimal de 36,1 mois pour la survie globale et de 35,2 mois pour la survie sans progression.

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).

Pour la population en intention de traiter, les éléments soulevés en regard des validités interne et externe de l'étude CheckMate 9LA lors de l'évaluation précédente demeurent valables. Pour les analyses de sous-groupes, les éléments suivants s'ajoutent :

- Les caractéristiques initiales des patients des 2 sous-groupes sont suffisamment détaillées et généralement bien équilibrées. Pour le sous-groupe avec histologie épidermoïde, de légers déséquilibres sont observés entre les groupes nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie et chimiothérapie quant à la proportion de personnes présentant des métastases hépatiques (■ % contre ■ %) ou dont le statut de performance de l'ECOG est de 1 (■ % contre ■ %). Ces déséquilibres sont toutefois peu susceptibles d'affecter les résultats.
- La taille d'échantillon des 2 sous-groupes est jugée suffisante pour apprécier les résultats des paramètres principaux.
- Bien que l'étude soit stratifiée pour l'histologie et le niveau d'expression du PD-L1, le plan statistique était conçu pour comparer le nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie à la chimiothérapie sur la population en intention de traiter. En l'absence d'ajustement pour la multiplicité des analyses, les analyses de sous-groupes et des mises à jour sont de nature exploratoire et aucune conclusion robuste ne peut en être tirée.
- La durée du suivi des mises à jour est adéquate pour évaluer les paramètres pertinents, notamment la survie globale.
- Tout comme l'était la population en intention de traiter lors de la 1^{re} évaluation, la population des sous-groupes d'intérêts est jugée représentative de celle qui serait à traiter au Québec, dont le CPNPC présente également une histologie épidermoïde ou une expression tumorale du PD-L1 < 1 %.

Les résultats obtenus après un suivi minimal de 24,1 mois montrent que l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie prolonge de 4,8 mois la survie globale par rapport à la chimiothérapie seule dans la population en intention de traiter. Dans le sous-groupe présentant un CPNPC de type épidermoïde, ce gain est de 5,4 mois, alors qu'il est de 7,9 mois pour la population dont l'expression tumorale du PD-L1 est < 1 %. Des bénéfices en faveur de l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie sont également observés dans les 2 sous-groupes d'intérêts, pour la SSP et la RTO. La plus récente mise à jour des données (suivi minimal de 36,1 mois) pour le sous-groupe avec une expression tumorale du PD-L1 < 1 %, présentée au congrès de l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) de 2022, confirme que ces bénéfices se maintiennent avec un suivi à plus long terme. Bien que l'ensemble de ces résultats semble d'ampleur cliniquement significative, ils ont été obtenus par rapport à un comparateur non pertinent en pratique clinique. Qui plus est, l'absence d'ajustement pour la multiplicité des analyses limite leur interprétation.

En ce qui a trait à l'innocuité, aucun signal de toxicité nouveau ou inattendu ne s'est dégagé de ces mises à jour. Les effets indésirables de grades 3 ou 4 liés au traitement sont plus fréquents dans le groupe nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie (48 % contre 38 %). Les plus fréquents dans les groupes nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie et chimiothérapie sont la neutropénie (7,0 % contre 9,5 %), l'anémie (5,9 % contre 15,2 %), les diarrhées (4,2 % contre 0,6 %) et l'asthénie (1,1 % contre 2,3 %). Quant aux effets indésirables de nature immunologique, ceux de grades 3 ou 4 les plus fréquents dans le groupe nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie étaient les hépatites, les éruptions cutanées et les colites, chacun étant survenu chez 4 % des patients. Le profil d'innocuité de l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie est défavorable par rapport à la chimiothérapie.

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).

Comparaisons indirectes

En l'absence de données comparant directement l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie à l'association pembrolizumab/chimiothérapie, qui correspond actuellement au standard de traitement au Québec, le fabricant a soumis 2 MAEnR non publiées. L'une a pour objectif de comparer l'efficacité de l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie à celle de l'association pembrolizumab/chimiothérapie, chez les personnes dont le CPNPC est de type épidermoïde ou dont l'expression tumorale du PD-L1 est $< 1\%$, et l'autre compare l'innocuité des 2 associations. Les données cliniques sont tirées des études CheckMate 9LA (Paz Ares 2021, Reck 2021), KEYNOTE 407 (Paz Ares 2020, Robinson 2021) et KEYNOTE 189 (Gadgeel 2020, Gray 2021), soit des essais de phase III à répartition aléatoire, de bonne qualité méthodologique. Toutes ces études comparent les associations d'intérêt avec la chimiothérapie, ce qui permet d'ancrer la comparaison par l'intermédiaire de cette dernière. L'étude KEYNOTE 407 est réalisée dans une population constituée en totalité de patients présentant un CPNPC d'histologie épidermoïde, alors que la population de KEYNOTE 189 est composée en totalité de patients atteints d'un CPNPC d'histologie non épidermoïde. Dans ces 2 études, des analyses exploratoires pour les sous-groupes avec un PD-L1 $< 1\%$ sont présentées. Les paramètres d'évaluation retenus sont la survie globale, la survie sans progression, la réponse tumorale objective, la survenue d'effets indésirables de grade ≥ 3 de toutes causes et ceux liés au traitement, ainsi que le taux d'abandon en raison d'effets indésirables. À noter que lors de la précédente évaluation, il avait été établi que l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie ne remplacerait pas le pembrolizumab en monothérapie chez les patients qui ont une tumeur exprimant le PD-L1 $\geq 50\%$. Ce constat a été réitéré lors de la présente évaluation, raison pour laquelle le pembrolizumab en monothérapie n'est pas considéré en tant que comparateur pour les populations avec une tumeur d'histologie épidermoïde ou avec une expression tumorale du PD-L1 $\geq 50\%$. L'appréciation de l'INESSS au regard de cette méta-analyse est la suivante :

- La méthodologie de ces comparaisons indirectes est jugée globalement adéquate. Toutefois, n'étant pas publiées, elles n'ont pas fait l'objet d'une révision par les pairs, ce qui constitue une limite.
- La stratégie de recherche est relativement bien détaillée et a permis de répertorier les études pertinentes et jugées d'intérêt.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont bien énoncés et ont été établis en fonction des critères PICOS, soit la population, l'intervention, le comparateur, les résultats et le devis, ce qui est adéquat.
- Il n'est pas précisé si la qualité des études et la présence des principaux biais ont été évaluées, ce qui constitue une limite.
- La MAEnR évaluant l'efficacité différentielle a été réalisée selon l'approche des polynômes fractionnaires, en raison de l'hypothèse de proportionnalité des risques qui n'était pas satisfaite pour tous les paramètres dans les études incluses. Pour la plupart des résultats, des analyses de sensibilité ont été réalisées avec la méthode de Bucher. Cela est jugé adéquat.
- Le devis des 3 études se distingue; l'étude CheckMate 9LA est à devis ouvert alors que les 2 autres étaient à double insu. De plus, des différences sont notées entre les études quant au recours à des traitements subséquents et à la possibilité de permutation. Ces 2 éléments sont susceptibles d'affecter les comparaisons pour la survie globale, paramètre phare pour évaluer l'efficacité de traitements à base d'immunothérapie.

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).

- Quant aux caractéristiques de la sous-population avec une expression tumorale du PD-L1 < 1 %, celles-ci n'ont pas pu être consultées pour le sous-groupe recevant l'association pembrolizumab/chimiothérapie des études KEYNOTE 407 et 189. Cela constitue une limite importante, puisqu'il est essentiel que les sous-groupes comparés soient semblables quant à la répartition des facteurs pronostics et des modificateurs d'effets. En l'absence de telles informations, l'INESSS ne peut s'assurer de ce prérequis.
- Il est difficile d'évaluer l'impact des durées de suivi médian, qui varient de 30,7 mois à 46,3 mois.
- Pour les paramètres d'innocuité, les sous-groupes recevant des régimes de chimiothérapie différents (variant selon l'histologie ou non épidermoïde) ont été comparés entre eux avec la méthode de Bucher, ce qui est adéquat. La fréquence des effets indésirables immunologiques a également été comparée à l'aide d'un format tabulaire.
- Il n'y a pas eu d'évaluation de la qualité de vie.

Les résultats de ces MAenR indiquent que pour la survie globale, la survie sans progression et la réponse tumorale objective, l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie ne se distingue pas de l'association pembrolizumab/chimiothérapie. Toutefois, certaines limites engendrent une incertitude importante quant à ces résultats, notamment l'hétérogénéité entre les études, le fait que les résultats proviennent de sous-groupes exploratoires et peu robustes et le fait que l'INESSS n'ait pu apprécier la comparabilité des populations avec un PD-L1 < 1 %. Notons également que les intervalles de confiance sont larges, ce qui témoigne d'une incertitude importante. Ainsi, en l'absence de comparaison directe et à la lumière des preuves présentées, l'INESSS est d'avis qu'elle ne peut statuer avec un degré raisonnable de certitude sur l'efficacité différentielle des 2 associations.

Quant à l'innocuité, les résultats indiquent que les 2 associations ne se distinguent pas pour les paramètres évalués. Toutefois, les comparaisons effectuées pour les paramètres d'innocuité sont incertaines, puisqu'elles prennent en considération la fréquence des effets indésirables sans tenir compte de leur nature ni de leur durée, ce qui constitue une limite importante.

D'autres MAenR publiées et repérées par l'INESSS ont été consultées (Siciliano, Jiang, Liu, Sheng). Celles-ci ont utilisé pour la plupart des méthodologies différentes et ont inclus une étude supplémentaire pour l'analyse du sous-groupe avec PD-L1 < 1 %. Bien que les résultats soient quelque peu hétérogènes comparativement à ceux du fabricant, ils indiquent tous que l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie ne se distingue pas de l'association pembrolizumab/chimiothérapie en ce qui concerne la survie globale pour les 2 sous-groupes d'intérêts. Toutefois, les importantes limites relevées (globalement similaires à celles des MAenR du fabricant) et les RRI près de la valeur nulle de 1 ainsi que les larges intervalles de confiances augmentent l'incertitude quant aux conclusions de ces MAenR. Ainsi, l'INESSS estime qu'elle ne peut pas plus conclure sur l'efficacité et l'innocuité différentielle à partir de ces études.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation d'Opdivo^{MC} et de Yervoy^{MC}, l'INESSS a reçu 2 communications, l'une de l'Association pulmonaire du Québec et l'autre de la *Lung Health Foundation*.

Dans la 1^{re} communication, le nombre de personnes qui ont répondu au sondage, le type de cancer du poumon dont ils sont atteints ou encore les traitements qui leur ont été administrés ne sont pas

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).

spécifiés. Les patients y témoignent de toutes les difficultés entourant l'annonce du diagnostic de la maladie, ainsi que de l'épuisement moral et physique. Ils rapportent l'impact de la maladie et des traitements sur leur qualité de vie, étant donné les effets indésirables et les émotions qu'eux-mêmes et leur famille ont à traverser. La peur de ne pas survivre est constante. Ce fardeau est encore plus important pour les patients qui demeurent en région éloignée, étant donné l'accès plus difficile aux traitements. Des ressources supplémentaires, notamment financières, sont souvent nécessaires. L'espoir de nouveaux médicaments efficaces, particulièrement quand la maladie a évolué au stade métastatique, est important. Les patients souhaitent des traitements qui soulageraient les symptômes de la maladie, réduiraient les effets indésirables, amélioreraient la qualité de vie et prolongeraient l'espérance de vie.

L'INESSS a également reçu les résultats d'un sondage distribué en ligne de la *Lung Health Foundation* (avant août 2021), auquel 13 répondants ont participé de même qu'un proche aidant. De plus, des entrevues téléphoniques ont été menées auprès de 3 personnes supplémentaires vivant avec un cancer du poumon (septembre et octobre 2021). Les répondants proviennent de 3 provinces canadiennes, y compris le Québec. Le type de cancer dont sont atteints les répondants n'est pas spécifié. Une personne a mentionné avoir reçu l'association nivolumab/ipilimumab (l'ajout des 2 cycles de chimiothérapie n'est pas précisé).

Les répondants témoignent d'un éventail d'expériences et de symptômes liés à leur maladie et de l'anxiété qui accompagne le diagnostic. Bien que les symptômes ne soient pas toujours présents à ce moment-là, cette nouvelle est très difficile à recevoir, y compris pour tout l'entourage. La plupart d'entre eux évoquent la peur constante de mourir. D'autres patients rapportent des symptômes tels que l'essoufflement, la fatigue, la dépression ou encore la toux. La plupart d'entre eux ont mentionné que cela affectait grandement leur qualité de vie, leur fonctionnement quotidien et les relations avec leurs proches. Le fardeau de cette maladie est également important pour les proches, qui peuvent aussi ressentir de la fatigue et de l'anxiété.

Les répondants mentionnent avoir eu d'importants effets indésirables avec les traitements et que cela a affecté leur qualité de vie. Afin d'éviter de recevoir des traitements et de subir des effets indésirables « inutiles », ils aimeraient recevoir des thérapies ciblées en fonction des caractéristiques de leur cancer, et ce, dès le départ. Ils expriment également le souhait de bénéficier de traitements plus efficaces, tout en ayant des effets indésirables tolérables afin qu'ils puissent poursuivre leurs activités. La personne ayant reçu le nivolumab/ipilimumab a également reçu de la chimiothérapie plus tôt dans le cours de la maladie, et mentionne que les effets indésirables du nivolumab/ipilimumab sont moins invalidants et l'ont physiquement moins affectée que ceux de la chimiothérapie, ce qui l'a aidée à regagner de l'estime de soi.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu 5 communications provenant de 6 cliniciens. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent aussi de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

L'ensemble des cliniciens consultés estiment que les résultats de l'étude CheckMate 9LA, qui a démontré un bénéfice de survie globale pour l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie en

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).
--

comparaison de la chimiothérapie seule pour les sous-populations d'intérêts, sont cliniquement significatifs. Ils reconnaissent toutefois que la chimiothérapie seule n'est plus utilisée et que, bien que positive, cette étude ne permet pas de statuer sur l'efficacité différentielle avec le standard de traitement actuel, soit l'association pembrolizumab/chimiothérapie. Sur la base des études cliniques pivots respectives et de leur expérience de cette association en CPNPC, certains d'entre eux estiment que l'efficacité de cette quadrithérapie est d'ampleur comparable à celle de l'association pembrolizumab/chimiothérapie telle que rapportée dans les études KEYNOTE 189 et KEYNOTE 407. D'autres cliniciens notent qu'avec la durée de suivi plus courte dont on disposait lors de la précédente évaluation, il était alors difficile d'envisager un changement de pratique, puisque les bénéfices à long terme étaient incertains avec l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie. Ainsi, les mises à jour des résultats de l'étude CheckMate 9LA avec un suivi minimal de près de 36 mois, ce qui est jugé appréciable, les rassurent. Certains cliniciens soulignent qu'avec l'arrivée de ces nouvelles données, l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie pourrait combler un besoin de santé, particulièrement chez les patients ne pouvant recevoir qu'un nombre limité de cycles de chimiothérapie, ou encore chez ceux présentant une faible expression tumorale du PD-L1, en raison de la plausibilité biologique d'un bénéfice d'une double immunothérapie. D'autres pensent également aux patients qui présentent des métastases cérébrales, en raison de signaux d'efficacité intracrâniens rapportés avec la double immunothérapie. Toutefois, les populations identifiées comme pouvant bénéficier de ce traitement varient selon les cliniciens consultés, et certains d'entre eux sont d'avis qu'il n'existe pas une caractéristique précise pouvant les orienter systématiquement vers la quadrithérapie, mais plutôt des situations cliniques particulières, rencontrées chez certains patients. Ces cliniciens admettent également que cette association ne remplacerait sans doute pas le standard de traitement actuel dans la plupart des cas.

D'autres cliniciens sont d'avis que l'on ne peut exclure la possibilité d'une infériorité de l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie comparativement au pembrolizumab/chimiothérapie pour les sous-populations d'intérêts, notamment en raison du fait qu'il n'est pas possible de tirer de conclusions à partir des MAenR. Ils soulignent également qu'il ne semble pas y avoir de signal de supériorité en faveur de l'association évaluée. Dans la mesure où l'efficacité différentielle des 2 thérapies est incertaine, ces cliniciens estiment que la place de l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie dans l'arsenal thérapeutique est plutôt à titre d'option se substituant au standard de traitement actuel. Ces cliniciens sont d'avis que malgré les réserves émises, l'association évaluée demeure une option valable, mais dans certaines situations précises qui peuvent varier.

Quant à l'innocuité, les cliniciens consultés par l'INESSS ont majoritairement indiqué que les préoccupations quant à la toxicité sont moindres que celles qui étaient évoquées à la 1^{re} évaluation. Bien qu'ils ne puissent pas tout à fait extrapoler l'expérience acquise concernant cette double immunothérapie dans le contexte d'autres types de cancer étant donné le schéma d'administration qui diffère, il demeure qu'une grande partie d'entre eux estiment que cette toxicité peut être prise en charge en pratique clinique. Ils ont cependant une préoccupation quant à la survenue d'une toxicité immunologique supplémentaire liée à la double immunothérapie, qui se manifesterait par la survenue somme toute rare d'effets indésirables immunologiques sévères, persistants et nécessitant une prise en charge plus intensive. La plupart des cliniciens partagent ces préoccupations, qui ne peuvent être objectivées par le biais d'études ou de comparaison indirectes. Cela justifie d'autant plus le fait de placer

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).

cette option de traitement à titre d'option supplémentaire au standard de traitement habituel, et de faire preuve de prudence pour sélectionner les patients à qui cette thérapie serait offerte. Toutefois, en dépit de cette préoccupation, chez certains patients, les bénéfices peuvent surpasser les risques. D'autres cliniciens sont d'avis que la toxicité de cette association n'est pas plus importante que celle de l'association pembrolizumab/chimiothérapie, le traitement standard actuel, et que le fait de donner moins de cycles de chimiothérapie peut être un avantage notable.

En somme, la majorité des cliniciens jugent qu'il est raisonnable d'offrir cette option de traitement à certains patients sélectionnés dans certaines situations cliniques. Ils sont néanmoins d'avis que le standard de traitement resterait le même, et ce, même chez les sous-populations d'intérêts.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

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

- Le CPNPC métastatique est un type de cancer grave et fréquent. Certaines caractéristiques de la maladie, comme une faible expression tumorale du PD-L1 et une histologie épidermoïde, sont généralement associées à une évolution moins favorable.
- Lorsque le CPNPC métastatique ne présente aucune altération génomique touchant ALK ou EGFR, le standard de traitement actuel consiste en l'association pembrolizumab/chimiothérapie. Cependant, dans une grande partie des cas, les cliniciens soulignent que les patients ne répondent pas à ce traitement. Il existe un besoin de thérapies plus efficaces pour prolonger la survie, retarder la progression de la maladie, procurer des réponses durables et maintenir ou améliorer la qualité de vie. Ces traitements devraient également être bien tolérés.
- Les mises à jour de l'étude CM9LA confirment que les bénéfices initialement observés en faveur de l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie, en termes de survie globale, de survie sans progression et de réponse tumorale objective, se maintiennent avec un suivi minimal de plus de 36 mois. Cette quadrithérapie est également plus efficace que la chimiothérapie seule dans les sous-groupes d'intérêts, et les bénéfices sont jugés cliniquement significatifs par les experts consultés. Toutefois, la chimiothérapie seule ne constitue plus le standard de soin.
- Deux MAenR soumises par le fabricant ont été appréciées; elles comparent l'efficacité et l'innocuité de l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie avec le standard de soins, soit l'association pembrolizumab/chimiothérapie. Plusieurs limites restreignent toutefois la portée des résultats de ces analyses, de sorte qu'il est difficile de statuer avec un degré de certitude raisonnable quant à l'efficacité et l'innocuité différentielles des 2 associations.
- D'autres MAenR publiées ont été consultées; elles indiquent des résultats globalement similaires. Cependant, les mêmes limites sont présentes et les conclusions demeurent empreintes d'incertitude.
- Selon les cliniciens consultés, l'efficacité des 2 associations serait globalement comparable dans les sous-populations d'intérêts. Certains reconnaissent cependant qu'une certaine incertitude existe, et que l'on ne peut exclure une possibilité d'infériorité de l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie par rapport au standard de traitement.
- Bien que les préoccupations quant à la toxicité soient moindres que celles soulevées lors de la 1^{re} évaluation, les cliniciens consultés émettent une préoccupation quant à la survenue

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).

potentielle d'effets indésirables graves accrue avec une double immunothérapie en comparaison d'une simple immunothérapie.

- Selon les cliniciens, l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie serait utilisée en tant qu'option se substituant à l'association pembrolizumab/chimiothérapie, dans des situations cliniques précises. Dans ces situations, cette association constitue une option de traitement valable.
- Les patients ont témoigné de l'importance de bénéficier de traitements plus efficaces pour prolonger la survie et présentant des effets indésirables acceptables.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du nivolumab et de l'ipilimumab, en association avec 2 cycles de chimiothérapie à base d'un sel de platine, est reconnue pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique.

Motifs de la position unanime

- Les membres jugent rassurant que les bénéfices liés à l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie, comme démontré dans les mises à jour de l'étude CheckMate 9LA, se soient maintenus avec un suivi plus long. De surcroît, ces bénéfices sont jugés cliniquement significatifs par rapport à la chimiothérapie seule, dans les sous-populations dont le CPNPC présente une expression tumorale du PD-L1 inférieure à 1 % ou est de type épidermoïde.
- Bien que les nouvelles méta-analyses en réseau présentées demeurent empreintes d'incertitudes, les membres estiment plausible que l'efficacité et l'innocuité de cette association soient globalement comparables à celles du standard de traitement actuel, soit l'association pembrolizumab/chimiothérapie. Le degré d'incertitude résiduel est contrebalancé par le besoin manifesté par certains patients.
- Les inquiétudes par rapport au profil d'innocuité différentiel avec la chimiothérapie sont moindres que celles évoquées lors de la précédente évaluation, notamment en raison de l'expérience acquise par les cliniciens concernant ces médicaments. L'absence de nouveau signal de toxicité observé dans la mise à jour de l'étude CheckMate 9LA est également jugée rassurante.
- Une préoccupation existe quant à une possible toxicité supplémentaire liée à une double immunothérapie, en comparaison d'une simple immunothérapie. Les membres sont d'avis que cela amènera à la prudence pour la sélection des patients à qui l'on offrirait le traitement, mais ne constitue pas un motif suffisant pour éviter le recours à cette thérapie chez tous les patients.
- Malgré les incertitudes et les préoccupations soulevées, les membres sont rassurés par les données à long terme et les données expérientielles. Ils estiment que le besoin de santé exprimé par certains patients justifie l'utilisation de cette thérapie. Dans ces cas, les bénéfices liés à l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie surpassent les risques. Ainsi, pour certains patients ciblés, l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie pourrait répondre à un besoin 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).

JUSTESSE DU PRIX

Le prix soumis d'Opdivo^{MC}, de Yervoy^{MC}, le prix de leurs comparateurs ainsi que leur coût d'acquisition pour le traitement du CPNPC métastatique, se trouvent dans le tableau suivant.

Coût d'acquisition de l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie et de ses principaux comparateurs

Médicament	Posologie considérée ^a	Prix unitaire ^b	Coût d'acquisition du traitement par cycle de 21 jours ^c
Nivolumab (N) Opdivo ^{MC} Sol. Perf. I.V. + Ipilimumab (I) Yervoy ^{MC} Sol. Perf. I.V. + Chimiothérapies (C) Versions génériques	(N) 360 mg au jour 1 ou 4,5 mg/kg jusqu'à un maximum de 360 mg, de chaque cycle de 21 jours, jusqu'à un maximum de 35 cycles (I) 1 mg/kg au jour 1 (toutes les 6 semaines, soit 1 cycle sur 2), jusqu'à 17 cycles	(N) 782,22 \$/fiolle de 40 mg/4 ml 1 955,56 \$/fiolle de 100 mg/10 ml (I) 5 800 \$/fiolle de 50 mg/10 ml	Environ 12 630 \$ Environ 442 300 \$ pour 35 cycles
COMPARATEURS			
Histologie non épidermoïde et PD-L1 < 1%			
Pembrolizumab (Pem) Keytruda ^{MC} Sol. Perf. I.V. + Chimiothérapies (C) Versions génériques	(Pem) 200 mg au jour 1 ou 2 mg/kg jusqu'à un maximum de 200 mg, de chaque cycle de 21 jours, jusqu'à un maximum de 35 cycles	(Pem) 4 400 \$/fiolle de 100 mg	Environ 6 770 \$ Environ 237 000 \$ pour 35 cycles
Histologie épidermoïde			
Pembrolizumab Keytruda ^{MC} Sol. Perf. I.V. + Chimiothérapies (C) Versions génériques	(Pem) 200 mg au jour 1 ou 2 mg/kg jusqu'à un maximum de 200 mg, de chaque cycle de 21 jours, jusqu'à un maximum de 35 cycles	(Pem) 4 400 \$/fiolle de 100 mg	Environ 6 750 \$ Environ 236 000 \$ pour 35 cycles

I.V. : Intraveineuse; Perf. : Perfusion; Sol. : Solution.

- Selon la posologie recommandée par les monographies de produit ou l'usage clinique courant. Pour faciliter la compréhension, les posologies des chimiothérapies ne sont pas présentées. Ces chimiothérapies, associées à l'immunothérapie, comprennent la cisplatine et le pemetrexed, la cisplatine et le paclitaxel ainsi que la cisplatine et la gemcitabine.
- Ces prix proviennent des prix soumis par le fabricant, ou des prix des contrats du Centre d'acquisitions gouvernementales (CAG) pour les établissements de santé de la région de Montréal (2021-2022).
- Ce calcul repose sur l'hypothèse d'une utilisation parfaite des médicaments. Ce coût est calculé pour une personne de 76 kg ou de 1,85 m² de surface corporelle. Il exclut toutefois le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le fabricant a soumis 2 analyses de minimisation des coûts visant notamment à évaluer le coût de traitement différentiel de l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie à celui de l'association pembrolizumab/chimiothérapie et du pembrolizumab en monothérapie pour le traitement du CPNPC

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).

métastatique (histologie épidermoïde ou PD-L1 < 1 %). Dans l’hypothèse d’une efficacité et d’une innocuité similaires, celle-ci reposant sur la MAenR précitée, il estime que pour la population épidermoïde, l’association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie (■ \$) serait d’un coût ■ de ■ \$ comparativement à l’association pembrolizumab/chimiothérapie (■ \$). Pour la population dont l’expression tumorale du PD-L1 est < 1 %, l’association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie (■ \$) serait d’un coût ■ de l’association pembrolizumab/chimiothérapie (■ \$).

Dans l’ensemble, l’INESSS considère que la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Bien que le pembrolizumab en monothérapie puisse être administré aux patients avec un CPNPC épidermoïde, le pembrolizumab en association à une chimiothérapie constitue le principal traitement remplacé pour les populations ciblées. De plus, il adhère à l’hypothèse d’une efficacité et d’une innocuité somme toute similaires entre ces associations, et ce, sur la base de l’ensemble des MAenR appréciées. Il ne peut toutefois adhérer à l’ensemble des hypothèses émises par ces analyses et les principaux ajustements sont présentés ci-dessous. L’analyse ainsi réalisée par l’INESSS :

- regroupe les chimiothérapies associées aux immunothérapies spécifiques aux 2 populations ciblées au sein d’un même calcul en les pondérant;
- se base sur une durée moyenne de traitement similaire pour les 2 traitements d’association, soit 14,2 mois. Cette similitude repose sur une efficacité et un temps d’exposition aux traitements attendus comparables.
- applique une intensité de la dose relative de 100 % aux 2 traitements. Bien qu’il ne puisse être exclu que ces associations occasionnent des arrêts de traitement temporaires, ou même permanents, selon les données disponibles, aucun signal n’indique que d’importantes différences pourraient être observées;
- retient, par convention, un poids moyen de 76 kg et une surface corporelle de 1,85 m² pour le calcul des coûts et des pertes en médicaments, le cas échéant (ipilimumab);
- se limite aux coûts d’acquisition des traitements. Il est attendu que les coûts d’administration ainsi que ceux liés à la perte de productivité des patients ou de leurs proches aidants ne seraient que très faiblement différentiels. Bien que l’association nivolumab/ipilimumab puisse entraîner davantage d’effets indésirables sévères, ceux-ci n’ont pu être quantifiés par l’INESSS, car ils sont peu fréquents et leurs coûts n’ont pas été pris en compte.

Résultat de l’analyse de minimisation des coûts comparant le nivolumab en association avec l’ipilimumab et une chimiothérapie au pembrolizumab associé à une chimiothérapie pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules d’histologie épidermoïde ou dont l’expression tumorale du PD-L1 est < 1 % (INESSS)

Médicament	Nivolumab	Ipilimumab	Pembrolizumab
Coût moyen total de traitement	179 793 \$		95 581 \$
Coût d’acquisition du médicament : immunothérapie	94 970 \$	84 680 \$	94 970 \$
Coût d’acquisition du médicament : chimiothérapie	143 \$		611 \$

Il ressort de cette analyse que le traitement de patients par le nivolumab en association avec l’ipilimumab et une chimiothérapie présente un coût plus élevé de 84 212 \$ que le pembrolizumab associé d’une chimiothérapie. Une baisse de prix de 47 % doit être appliquée à l’association nivolumab plus ipilimumab pour obtenir un coût de traitement équivalent à celui du pembrolizumab. Rappelons

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).

que l'association pembrolizumab plus chimiothérapie n'avait pas été jugée efficace lors de son évaluation ([INESSS, 2019](#)) et qu'elle a fait l'objet d'une entente d'inscription.

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

Les analyses visant à mesurer l'expression du PD-L1 dans les échantillons tumoraux sont réalisées de façon routinière au moment du diagnostic d'un CPNPC localement avancé ou métastatique. L'ajout d'une indication reconnue au nivolumab et à l'ipilimumab ne modifierait pas cette pratique ni la volumétrie des tests à effectuer.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse est soumise par le fabricant visant à évaluer l'incidence budgétaire de l'ajout d'une indication reconnue au nivolumab ainsi qu'à l'ipilimumab sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de 1^{re} intention du CPNPC métastatique ne présentant aucune aberration génomique tumorale touchant EGFR ou ALK chez les patients dont le pourcentage de cellules tumorales exprimant PD-L1 est inférieur à 1 % ou dont le CPNPC est de type épidermoïde. 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		
Nombre de cas admissibles (sur 3 ans) Histologie épidermoïde Histologie non épidermoïde et PD-L1 < 1 %	■, ■ et ■ ■, ■ et ■	136, 137 et 138 277, 279 et 280
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de l'association nivolumab/ipilimumab (sur 3 ans) Histologie épidermoïde Histologie non épidermoïde et PD-L1 < 1 %	■, ■ et ■ % ■ et ■ %	2, 4 et 6 % (1, 3, 5 % et 8, 10, 12 %)
Principale provenance de ces parts de marché	Association pembrolizumab/chimiothérapie	
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Nombre moyen de cycles de traitement (de 21 jours) Nivolumab Ipilimumab Pembrolizumab Chimiothérapies ^a	Épidermoïde/PD-L1<1 % ■ ■ ■ ■ à ■	14,2 7,3 14,2 2 à 4
Coût moyen de traitement ^b Nivolumab Ipilimumab Pembrolizumab Chimiothérapies ^a	Par cycle ■ \$ ■ \$ ■ \$ ■ \$	Par traitement 94 970 \$ 84 680 \$ 94 970 \$ 143 à 611 \$

a Ces chimiothérapies, associées à l'immunothérapie, comprennent la cisplatine et le pemetrexed, la cisplatine et le paclitaxel ainsi que la cisplatine et la gemcitabine.

b Les calculs de l'INESSS tiennent compte des doses en fonction du poids et incluent donc les pertes de médicament. Un poids moyen de 76 kg est retenu.

Selon le fabricant, pour la sous-population atteinte d'un CPNPC comportant une histologie épidermoïde, le traitement de ■ patients aurait une incidence budgétaire sur 3 ans de ■ \$ sur les établissements de santé. Pour la sous-population atteinte d'un CPNPC surexprimant PD-L1 < 1 %, le traitement de ■ patients aurait quant à lui une incidence budgétaire de ■ \$.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate et la structure du modèle du fabricant permet de bien représenter la maladie et, donc, d'estimer adéquatement l'impact budgétaire attendu pour la population ciblée par l'indication. 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 :

- Approche du fabricant : Le fabricant emploie une approche épidémiologique afin de circonscrire la population admissible au traitement. Cette approche se base sur la population québécoise et l'incidence du cancer du poumon au Québec, à laquelle diverses hypothèses sont appliquées. L'INESSS juge cette approche adéquate, mais utilise des valeurs alternatives issues de la documentation scientifique ou jugées plus représentatives de l'environnement québécois, selon les experts consultés. Cela a pour effet de diminuer substantiellement la population admissible au traitement et, donc, l'incidence budgétaire.

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).

- Parts de marché : Le fabricant prévoit que l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie obtiendra des parts de marché de l'ordre de ■■■ %, 3 ans suivant l'ajout de cette nouvelle indication. Selon l'INESSS, ces parts de marché semblent vraisemblablement surestimées en raison du standard de soin bien établi et du fait que cette nouvelle association ne constitue qu'une option thérapeutique supplémentaire pour certains patients. Ainsi, l'INESSS s'attend à ce que l'association nivolumab/ipilimumab obtienne des parts de marché inférieures. Cette modification a pour effet de diminuer le nombre de patients traités par l'association nivolumab/ipilimumab et, donc, l'incidence budgétaire.
- Traitements subséquents : Dans son analyse, le fabricant considère les coûts associés aux traitements subséquents, notamment des régimes de chimiothérapies. Selon l'INESSS, dans l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité similaires entre les traitements, il n'est pas attendu que la proportion de patients recevant un traitement subséquent et le type de traitement reçu soient différentiels. Il a donc exclu ces coûts de son analyse. Cette modification a pour effet de diminuer l'incidence budgétaire.

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue à Opdivo^{MC} et à Yervoy^{MC} sur la Liste des médicaments – Établissements pour le traitement de 1^{re} intention des patients atteints d'un CPNPC ne présentant aucune aberration tumorale touchant EGFR ou ALK et dont le CPNPC est d'histologie épidermoïde ou dont l'expression tumorale du PD-L1 est < 1 % (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements ^a	1 527 006 \$	3 076 196 \$	4 636 481 \$	9 239 682 \$
Nombre de personnes	9	20	32	52 ^b
IMPACT NET^a				
Établissements	611 247 \$	1 965 716 \$	3 497 866 \$	6 074 829 \$
Analyses de sensibilité déterministes	Scénario inférieur ^c			2 913 973 \$
	Scénario supérieur ^d			22 618 473 \$

ALK : Kinase des lymphomes anaplasiques; CPNPC : Cancer du poumon non à petites cellules; EGFR : Récepteur du facteur de croissance épidermique.

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Nombre total de patients distincts amorçant le traitement sur 3 ans.

c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction relative des prises de parts de marché (1, 3 et 5 %) et d'une réduction de 10 points de pourcentage de la proportion de patients recevant un traitement de 1^{re} intention (33 %) et de la proportion des tumeurs sans altération génétique (65 %). Ces modifications se traduisent par un total de 30 patients traités sur 3 ans.

d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation relative des prises de parts de marché (8, 10 et 12 %) et d'une augmentation de 10 points de pourcentage de la proportion de patients recevant un traitement de 1^{re} intention (53 %) et de la proportion des tumeurs sans altération génétique (85 %). Ces modifications se traduisent par un total de 213 patients traités sur 3 ans.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 6 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé au cours des 3 premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue au nivolumab et à l'ipilimumab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 52 patients seraient traités. Il convient de mentionner que de l'incertitude réside dans cette analyse, notamment quant aux hypothèses relatives à la population admissible, ainsi que de la prise de marché attendue de l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie. En fonction des différents scénarios, l'incidence budgétaire nette pourrait varier de 3 à 22 M\$ 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).

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

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

Valeur thérapeutique

- Il existe un besoin de thérapies plus efficaces pour prolonger la survie, retarder la progression de la maladie, procurer des réponses durables et maintenir ou améliorer la qualité de vie. Ces traitements devraient également être bien tolérés.
- La mise à jour de l'étude CM9LA confirme que les bénéfices initialement observés en faveur de l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie, en termes de survie globale, de survie sans progression et de réponse tumorale objective, se maintiennent avec un suivi minimal de près de 36 mois. Cette trithérapie est également plus efficace que la chimiothérapie seule, chez les personnes dont le CPNPC est de type épidermoïde ou dont l'expression tumorale du PD-L1 est < 1 %. Les bénéfices sont jugés cliniquement significatifs par les cliniciens consultés.
- Des MAenR publiées et non publiées indiquent que l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie ne se distingue pas de l'association pembrolizumab/chimiothérapie, le standard de soin au Québec. Plusieurs limites restreignent toutefois la portée des résultats de ces analyses, de sorte qu'il est difficile de statuer quant à l'efficacité et l'innocuité différentielles des 2 associations.
- Selon les cliniciens, l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie serait utilisée en tant qu'option se substituant à l'association pembrolizumab/chimiothérapie, dans des situations cliniques précises. Dans ces situations, cette association constitue une option de traitement valable.

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

- Le coût d'acquisition par cycle de 21 jours de l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie est de 12 630 \$. Il est supérieur à celui de l'association pembrolizumab/chimiothérapie, qui varie de 6 750 (histologie épidermoïde) à 6 770 \$ (histologie non épidermoïde et PD-L1 < 1 %).
- Une analyse de minimisation des coûts comparant l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie à l'association pembrolizumab/chimiothérapie a été retenue pour évaluer l'efficacité du traitement. Il ressort de cette analyse que le nivolumab en association avec l'ipilimumab et une chimiothérapie est d'un coût plus élevé (84 212 \$) que le pembrolizumab en association avec une chimiothérapie, et ce, pour des bienfaits attendus similaires.
- Une baisse de prix de 47 % doit être appliquée à l'association nivolumab/ipilimumab pour obtenir un coût de traitement équivalent à celui du pembrolizumab.

Fardeau budgétaire

- Des coûts additionnels de 6 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements au cours des 3 premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue au nivolumab et à l'ipilimumab. Ces estimations reposent sur l'hypothèse selon laquelle 52 patients seraient traités.

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).

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} et Yervoy^{MC}, en association avec 2 cycles de chimiothérapie à base d'un sel de platine, sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique.

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

Motifs de la position unanime

- Les membres jugent rassurant que les bénéfices liés à l'ajout de l'association nivolumab/ipilimumab à la chimiothérapie, démontrés dans l'étude CheckMate 9LA, se maintiennent avec un suivi minimal de près de 36 mois. De surcroît, ces bénéfices sont jugés cliniquement significatifs dans les sous-populations dont le CPNPC présente une expression tumorale du PD-L1 inférieure à 1 % ou est de type épidermoïde.
- Bien que les méta-analyses en réseau évaluées soient empreintes d'incertitudes, les membres estiment plausible que l'efficacité et l'innocuité de cette association soient globalement comparables avec celles du standard de traitement, soit l'association pembrolizumab/chimiothérapie.
- Les inquiétudes quant au profil d'innocuité différentiel de la chimiothérapie sont moindres que celles évoquées lors de la précédente évaluation, en raison de l'expérience acquise et de la mise à jour des données d'innocuité de l'étude CheckMate 9LA, qui est rassurante. Une préoccupation existe quant à une possible toxicité supplémentaire liée à une double immunothérapie en comparaison d'une simple immunothérapie, mais incitera à la prudence pour la sélection de patients à qui l'on offrirait le traitement.
- Dans certains cas, les bénéfices liés à l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie dépassent les risques. Ainsi, pour ces patients ciblés, l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie comblerait un besoin de santé.
- Les coûts additionnels de l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie par patient ne peuvent être justifiés par les bienfaits cliniques jugés similaires à l'association pembrolizumab/chimiothérapie, ce qui en fait une stratégie de traitement non efficiente. Les membres notent également que le pembrolizumab n'avait pas été jugé efficient lors de son évaluation.
- Les membres sont d'avis que le remboursement de l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie ne devrait pas s'accompagner d'une incidence additionnelle sur le budget des établissements de santé, mais plutôt devrait se faire à coût nul.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement d'Opdivo^{MC} et de Yervoy^{MC} pour le CPNPC métastatique 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.

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 RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Brahmer J, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et coll.** KEYNOTE-024 5-year OS update: First-line pembrolizumab vs platinum-based chemotherapy in patients with metastatic NSCLC and PD-L1 tumour proportion score $\geq 50\%$. ESMO Virtual Congress 2020. Poster LBA51. [En ligne. Page consultée le 24 novembre 2020]: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-virtual-congress-2020/keynote-024>
- **Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer (SCC)**, 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 : <http://cancer.ca/Canadian-Cancer-Statistics-2021-FR>
- **Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer (SCC)**. Statistiques canadiennes sur le cancer : Rapport spécial de 2020 sur le cancer du poumon de la Société canadienne du cancer. Toronto, ON: Société canadienne du cancer, 2020. Disponible à : cancer.ca/Statistiques-cancer-Canada-2020-FR.
- **Dietel M, Savelov N, Salanova R, et coll.** Real-world prevalence of programmed death ligand 1 expression in locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: The global, multicenter EXPRESS study. Lung Cancer 2019;134:174-9.
- **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et coll.** New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;45:228-47.
- **Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, et coll.** Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2020;38(14):1505-17.
- **Gray J, Rodríguez-Abreu D, Powell SF, et coll.** FP13.02 Pembrolizumab + Pemetrexed-Platinum vs Pemetrexed-Platinum for Metastatic NSCLC: 4-Year Follow-up From KEYNOTE-189. Journal of Thoracic Oncology 2021;16
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) et Groupe d'étude en oncologie du Québec (GEOQ)**. Algorithmes : Cancer du poumon. Rédigé par Gino Boily, Camille Lehuédé, Valérie Hindié et Jim Boulanger. Qc : INESSS et GEOQ; 2020
- **Jiang P, Mao Z, Wang Q, et coll.** An Indirect Comparison Between Nivolumab + Ipilimumab + Two Cycles of Chemotherapy vs. Pembrolizumab + Chemotherapy as First-Line Treatment for Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. Frontiers in Oncology 2021;11
- **Liu L, Bai H, Wang C, et coll.** Efficacy and Safety of First-Line Immunotherapy Combinations for Advanced NSCLC: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. J Thorac Oncol 2021;16(7):1099-117.
- **National Comprehensive Cancer Network**. NCCN clinical practice guidelines in oncology, non-small cell lung cancer 2022. Version 3.2022 [En ligne. Page consultée le 30 juillet 2022] https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.
- **Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, et coll.** First-line nivolumab + ipilimumab + 2 cycles of chemotherapy vs chemotherapy alone (4 cycles) in patients with metastatic non-small cell lung cancer: 3-year update from CheckMate 9LA, affiche présentée au congrès de l'American Society OF Clinical Oncology, 3 au 7 juin 2022, Chicago.
- **Paz-Ares L, Ciuleanu T-E, Cobo M, et coll.** First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet Oncology 2021;22(2):198-211.
- **Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, et coll.** A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. J Thorac Oncol 2020;15(10):1657-69.
- **Reck M, Ciuleanu TE, Cobo M, et coll.** First-line nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy versus chemotherapy alone (four cycles) in advanced non-small-cell lung cancer: CheckMate 9LA 2-year update. ESMO Open 2021;6(5):100273.
- **Reck M, Ciuleanu TE, Cobo M, et coll.** Nivolumab + ipilimumab + 2 cycles of platinum-based chemotherapy vs 4 cycles chemotherapy as first-line treatment for stage IV/recurrent NSCLC: CheckMate 9LA. ASCO Annual Meeting 2020. Poster 9501.

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).

- **Sheng L, Gao J, Xu Q, et coll.** Selection of optimal first-line immuno-related therapy based on specific pathological characteristics for patients with advanced driver-gene wild-type non-small cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Therapeutic Advances in Medical Oncology* 2021;13:17588359211018537.
- **Siciliano MA, Caridà G, Ciliberto D, et coll.** Efficacy and safety of first-line checkpoint inhibitors-based treatments for non-oncogene-addicted non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *ESMO Open* 2022;7(3):100465.
- **Skov BG, Rørvig SB, Jensen THL, et coll.** The prevalence of programmed death ligand-1 (PD-L1) expression in non-small cell lung cancer in an unselected, consecutive population. *Mod Pathol* 2020;33(1):109-17.
- **Reck M, Ciuleanu TE, Cobo M, et coll.** First-line nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy versus chemotherapy alone (four cycles) in advanced non-small-cell lung cancer: CheckMate 9LA 2-year update. *ESMO Open* 2021;6(5):100273.
- **Reck M, Ciuleanu TE, Cobo M, et coll.** Nivolumab + ipilimumab + 2 cycles of platinum-based chemotherapy vs 4 cycles chemotherapy as first-line treatment for stage IV/recurrent NSCLC: CheckMate 9LA. *ASCO Annual Meeting* 2020. Poster 9501.
- **Robinson AG, Vicente D, Tafreshi A, et coll.** 970 First-line pembrolizumab plus chemotherapy for patients with advanced squamous NSCLC: 3-year follow-up from KEYNOTE-407. *Journal of Thoracic Oncology* 2021;16(4):S748-S9.

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).