AVIS À LA MINISTRE

DE

L'INSTITUT NATIONAL D'EXCELLENCE EN SANTÉ ET EN SERVICES SOCIAUX

AVIS TRANSMIS À LA MINISTRE EN AOÛT 2019

Date de transmission à la ministre de la Santé et des Services sociaux :
30 août 2019

Québec

Avis transmis à la ministre en août 2019

TABLE DES MATIÈRES

OPDIVO[MC] et YERVOY[MC] – Mélanome localement avancé ou métastatique 4

Les recommandations émises par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux dans le présent avis font suite à des évaluations réalisées par le Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription ou la Direction du médicament, conformément à leurs mandats respectifs.

Annexe I : Tableau des avis de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux transmis à la ministre le 30 août 2019

Veuillez prendre note qu'en vertu de la Loi sur l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (L.R.Q., chapitre I-13.03), l'INESSS doit publier les avis et recommandations qu'il formule à la ministre en vertu de l'article 5 de cette loi. Toutefois, l'INESSS est également soumis à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1). Conséquemment, certaines informations sont soustraites de la publication en conformité aux restrictions au droit d'accès. Ces dernières ont donc été caviardées en conformité avec la Loi.

CONSEIL D'ADMINISTRATION DE L'INESSS

Président

M. Roger Paquet, consultant

Membres

Dr Howard Bergman, directeur département de médecine familiale, Centre universitaire de santé McGill

Dr Luc Boileau, président-directeur général, Institut national d'excellence en santé et en services sociaux

Mme Lucille Juneau, infirmière directrice adjointe du programme soutien à l'autonomie des personnes âgées – Centre d'excellence sur le vieillissement de Québec

Mme Patricia Lefebvre, pharmacienne, directrice de la qualité, de la sécurité des patients et de la performance, Centre universitaire de santé McGill

Mme Pascale Lehoux, titulaire de la Chaire de l'Université de Montréal sur l'innovation responsable en santé

Dr Robert Maguire, médecin retraité du réseau de la santé et des services sociaux

M. Jean Maher, comptable retraité, directeur général adjoint aux opérations Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

Dre Maryse Turcotte, directrice des services professionnels par intérim, CHU de Québec – Université Laval

Mme Helen-Maria Vasiliadis, professeur titulaire faculté de médecine et de science de la santé Université de Sherbrooke

Président

Dr Stéphane P. Ahern, interniste-intensiviste, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal (Hôpital Maisonneuve-Rosemont), professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université de Montréal

Vice-présidente

Dre Sylviane Forget, gastroentérologue pédiatre – Hôpital de Montréal pour enfants – Centre universitaire de santé McGill

Membres

Dr David Bloom, psychiatre, Institut universitaire en santé mentale Douglas, CIUSSS de l'Ouest-de-l'Île-de-Montréal, professeur adjoint, Faculté de médecine, Université McGill

Dr Jacques Bouchard, médecin de famille, CIUSSS de la Capitale-Nationale. Professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université Laval

M. Martin Darveau, pharmacien, chef adjoint au département de pharmacie, services pharmaceutiques – CHU de Québec – Université Laval

M. Kristian Filion, professeur agrégé au Département de médecine et au Département d'épidémiologie, de biostatistique et de santé au travail – Université McGill

Dr Vincent Gaudreau, pneumologue et intensiviste, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Chargé d'enseignement clinique, Faculté de médecine, Université Laval

Mme Geneviève Giroux, pharmacienne en établissement de santé et pharmacienne communautaire

M. Bernard Keating, éthicien, professeur associé, Faculté de théologie et de sciences religieuses, Université Laval

Me Thérèse Leroux, professeure titulaire, Centre de recherche en droit public, Faculté de droit, Université de Montréal

Dr Jacques Morin, gériatre, chef du département de gériatrie, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus)

M. Luc Poirier, pharmacien d'établissement, CHU de Québec – Université Laval

M. Daniel Reinharz, professeur, Département de médecine sociale et préventive – Université Laval

Dr Daniel Rizzo, médecin de famille, Médiclinique de la Capitale, Urgence CHU de Québec – Université Laval, professeur agrégé de médecine, Faculté de médecine, Université Laval

D^re Geneviève Soucy, microbiologiste médicale et infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus et Hôpital du Saint-Sacrement)

Membre citoyen

M. Claude Roy

Spécialité des autres experts consultés : chirurgie, hématologie oncologique, pharmacie et radio-oncologie.

Les avis de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux portant sur l'inscription ou le refus d'inscrire des médicaments sur la *Liste des médicaments* du régime général ainsi que sur la *Liste des médicaments — Établissements* apparaissent à l'annexe I. Le présent rapport décrit les principaux dossiers évalués.

OPDIVO[MC] et YERVOY[MC] – Mélanome localement avancé ou métastatique

Avis transmis à la ministre en août 2019

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)

Modification d'une indication – 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 à la ministre de modifier l'indication d'Opdivo[MC], en association avec Yervoy[MC], sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de première intention du mélanome au stade localement avancé non résécable ou métastatique, si la condition suivante est respectée.

Condition

- Atténuation du fardeau économique.

Indication reconnue pour le nivolumab

- en association avec l'ipilimumab, pour le traitement de première intention d'un mélanome au stade localement avancé non résécable ou métastatique, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

  La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

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

  Il est à noter que le nivolumab n'est pas autorisé à la suite d'un échec avec un anticorps ciblant le PD-1 ou le PD-L1, s'il a été administré pour le traitement d'un mélanome.

Indication reconnue pour l'ipilimumab

L'indication reconnue demeure la même, soit :

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).

- en association avec le nivolumab, pour le traitement de première intention des personnes atteintes d'un mélanome au stade localement avancé non résécable ou métastatique, selon l'indication reconnue pour le nivolumab.

  L'autorisation est donnée pour une dose maximale d'ipilimumab de 3 mg/kg toutes les 3 semaines pour 4 doses.

À l'intention du public

Le nivolumab (Opdivo[MC]) et l'ipilimumab (Yervoy[MC]) sont des immunothérapies utilisées pour traiter le mélanome inopérable ou métastatique, la forme la plus agressive de cancer de la peau. Cette maladie grave, qui progresse rapidement, touche une population relativement jeune. À ce stade de la maladie, il n'existe aucun traitement pour guérir ce type de cancer. Tout comme les autres traitements, le nivolumab et l'ipilimumab ne visent qu'à ralentir la progression de la maladie, à prolonger la survie ou à améliorer le confort des patients.

L'association nivolumab/ipilimumab peut être donnée en même temps dès que la maladie atteint un stade où elle ne peut plus être opérée ou que des métastases sont présentes. Actuellement, selon le type de mélanome, les patients peuvent recevoir une immunothérapie seule, une thérapie ciblée seule (Mekinist[MC], Tafinlar[MC], Zelboraf[MC]) ou l'association de ces deux types de traitement.

La première évaluation de l'efficacité et de l'innocuité du nivolumab en association avec l'ipilimumab reposait principalement sur une étude dont la qualité était satisfaisante. Les résultats semblaient indiquer que cette association pouvait retarder la progression de la maladie ou le décès d'environ 4,6 mois, comparativement au nivolumab seul. Toutefois, l'association nivolumab/ipilimumab est très difficile à tolérer et elle ne semble pas améliorer la qualité de vie des patients par rapport au nivolumab seul. Par conséquent, il paraissait essentiel de cibler le sous-groupe de patients qui pourraient le plus bénéficier de l'association nivolumab/ipilimumab, soit les personnes atteintes d'un mélanome inopérable ou métastatique dont le pourcentage de cellules tumorales exprimant PD-L1 est inférieur à 5 %.

L'évaluation actuelle vise à juger s'il est adéquat de maintenir la restriction de l'utilisation de l'association nivolumab/ipilimumab à cette sous-population. À la lumière des nouvelles informations, cette association retarderait grandement l'administration de traitements subséquents comparativement au nivolumab seul, et ce, pour l'ensemble des patients. De plus, bien que ce traitement soit très toxique, les cliniciens ont développé une expertise quant à la gestion des effets indésirables. Enfin, le PD-L1 s'est révélé être un biomarqueur imparfait pour cibler les personnes qui pourraient profiter des bénéfices de cette association. En pratique, les cliniciens ciblent plutôt les personnes qui recevront l'association selon un ensemble d'éléments cliniques. Ainsi, l'INESSS reconnaît l'efficacité du nivolumab en association avec l'ipilimumab pour tous les patients qui ont un mélanome inopérable ou métastatique, peu importe leur statut PD-L1; la sélection des patients devrait alors se faire selon le jugement des cliniciens.

Le coût du traitement par l'association nivolumab/ipilimumab est très élevé. De plus, le rapport entre son coût et son efficacité (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie), lorsqu'il est comparé au nivolumab seul, suggère qu'il est plus coûteux et donne des bénéfices de santé relativement semblables à ce dernier. De plus, l'INESSS estime que la modification de l'indication reconnue de

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).

l'association nivolumab/ipilimumab entraînerait des dépenses additionnelles d'environ 4,9 millions de dollars pour les établissements de santé au cours des trois prochaines années.

L'INESSS est conscient de l'importance, pour les patients et leurs proches aidants, de retarder la progression de la maladie le plus longtemps possible. Dans un contexte de ressources limitées, il doit émettre des recommandations pour que ces ressources soient investies de façon responsable dans l'ensemble du système de santé. Dans ce cas, l'INESSS recommande à la ministre de modifier l'indication reconnue de l'association nivolumab/ipilimumab à la condition que le fabricant contribue à réduire le fardeau économique pour 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 conditionnel pour le nivolumab, dans l'attente des résultats d'études permettant notamment d'avérer son bienfait clinique, pour l'indication suivante : « en association avec l'ipilimumab, pour le traitement du mélanome non résécable ou métastatique chez les adultes qui n'ont reçu aucun traitement antérieur ». Il s'agit de la deuxième évaluation d'Opdivo[MC], en association avec Yervoy[MC], par l'INESSS pour cette indication. Le fabricant demande une modification de l'indication reconnue afin d'y inclure tous les patients atteints d'un mélanome localement avancé ou métastatique, peu importe le statut PD-L1.

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).

BREF HISTORIQUE

Octobre 2017 Avis de refus d'inscription à la Liste – Établissements

Mai 2019 Décision de la ministre : Inscription à la Liste des médicaments - Établissements

L'indication reconnue est la suivante :

- en association avec l'ipilimumab, pour le traitement de première intention d'un mélanome au stade localement avancé non résécable ou métastatique, chez les personnes :
  - dont le pourcentage de cellules tumorales exprimant PD-L1 est inférieur à 5 %;
    et
  - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1;
    et
  - dont les métastases au système nerveux central, si présentes, sont traitées et stables.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois. Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie confirmée par imagerie ou basée sur l'examen physique.

Il est à noter que le nivolumab n'est pas autorisé à la suite d'un échec avec un anticorps ciblant le PD-1 ou le PD-L1, s'il a été administré pour le traitement d'un mélanome.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le mélanome est la forme la plus agressive de cancer de la peau. Au Québec, en 2017, environ 1 030 nouveaux cas de mélanomes ont été diagnostiqués et les décès des suites de cette maladie sont estimés à 310. La majorité des mélanomes sont diagnostiqués à un stade précoce (84 %) et sont efficacement traités par la chirurgie. Chez 10 à 25 % des patients, le mélanome est détecté à un stade avancé non résécable ou métastatique, ou évolue vers ces stades. L'espérance de vie est alors faible. Avant l'avènement des thérapies ciblées et des immunothérapies, la survie médiane était d'environ 6 mois et les taux de survie à 1 an et à 5 ans, d'environ 25 % et 10 %, respectivement (Korn 2008, McDermott 2014). Les options thérapeutiques de première intention, à visée palliative, varient principalement selon le statut mutationnel du gène BRAF. Environ 50 % des mélanomes présentent une mutation somatique dans ce gène. Lorsque le mélanome ne présente pas de mutation du gène BRAF, les principales options de traitement sont le pembrolizumab et le nivolumab, deux immunothérapies ciblant le PD-1. L'ipilimumab est également une option. En présence d'une mutation BRAF V600, les choix possibles sont de cibler la voie BRAF/MEK ou d'utiliser une immunothérapie. Ainsi, les associations dabrafénib/tramétinib et vémurafénib/cobimétinib, de même que le pembrolizumab, sont les traitements standards de première intention. Le dabrafénib ou le vémurafénib en monothérapie et l'ipilimumab sont des options de traitements disponibles, mais très peu utilisées.

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

Évaluation antérieure

Dans la précédente évaluation, la valeur thérapeutique du nivolumab, en association avec l'ipilimumab, a été reconnue pour le traitement du mélanome localement avancé ou métastatique seulement chez les patients dont le pourcentage de cellules tumorales exprimant PD-L1 est inférieur à 5 %. Cette recommandation était basée sur l'évaluation de l'étude CheckMate 067, un essai multicentrique de phase III, à répartition aléatoire et à double insu, qui avait pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du nivolumab, en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab, à celles de l'ipilimumab seul (Larkin 2015 et 2017, EMA 2016). Le plan statistique de cet essai a été construit pour comparer le traitement par l'association à celui par l'ipilimumab seul. L'INESSS a reconnu la supériorité de l'association nivolumab/ipilimumab par rapport à l'ipilimumab, en qui concerne la survie sans progression et la survie globale. Toutefois, cette comparaison n'était plus pertinente, car l'ipilimumab n'était plus utilisé en première intention. L'INESSS a aussi reconnu un gain de survie sans progression en faveur de l'association nivolumab/ipilimumab par rapport au nivolumab, que les membres du comité ont jugé cliniquement significatif. Toutefois, en raison de la nature exploratoire de cette comparaison, l'ampleur de l'effet est incertaine. Notons qu'aucun gain sur la survie globale n'a été reconnu comparativement au nivolumab.

Par ailleurs, l'INESSS était préoccupé par l'importante toxicité de l'association; une extrême prudence s'imposait. Cela a fait qu'il a jugé que le remboursement de ce traitement devait être réservé aux patients dont les bénéfices anticipés excèderaient ceux du nivolumab, un traitement efficace et peu délétère. C'est pour cette raison que les analyses de sous-groupes ont été considérées. Bien qu'exploratoires, les résultats de l'analyse de sous-groupes selon l'expression tumorale de PD-L1 montraient que l'association nivolumab/ipilimumab entraîne un bénéfice significatif sur la survie sans progression, par rapport au nivolumab, seulement chez les patients dont l'expression tumorale de PD-L1 est inférieure à 5 %. Il n'y avait pas d'avantage chez ceux dont l'expression tumorale de PD-L1 est de 5 % ou plus.

Évaluation actuelle

Parmi les publications analysées, la mise à jour de l'étude CheckMate 067 (Hodi 2018) est retenue pour la réévaluation de la valeur thérapeutique. Une présentation orale réalisée dans le cadre du congrès annuel de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) de 2019, ainsi que deux études de phase II (Tawbi 2018, Long 2018) ont aussi été retenues.

<u>Mise à jour de l'étude CheckMate 067</u>

La mise à jour de l'étude CheckMate 067 rapporte les résultats d'efficacité et d'innocuité du nivolumab en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab, à celles de l'ipilimumab après un suivi minimum de 48 mois. Les principaux résultats obtenus lors de l'analyse finale (suivi médian d'environ 12,5 mois pour le taux de réponse et la survie sans progression et minimal de 28 mois pour la survie globale) et de la mise à jour pour la comparaison entre l'association nivolumab/ipilimumab et nivolumab seul sur la population en intention de traiter, ainsi que selon le statut PD-L1, sont présentés dans les tableaux suivants.

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).

Principaux résultats obtenus sur la population totale de l'étude Checkmate 067 (Larkin 2015 et 2017, Hodi 2018, EMA 2016)

Paramètre d'efficacité	Nivolumab/Ipilimumab (n = 314)	Nivolumab (n = 316)	RRI (IC95%)
ANALYSE FINALE (Larkin 2015 et 2017, EMA 2016)			
Réponse tumorale objective[a,b] Réponse complète Réponse partielle Maladie stable	57,6 % 11,5 % 46,2 % 13,1 %	43,7 % 8,9 % 34,8 % 10,8 %	nd
Survie médiane sans progression[b]	11,5 mois	6,9 mois	0,74 (0,60 à 0,92)
Survie médiane globale[c]	Non atteinte	Non atteinte	0,88 (0,69 à 1,12)
MISE À JOUR – suivi à 48 mois (Hodi 2018)			
Réponse tumorale objective Réponse complète Réponse partielle Maladie stable	58 % 21 % 37 % 12 %	45 % 18 % 27 % 10 %	nd
Survie médiane sans progression	11,5 mois	6,9 mois	0,79 (0,65 à 0,97)
Survie médiane globale Survie estimée à 48 mois[d]	Non atteinte 53 %	36,9 mois 46 %	0,84 (0,67 à 1,05)

IC95% : Intervalle de confiance à 95 %; nd : Non disponible; RRI : Rapport des risques instantanés.

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

b Après un suivi d'environ 12,5 mois.

c Après un suivi minimal de 28 mois.

d Résultat exprimé en pourcentage de patients.

Principaux résultats obtenus sur la population ayant un cancer exprimant le PD-L1 inférieur à 5 % (Larkin 2015 et 2017, Hodi 2018, EMA 2016)

Paramètre d'efficacité	Nivolumab/Ipilimumab (n = 210)	Nivolumab (n = 208)	RRI (IC95%)
ANALYSE FINALE (Larkin 2015 et 2017, EMA 2016)			
Survie médiane sans progression[a]	11,2 mois	5,3 mois	0,70 (0,54 à 0,91)
Survie médiane globale[b]	Non atteinte	Non atteinte	0,84 (0,63 à 1,12)
MISE À JOUR – suivi à 48 mois (Hodi 2018)			
Survie médiane sans progression	11,1 mois	5,4 mois	0,78 (0,61 à 1,00)
Survie médiane globale Survie estimée à 48 mois[c]	Non atteinte 52 %	35,9 mois 45 %	0,83 (0,64 à 1,09)

IC95% : Intervalle de confiance à 95 %; RRI : Rapport des risques instantanés.

a Après un suivi d'environ 12,5 mois.

b Après un suivi minimal de 28 mois.

c Résultat exprimé en pourcentage de patients.

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).

Principaux résultats obtenus sur la population ayant un cancer exprimant le PD-L1 à 5 % ou plus (Larkin 2015 et 2017, Hodi 2018, EMA 2016)

Paramètre d'efficacité	Nivolumab/Ipilimumab (n = 68)	Nivolumab (n = 80)	RRI (IC95%)
ANALYSE FINALE (Larkin 2015 et 2017, EMA 2016)			
Survie médiane sans progression[a]	14,0 mois	14,0 mois	0,96 (0,58 à 1,58)
Survie médiane globale[b]	Non atteinte	Non atteinte	1,05 (0,61 à 1,83)
MISE À JOUR – suivi à 48 mois (Hodi 2018)			
Survie médiane sans progression	22,1 mois	22,3 mois	0,86 (0,55 à 1,34)
Survie médiane globale Survie estimée à 48 mois[c]	Non atteinte 61 %	Non atteinte 54 %	0,86 (0,53 à 1,41)

IC95% : Intervalle de confiance à 95 %; RRI : Rapport des risques instantanés.

a Après un suivi d'environ 12,5 mois.

b Après un suivi minimal de 28 mois.

c Résultat exprimé en pourcentage de patients.

Les éléments relevés lors de l'évaluation précédente au regard des validités interne et externe de l'étude Check Mate 067 demeurent les mêmes.

Efficacité

Population totale

Les données concernant la survie sans progression, la survie globale et le taux de réponse observés à 48 mois sont comparables à celles obtenues lors de l'analyse finale. La seule différence concerne le taux de réponse complète. En effet, il y a une augmentation de même ampleur du taux de réponse complète entre les deux analyses, et ce, dans les deux groupes. Cela semble provenir majoritairement des patients dont le cancer avait répondu partiellement et qui ont par la suite obtenu une réponse complète.

Trois analyses *post-hoc* ont été réalisées à partir des données obtenues à la suite d'un suivi minimal de 48 mois. Les résultats suggèrent que :

- Les patients qui ont reçu l'association restent plus longtemps sans traitement subséquent qu'avec le nivolumab (médiane de 15,4 mois contre 1,7 mois). Une proportion plus grande de patients en vie au moment de la mise à jour n'avait pas reçu de traitement subséquent dans le groupe nivolumab/ipilimumab par rapport au groupe nivolumab (71 % contre 50 %).
- La survie sans progression et la survie globale semblent similaires entre les patients qui, en raison d'effets indésirables, n'ont pas poursuivi le traitement par l'association nivolumab/ipilimumab, et ceux qui l'ont poursuivi.
- Selon des courbes de *receiver operating characteristic* (ROC), le PD-L1 est un biomarqueur prédictif insuffisant de la survie globale.

Population ayant un cancer exprimant le PD-L1 inférieur à 5 %

Les résultats montrent que la survie médiane sans progression obtenue après un suivi de 48 mois est similaire à celle observée lors de l'analyse finale, et ce, dans les deux groupes. Il y a un gain d'environ six mois en faveur de l'association nivolumab/ipilimumab, par rapport au nivolumab. La médiane n'est toujours pas atteinte dans le groupe nivolumab/ipilimumab; elle est de 35,9 mois dans le groupe nivolumab. L'analyse n'est pas parvenue à démontrer de différence de survie globale entre les groupes,

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).

car la borne supérieure de l'intervalle de confiance dépasse le 1. Une incertitude importante est présente, car l'intervalle de confiance est large et l'analyse est exploratoire.

Population ayant un cancer exprimant le PD-L1 à 5 % ou plus
Les résultats montrent que la survie médiane sans progression obtenue lors de la mise à jour est plus importante que celle observée lors de l'analyse finale. Une augmentation d'environ huit mois est observée entre les deux analyses, et ce, dans les deux groupes. Toutefois, aucune différence entre les groupes nivolumab/ipilimumab et nivolumab n'est observée. Les médianes ne sont toujours pas atteintes. Bien que le rapport des risques instantanés (RRI) ait diminué entre ces analyses, passant de 1,05 à 0,86, l'intervalle de confiance demeure très large, avec une borne supérieure allant au-delà du 1.

Il est à noter qu'en analysant les résultats des sous-groupes selon l'expression du PD-L1, seuls les patients dont le PD-L1 est de moins de 1 % et qui sont traités par l'association semblent avoir un gain sur la survie globale (RRI 0,70 [0,50 à 0,98]). Toutefois, la stratification avait été effectuée selon un seuil d'expression du PD-L1 de 5 %. Il est donc difficile de retenir ces résultats pour cibler une population qui pourrait bénéficier de l'association.

Effets indésirables
Les effets indésirables rapportés dans la mise à jour sont similaires à ceux observés dans l'analyse finale. Les principaux effets indésirables de tous grades les plus fréquemment rapportés avec l'association nivolumab/ipilimumab, comparativement au nivolumab, sont la diarrhée (45 % contre 22 %), le prurit (36 % contre 22 %), les nausées (28 % contre 13 %), la pyrexie (19 % contre 7 %), l'élévation des enzymes hépatiques ALT (20 % contre 4 %) et AST (17 % contre 5 %). Des effets indésirables de grade 3 ou plus liés au traitement sont rapportés chez 59 % des patients recevant l'association, comparativement à 22 % de ceux recevant le nivolumab. Les plus fréquents avec l'association sont la diarrhée et les colites. Il est à noter que le taux d'abandon a légèrement augmenté dans le temps, de 38,3 à 40 % dans le groupe nivolumab/ipilimumab et de 8,6 à 13 % dans le groupe nivolumab. L'effet indésirable qui a mené à un plus grand nombre d'abandons du traitement par l'association est la colite.

<u>Expression du PD-L1 comme biomarqueur en mélanome</u>
Au Canada, la trousse de détection du PD-L1 est approuvée par Santé Canada et validée pour le mélanome. Elle a été conçue pour détecter aussi peu que 1 % de marquage PD-L1 au sein des tissus tumoraux. Ce même test a été utilisé dans l'étude CheckMate 067. La fiabilité de ce test pour détecter le niveau d'expression du PD-L1 est donc adéquate.

Par ailleurs, il est toujours mentionné dans la monographie de produit d'Opdivo[MC] que, comparativement au nivolumab en monothérapie, le nivolumab en association avec l'ipilimumab a produit une amélioration de la survie sans progression uniquement chez les patients présentant une faible expression tumorale de PD-L1 (taux d'expression de PD-L1 prédéfini inférieur à 5 %).

Lors du dernier congrès annuel de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), la pertinence du statut PD-L1 comme biomarqueur en mélanome a été abordée dans le cadre d'une présentation orale (Fecher 2019). Il a été mentionné que le PD-L1 est un biomarqueur très hétérogène, variant notamment selon les sites de prélèvement et même dans le temps pour un même patient. Il a été suggéré que le PD-L1 seul est un biomarqueur imparfait pour prédire la réponse d'une immunothérapie en mélanome,

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).

car un PD-L1 négatif ne prédirait pas nécessairement l'absence de bénéfice clinique par l'immunothérapie, comme un PD-L1 positif ne confirmerait pas un bénéfice. L'auteure propose que la sélection des patients pouvant bénéficier de l'immunothérapie en mélanome se fasse en fonction d'un ensemble de facteurs en lien avec le mélanome, le patient et l'agent thérapeutique utilisé.

Le *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN 2019) mentionne que l'utilisation du PD-L1 comme biomarqueur pour l'administration de l'association nivolumab/ipilimumab est au stade de la recherche. Plusieurs publications font d'ailleurs état de ce constat (Buder-Bakhaya 2018, Kitano 2018, Kluger 2017).

Association nivolumab/ipilimumab chez des patients avec métastases cérébrales

L'étude CheckMate 204 est un essai de phase II ouverte non comparative qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'association nivolumab/ipilimumab pour le traitement du mélanome avec métastases cérébrales non traitées et asymptomatiques (Tawbi 2018). Les résultats suggèrent que ces patients semblent bien répondre à l'association nivolumab/ipilimumab, avec un taux de réponses objectives intracrâniennes de 55 %. Cela s'apparente au taux de réponses extracrâniennes de 50 %. Bien que les résultats soient intéressants, ils sont basés sur une étude de faible niveau de preuve.

Une autre étude comparant l'association nivolumab/ipilimumab au nivolumab chez des patients qui sont atteints d'un mélanome métastatique avec métastases cérébrales asymptomatiques, traitées ou non, semble corroborer ces résultats (Long 2018), soit un taux de réponses intracrâniennes de 46 % avec l'association contre 20 % avec le nivolumab seul, et un taux de réponses extracrâniennes de 63 % avec l'association contre 29 % avec le nivolumab seul.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de clinicien. Les éléments mentionnés ci-après proviennent des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Depuis l'arrivée de l'association nivolumab/ipilimumab il y a environ quatre ans, certains oncologues ont pu offrir ce traitement à certains patients sélectionnés avant son inscription sur la *Liste des médicaments – Établissement* en mai dernier. Ceux-ci ont acquis de l'expérience avec ces molécules et la gestion des effets indésirables s'est améliorée. Selon les cliniciens consultés, en pratique, l'association nivolumab/ipilimumab est majoritairement administrée pour deux ou trois doses, puis les deux médicaments sont cessés, en raison de toxicité. Par la suite, certains cliniciens recommencent parfois le nivolumab, selon le type de réponse et de toxicité. Bien que l'administration des quatre doses d'ipilimumab, lorsqu'il est en association avec le nivolumab, se fait très peu en pratique, les cliniciens obtiennent des résultats semblables à ceux observés dans l'étude CheckMate 067. En effet, certains patients qui, initialement, ont répondu partiellement à l'association obtiennent parfois des réponses complètes par la suite. De plus, même avec l'arrêt précoce de l'association, les patients demeurent sans traitement subséquent pendant une très longue période. Pour ces cliniciens, les résultats obtenus lors de la mise à jour de l'étude CheckMate 067 sont rassurants et concordent avec ce qui a été observé à l'analyse finale. Ils sont d'avis qu'il y a un bénéfice à donner l'association nivolumab/ipilimumab, au prix d'une toxicité importante. Selon eux, le biomarqueur PD-L1 n'est pas la meilleure façon de sélectionner les patients qui seraient à même de bénéficier le plus de l'ajout de l'ipilimumab au nivolumab. En effet, ceux-ci mentionnent que le résultat du test de dépistage du PD-L1 peut varier notamment selon le site

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 prélèvement, celui-ci pouvant être fait autant à partir d'une biopsie des ganglions, de la tumeur primaire ou même des métastases. En pratique, les cliniciens ciblent plutôt les patients qui recevront l'association, en se basant sur les recommandations du NCCN. Ces lignes directrices suggèrent notamment que les patients qui ont la volonté de prendre un risque élevé d'avoir des toxicités associées au traitement, qui ne présentent pas de comorbidités ou de maladies auto-immunes susceptibles d'augmenter le risque d'effets indésirables relatifs au traitement et qui ont un niveau d'expression de PD-L1 négatif ou faible, pourraient bénéficier de l'association nivolumab/ipilimumab.

Des cliniciens mentionnent qu'en pratique, il y a individualisation de la thérapie des patients avec métastases cérébrales, ce qui fait que, dans certains cas, celles-ci ne peuvent être traitées avant l'introduction de l'immunothérapie.

Perspective du patient
Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patient ou d'une association.

Besoin de santé
Au Québec, différentes options thérapeutiques sont disponibles en première intention pour le traitement des patients atteints d'un mélanome avancé non résécable ou métastatique selon le statut mutationnel BRAF de la tumeur. Le choix de l'un ou l'autre de ces traitements dépend de plusieurs facteurs, notamment de l'agressivité de la maladie et de l'état de santé global du patient. L'association nivolumab/ipilimumab constituerait une option thérapeutique supplémentaire pour ces patients dont le besoin de santé est important. Toutefois, la toxicité très élevée de ce traitement fait qu'il devrait être réservé à ceux qui pourraient le plus en bénéficier.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du nivolumab, en association avec l'ipilimumab, est démontrée pour le traitement du mélanome localement avancé non résécable ou métastatique, et ce, peu importe le statut PD-L1.

Motifs de la position unanime

- Les résultats de la mise à jour des données de l'étude CheckMate 067 concordent avec ceux de l'analyse finale évaluée en 2017.
- Les nouvelles données suggèrent toutefois que l'association retarde considérablement l'administration d'un traitement subséquent, et ce, pour l'ensemble de la population à l'étude.
- Les résultats semblent aussi montrer que l'efficacité est similaire chez les patients qui, en raison d'effets indésirables, n'ont pas poursuivi le traitement par l'association nivolumab/ipilimumab, et ceux qui l'ont poursuivi.
- Bien que la toxicité de l'association nivolumab/ipilimumab soit très importante, les cliniciens qui ont eu accès à l'association ont acquis une expertise qui leur permet de mieux gérer les effets indésirables, tout en maintenant l'efficacité.
- La majorité des membres considèrent que le statut PD-L1 est un biomarqueur imparfait en mélanome pour cibler les patients qui pourraient bénéficier de l'association nivolumab/ipilimumab. Ainsi, en raison de la toxicité importante de ce traitement, la

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

sélection des patients devrait plutôt se faire selon le jugement des cliniciens.

- Les patients ayant des métastases cérébrales asymptomatiques semblent bien répondre à l'association nivolumab/ipilimumab. En pratique, il y a individualisation de la thérapie des patients avec métastases cérébrales, ce qui fait que, dans certains cas, celles-ci ne sont pas traitées avant l'introduction de l'immunothérapie.
- L'association nivolumab/ipilimumab constitue une option thérapeutique supplémentaire pour le traitement de première intention du mélanome métastatique ou non résécable, et ce, peu importe le statut PD-L1.

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, pour les 4 premiers cycles de 21 jours, le coût du traitement au nivolumab et à l'ipilimumab est de 121 478 $. Pour les cycles subséquents de 14 jours, le coût du traitement au nivolumab, poursuivi en monothérapie, est de 4 107 $. Pour les 84 premiers jours (4 cycles de 21 jours), le coût du traitement par l'association nivolumab/ipilimumab est supérieur à celui du nivolumab (24 640 $) et du pembrolizumab (24 640 $). Le coût pour les cycles subséquents, standardisés à 14 jours aux fins de comparaisons, est comparable entre ces traitements. Les pertes en médicament sont considérées dans le calcul des coûts pour l'ipilimumab en tenant compte de sa durée de stabilité.

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 incrémental de l'association nivolumab/ipilimumab comparativement à l'ipilimumab et au pembrolizumab, pour le traitement de première intention du mélanome avancé non résécable ou métastatique. Bien qu'il s'agisse de la même analyse que celle soumise lors de l'évaluation antérieure de l'association (INESSS 2017), le fabricant mentionne que les résultats observés après 48 mois de suivi de l'étude CheckMate 067 (Hodi) corroborent ses extrapolations effectuées à partir des données à 28 mois de suivi et supportent les précédents résultats pharmacoéconomiques générés.

Cette analyse n'avait pas été retenue par l'INESSS, particulièrement en raison des comparaisons effectuées, toutes deux jugées peu informatives ou inadéquates. La position de l'INESSS par rapport à ces comparaisons demeure inchangée. Par conséquent, il retient la même analyse pharmacoéconomique ayant servi à évaluer l'efficience de l'association lors de son évaluation précédente (INESSS 2017), celle-ci comparant l'association nivolumab/ipilimumab au nivolumab. Cette analyse :

- se base sur un modèle de survie cloisonnée à trois états de santé, soit la survie sans progression de la maladie, la survie après la progression de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 20 ans;
- s'appuie principalement sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude CheckMate 067;
- intègre des valeurs d'utilité issues de la publication de Hogg (2010);
- est réalisée selon une perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts d'acquisition des médicaments et de leur administration, du suivi médical, des traitements subséquents, de la prise en charge de la maladie et des effets indésirables, des soins de fin de vie, ainsi que les coûts indirects en pertes de productivité.

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 de l'évaluation antérieure, compte tenu du fait que le fabricant n'avait pas été en mesure de fournir les données cliniques spécifiques au sous-groupe pour lequel la valeur thérapeutique avait été reconnue, soit les personnes atteintes d'un mélanome dont le pourcentage de cellules tumorales exprimant le PD-L1 est inférieur à 5 %, les constats pharmacoéconomiques émis par l'INESSS s'appliquaient à la population totale. Le résultat du scénario de base de l'INESSS, ne faisant état d'aucune différence sur la survie globale entre les traitements et retenant un horizon temporel de 10 ans, était que l'association nivolumab/ipilimumab était dominée, c'est-à-dire que les coûts associés au traitement de l'association sont plus élevés pour un nombre d'années de vie gagnée pondérées par la qualité (QALY gagné) plus faible qu'avec le nivolumab.

Lors de la présente évaluation, l'INESSS a apporté quelques modifications à son scénario de base de l'évaluation de 2017. Ces modifications portent notamment sur les éléments suivants :

- Traitements subséquents : Les proportions d'usage des traitements subséquents ont été modifiées pour refléter les données les plus récentes de l'étude CheckMate 067 (Hodi). Cette modification touche entre autres les inhibiteurs BRAF et MEK, l'ipilimumab, le nivolumab ainsi que le pembrolizumab. Notons que ces deux derniers traitements ne sont présentement pas remboursés à la progression de la maladie pour ces patients.
- Taux d'actualisation : Par convention, il a été modifié pour refléter celui utilisé actuellement par l'INESSS, soit 1,5 % pour les coûts ainsi que pour les bénéfices.
- Pertes en médicament : En raison de l'usage répandu du nivolumab pour d'autres indications, l'INESSS suppose qu'il n'y aurait pas de pertes avec ce produit.

Une limite à l'analyse a de plus été relevée. Avec l'utilisation des modèles paramétriques pour extrapoler l'effet du traitement au-delà du suivi rapporté dans l'étude CheckMate 067, l'analyse pharmacoéconomique fait état d'une différence de 9 mois de survie sans progression en faveur de l'association nivolumab/ipilimumab comparativement au nivolumab. Ce gain est approximativement deux fois plus élevé en médiane que celui observé dans l'étude clinique (Hodi). Cette limite pourrait favoriser le traitement à l'étude.

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 nivolumab pour le traitement de première intention du mélanome métastatique avancé non résécable ou métastatique

Perspective sociétale	**ΔAVG**	**ΔQALY**	**ΔCoût** ($)	**RCUI** ($/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DU FABRICANT (2017)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
INESSS				
SCÉNARIO DE BASE (INESSS 2017)	0,00	-0,01	25 222	Dominé[a]
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES				
1. Traitements subséquents	0,00	-0,01	12 552	Dominé[a]
2. Taux d'actualisation	0,00	~0,00[b]	19 437	Option plus coûteuse avec marginalement moins de bénéfices
3. Pertes en médicament	0,00	-0,01	26 531	Dominé[a]
SCÉNARIO DE BASE (INESSS 2019)				
1+2+3	0,00	~0,00[b]	8 036	Option plus coûteuse avec marginalement moins de bénéfices[c]
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	La probabilité est de : 23 % que le ratio soit ≤ 50 000 $/QALY gagné et de 35 % qu'il soit ≤ 100 000 $/QALY gagné.			

ΔAVG : Différence d'années de vie gagnées; ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : 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 Se définit comme étant une option plus coûteuse et générant moins de QALY que son comparateur.

b Les bénéfices de santé (ΔQALY) sont marginalement inférieurs.

c La perspective de l'analyse a un impact marginal sur le résultat : les mêmes constats sont observés lorsque la perspective MSSS est retenue (ΔCoût : 8 257 $).

À la suite des modifications effectuées, l'INESSS conclut que l'association nivolumab/ipilimumab est une option plus coûteuse que le nivolumab, pour des bénéfices de santé relativement semblables. La probabilité que le ratio coût-utilité incrémental soit inférieur ou égal à 50 000 $/QALY gagné et 100 000 $/QALY gagné est de 23 % et 35 %, respectivement.

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)

Test compagnon

En modifiant l'indication reconnue à l'association nivolumab/ipilimumab, la réalisation des analyses visant à déterminer l'expression de PD-L1 dans les échantillons tumoraux ne sera plus nécessaire. À titre informatif, des coûts de 70 000 $ à 90 000 $ avaient été estimés pour la réalisation de 800 analyses sur 3 ans.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant a soumis la même analyse d'impact budgétaire que celle évaluée antérieurement (INESSS 2017). Elle repose sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques et des hypothèses découlant de l'avis d'experts. Lors de la précédente évaluation, l'INESSS avait réalisé sa propre analyse d'impact budgétaire visant le remboursement de l'association pour la sous-population dont le

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).

pourcentage de cellules tumorales exprimant PD-L1 est inférieur à 5 %. Une nouvelle analyse a donc été effectuée afin de tenir compte de la nouvelle population visée par la modification de l'indication reconnue, soit les patients avec une tumeur exprimant PD-L1 ≥ 5 % ou indéterminé. 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		
Nombre de patients recevant un traitement de première intention (3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	283, 292 et 301
Proportion de patients qui sont traités avec de l'immunothérapie en première intention	s. o.	80 %
Proportion de patients avec une tumeur exprimant PD-L1 ≥ 5 % ou avec un PD-L1 indéterminé	s. o.	35 %
Nombre de patients admissibles au traitement (3 ans)[a]	[redacted], [redacted] et [redacted]	79, 82 et 84
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de l'association nivolumab/ipilimumab (3 ans)	[redacted] %, [redacted] % et [redacted] %	30 %, 35 % et 40 %
Provenance des parts de marché	Nivolumab, pembrolizumab et dabrafénib/trametinib	Nivolumab et pembrolizumab
COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût moyen de traitement par patient (3 ans)		
Nivolumab/ipilimumab	[redacted] $	174 741 $
Nivolumab	[redacted] $	126 305 $
Pembrolizumab	[redacted] $	126 305 $
Dabrafénib/trametinib	[redacted] $	s. o

s. o. : Sans objet.

a Le nombre de patients admissibles correspond au nombre de patients de la population totale pour le fabricant et au nombre de patients visés par la modification de l'indication reconnue pour l'INESSS.

Selon le fabricant, un impact budgétaire net sur trois ans de [redacted] $ est estimé sur le budget des établissements de santé, celui-ci permettant le traitement de [redacted] patients pour la population totale.

Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Il a toutefois apporté certaines modifications, notamment :

- Nombre de patients recevant un traitement de première intention : Par cohérence, l'INESSS a utilisé le nombre de patients anticipés lors de l'évaluation antérieure. Ceux-ci ont été actualisés en fonction des données les plus récentes sur l'augmentation de la population ainsi que de la progression de l'incidence du mélanome dans la population.
- Parts de marché : Celles du fabricant sont jugées sous-estimées. En se basant sur l'avis d'experts consultés par l'INESSS et de leur expérience clinique avec le traitement d'association, celles-ci ont été ajustées à la hausse. Cette modification augmente l'impact budgétaire.
- Provenance des parts de marché : L'INESSS suppose que seuls le nivolumab et le pembrolizumab seraient remplacés par l'association nivolumab/ipilimumab. Cette modification réduit l'impact budgétaire.

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).

- Coûts des traitements : Les coûts retenus par l'INESSS sont basés sur la durée des traitements au cours des trois premières années, à partir des données de l'analyse pharmacoéconomique. Cette modification réduit l'impact budgétaire.

Impacts budgétaires de la modification de l'indication reconnue d'Opdivo[MC] en association avec Yervoy[MC] dans la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de première intention du mélanome métastatique avancé non résécable ou métastatique (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	3 172 921 $	4 470 307 $	5 648 399 $	13 291 627 $
Nombre de personnes	24	36	47	87[a]
IMPACT NET				
Établissements	1 520 517 $	1 628 587 $	1 746 079 $	4 895 183 $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles[b]			3 671 387 $
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés[c]			6 118 978 $

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 sont réalisées en tenant compte de parts de marché plus faibles de l'association nivolumab/ipilimumab (23 %, 26 % et 30 %).

c Les estimations sont réalisées en tenant compte de parts de marché plus élevées de l'association nivolumab/ipilimumab (38 %, 44 % et 50 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 4,9 M$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé suivant la modification de l'indication reconnue de l'association nivolumab/ipilimumab. Cette estimation se base sur l'hypothèse selon laquelle 87 patients de plus seraient traités au cours des 3 premières années suivant cette modification.

À titre informatif, pour la population totale concernée par l'indication reconnue par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 14 M$ sont estimés sur le budget des établissements de santé; cette estimation se base sur l'hypothèse selon laquelle 246 patients au total seraient traités au cours des 3 premières années suivant cette modification.

Délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis de modifier l'indication reconnue du nivolumab, en association avec l'ipilimumab, pour le traitement du mélanome localement avancé non résécable ou métastatique, si une condition est remplie.

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

Motifs de la position unanime

- Les résultats de la mise à jour des données de l'étude CheckMate 067 concordent avec ceux de l'analyse finale évaluée en 2017.
- Les nouvelles données suggèrent toutefois que l'association retarde considérablement l'administration d'un traitement subséquent, et ce, pour l'ensemble de la population 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).

l'étude.

- Les résultats semblent aussi montrer que l'efficacité est similaire chez les patients qui, en raison d'effets indésirables, n'ont pas poursuivi le traitement par l'association nivolumab/ipilimumab, et ceux qui l'ont poursuivi.
- Bien que la toxicité de l'association nivolumab/ipilimumab soit très importante, les cliniciens qui ont eu accès à l'association ont acquis une expertise qui leur permet de mieux gérer les effets indésirables, tout en maintenant l'efficacité.
- La majorité des membres considèrent que le statut PD-L1 est un biomarqueur imparfait en mélanome pour cibler les patients qui pourraient bénéficier de l'association nivolumab/ipilimumab. Ainsi, en raison de la toxicité importante de ce traitement, la sélection des patients devrait plutôt se faire selon le jugement des cliniciens.
- Les patients ayant des métastases cérébrales asymptomatiques semblent bien répondre à l'association nivolumab/ipilimumab. En pratique, il y a individualisation de la thérapie des patients avec métastases cérébrales, ce qui fait que, dans certains cas, celles-ci ne sont pas traitées avant l'introduction de l'immunothérapie.
- L'association nivolumab/ipilimumab constitue une option thérapeutique supplémentaire pour le traitement de première intention du mélanome métastatique ou non résécable, et ce, peu importe le statut PD-L1.
- Cette association est une option plus coûteuse que le nivolumab seul, et ce, pour des bénéfices de santé relativement semblables, ce qui en fait une option jugée non efficiente. Par ailleurs, le nivolumab seul n'avait pas été jugé efficient lors de son évaluation pour cette indication.
- Des coûts supplémentaires de 4,9 M$ sur le budget des établissements de santé sont attendus au cours des trois années suivant la modification de l'indication reconnue.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du nivolumab, en association avec l'ipilimumab, pour le traitement du mélanome localement avancé non résécable ou métastatique, et ce, peu importe le statut PD-L1, constitue une décision responsable, juste et équitable, si le fabricant participe à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- L'association nivolumab/ipilimumab, le nivolumab et le pembrolizumab ont fait l'objet d'ententes d'inscription pour le traitement du mélanome métastatique. L'impact de ces ententes confidentielles est difficilement estimable sur le résultat pharmacoéconomique.
- À partir de l'analyse, chaque baisse de 1 % du prix du nivolumab suivant la modification de l'indication reconnue réduit de 49 841 $ l'impact budgétaire net sur trois ans.
- À partir de l'analyse, chaque baisse de 1 % du prix de l'ipilimumab suivant la modification de l'indication reconnue réduit de 81 686 $ l'impact budgétaire net sur trois ans.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bristol-Myers Squibb Canada**. Monographie de produit de Opdivo[MC]. Montréal; Mars 2019.
- **Buder-Bakhaya K et Hassel JC**. Biomarkers for clinical benefit of immune checkpoint inhibitor treatment - A review from the melanoma perspective and beyond. Front Immunol 2018;9(1474).

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).

- **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.
- **European Medicines Agency.** CHMP Variation assessment report for nivolumab (Opdivo). EMEA/H/C/003985/II/0003. 1 avril 2016. Disponible à: http://www.ema.europa.eu.
- **Fecher L.** PD-L1 testing: is it needed to decide an immunotherapy treatment plan in melanoma? Présentation faite à l'ASCO 2019.
- **Hodi F, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et coll**. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2018;19:1480-92.
- **Hodi F, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et coll**. Overall survival at 4 years of follow-up in a phase 3 trial of nivolumab plus ipilimumab combination therapy in advanced melanoma (CheckMate 067). Présentation faite à l'ESMO 2018, Munich (Abstract LBA44)
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS 2017)**. Opdivo[MC] et Yervoy[MC] – Mélanome avancé ou métastatique. Québec. Qc : INESSS; 2017. Disponible à https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2017/Opdivo_melanome_2017_10.pdf
- **Kitano S, Nakayama T et Yamashita M.** Biomarkers for immune checkpoint inhibitors in melanoma. Front Oncol 2018;8(270).
- **Kluger HM, Zito CR, Turcu G et coll.** PD-L1 studies across tumor types, its differential expression and perspective value in patients treated with immune checkpoint inhibitors. Clin Cancer Res 2017;23(15):4270-79.
- **Korn EL, Liu PY, Lee SJ, et coll.** Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. J Clin Oncol 2008;26(4):527-34.
- **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.
- **Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et coll.** Overall survival results from a phase III trial of nivolumal combined with ipilimumab treatment-naïve patients with advanced melanoma (CheckMate 067). [Abstract CT075]. Présentation orale au congrès annuel de l'American Association for Cancer Research (AACR); 1-5 Avril, 2017, Washington, DC, États-Unis.
- **Long GV, Atkinson V, Lo S, et coll.** Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicenter randomized phase 2 study. Lancet 2018;379(14):722-30.
- **McDermott D, Lebbé C, Hodi FS, et coll.** Durable benefit and the potential for long-term survival with immunotherapy in advanced melanoma. Cancer Treat Rev 2014;40(9):1056-64.
- **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** NCCN clinical practice guidelines in oncology - Cutaneaous melanoma. In., vol. Version 2.2019; 2019: 199.
- **Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, et coll.** Combined nivolumab and ipilimumab in melanoma metastatic to the brain. NEJM 2018;379(8):722-30.

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).

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Précisions/listes/conditions
B.M.S.	Opdivo	nivolumab	Sol. Perf. I.V.	10 mg/ml (4 ml)	Modification d'une indication – Avec conditions	*Liste des médicaments – Établissements* Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
B.M.S.	Opdivo	nivolumab	Sol. Perf. I.V.	10 mg/ml (10 ml)	Modification d'une indication – Avec conditions	*Liste des médicaments – Établissements* Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique

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