

COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)

Recommandation finale au sujet du nivolumab (Opdivo) combiné à l'ipilimumab (Yervoy) dans le traitement de l'adénocarcinome rénal avancé

Médicament	Nivolumab (Opdivo) combiné à ipilimumab (Yervoy)
Critère de remboursement demandé	L'adénocarcinome rénal avancé ou métastatique associé à un risque intermédiaire ou élevé, non traité encore
Demandeur	Bristol-Myers Squibb
Fabricant	Bristol-Myers Squibb
Date de l'avis de conformité	Le 6 juillet 2018
Date de présentation de la demande	Le 26 avril 2018
Parution de la recommandation initiale	Le 30 août 2018
Parution de la recommandation finale	Le 1 ^{er} novembre 2018

Les ministères de la Santé provinciaux et territoriaux (à l'exception de celui du Québec) ont présidé à la création du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS, chargé d'évaluer les médicaments anticancéreux et de formuler des recommandations afin d'éclairer la prise de décisions sur le remboursement de ces médicaments. Le PPEA uniformise et clarifie l'évaluation des anticancéreux en examinant les preuves cliniques, la rentabilité et le point de vue des patients.

Recommandation finale du CEEP

Après avoir pris connaissance des commentaires des parties prenantes admissibles, les membres du CEEP jugent que la recommandation initiale respecte les critères de conversion rapide en recommandation finale et que son réexamen n'est pas nécessaire.

Cout du médicament	
Cout approximatif du médicament par patient, par mois (28 jours)	<p>Le nivolumab coûte 1 956 \$ la fiole de 100 mg et 782,22 \$ la fiole de 40 mg.</p> <ul style="list-style-type: none"> À la dose recommandée de 3 mg/kg toutes les trois semaines pour les quatre premières doses étalées sur 12 semaines, le coût du nivolumab s'élève à 195,56 \$ par jour ou à 5 475,57 \$ par cure de 28 jours. À la dose recommandée de 3 mg/kg toutes les deux semaines, le nivolumab en monothérapie coûte 293,33 \$ par jour ou 8 213,35 \$ par cure de 28 jours. <p>L'ipilimumab coûte 23 200 \$ la fiole de 200 mg et 5 800 \$ la fiole de 50 mg.</p> <ul style="list-style-type: none"> À la dose recommandée de 1 mg/kg toutes les trois semaines à quatre reprises, l'ipilimumab coûte 386,67 \$ par jour ou 10 826,67 \$ par cure de 28 jours.

Recommandation du CEEP	<p>Le CEEP recommande de rembourser le nivolumab (Opdivo) combiné à l'ipilimumab (Yervoy) dans le traitement de l'adénocarcinome rénal avancé associé à un risque intermédiaire ou élevé conformément aux critères de l'International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) sous réserve de la condition que voici :</p> <ul style="list-style-type: none"> amélioration du rapport cout/efficacité jusqu'à un degré acceptable. <p>Si la condition susmentionnée ne peut pas être remplie, le CEEP recommande de ne pas rembourser le traitement combinant nivolumab et ipilimumab. Les patients admissibles sont ceux qui n'ont pas été traités au stade métastatique et qui ont un bon indice fonctionnel. Le traitement devrait se poursuivre jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables.</p> <p>Le CEEP formule cette recommandation, car il est convaincu que le nivolumab combiné à l'ipilimumab procure un bénéfice clinique net comparativement au sunitinib d'après l'amélioration statistiquement significative et d'importance clinique et de la survie globale et du taux de réponse objective. De plus, le traitement combiné a un profil de toxicité gérable par comparaison avec celui du sunitinib. Le Comité conclut que le traitement combinant nivolumab et ipilimumab s'aligne sur les valeurs des patients en ce qu'il offre une amélioration de la survie globale et qu'il constitue une autre option thérapeutique efficace et tolérable.</p> <p>Il conclut également que le traitement combinant nivolumab et ipilimumab n'est pas rentable au prix indiqué comparativement au sunitinib.</p>
Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes	<p>Entente sur le prix en vue d'améliorer la rentabilité du traitement combiné nivolumab et ipilimumab comparativement au sunitinib</p> <p>Comme le CEEP convient que le traitement combiné nivolumab et ipilimumab procure un bénéfice clinique net dans le traitement de l'adénocarcinome rénal avancé associé à un risque intermédiaire ou élevé, il propose aux autorités sanitaires de négocier une entente de prix ou une structure de cout qui permettrait d'améliorer le rapport</p>

cout/efficacité du traitement combinant nivolumab et ipilimumab comparativement au sunitinib.

Séquence optimale des traitements lorsque le cancer progresse pendant le traitement par nivolumab et ipilimumab

À l'heure actuelle, il n'y a pas de données probantes issues d'essais cliniques sur lesquelles s'appuyer pour déterminer la séquence optimale des traitements subséquents lorsque le cancer progresse durant le traitement de première intention par nivolumab et ipilimumab. Dans une telle éventualité, il est peu probable que le traitement suivant soit une autre immunothérapie; ce sera probablement un traitement à ciblage moléculaire ou la participation à un essai clinique.

Besoin temporaire du traitement par nivolumab et ipilimumab

À la mise en œuvre de la recommandation de remboursement du traitement combiné nivolumab et ipilimumab, il est suggéré aux autorités sanitaires de se pencher sur la question du besoin temporaire de ce traitement combiné chez les patients en traitement de première intention par un médicament ciblé auquel le cancer réagit toujours. Cet accès limité dans le temps devrait être réservé aux patients atteints d'un adénocarcinome rénal à cellules claires associé à un risque intermédiaire ou élevé, non traité encore, qui, par ailleurs, satisfait les critères d'admissibilité précisés ici.

Reprise du traitement lorsque la maladie progresse durant une pause thérapeutique

Les pauses thérapeutiques seront sans doute plus fréquentes en pratique clinique que dans l'essai clinique CheckMate 214 qui ne les a pas autorisées. Le CEEP juge raisonnable de reprendre le traitement si la maladie progresse durant une pause thérapeutique et estime que cette décision revient à l'oncologue traitant. Ce scénario n'est pas étudié dans l'analyse de l'impact budgétaire ou l'analyse cout/efficacité présentée. Par conséquent, l'impact de la reprise du traitement lorsque la maladie progresse durant une pause thérapeutique est inconnu. Le Comité convient que les autorités sanitaires auront à tenir compte de l'incertitude de ces facteurs au moment de la mise en œuvre.

Veillez noter que les questions du Groupe consultatif provincial (GCP) sont abordées en détail dans le résumé des délibérations du CEEP et dans un tableau récapitulatif à l'annexe 1.

Résumé des délibérations du CEEP

En vertu du [cadre de délibération du CEEP](#), la recommandation au sujet du remboursement d'un médicament se fonde sur quatre critères :

Le bénéfice clinique	Les valeurs et les attentes des patients
L'évaluation économique	La faisabilité de l'adoption

Le cancer du rein représente environ 3 % de tous les cancers au Canada. En 2017, l'incidence estimée de ce cancer au Canada était de 6 600 nouveaux cas, et l'on dénombrait environ 1 900 décès des suites de ce cancer. La majorité (85 %) des cas de cancer du rein sont des adénocarcinomes rénaux, dont la majorité (80 %) est à cellules claires. Le stade tumoral constitue le plus important facteur pronostique de l'issue.

La maladie métastatique est associée à un risque intermédiaire ou élevé pour 75 % des patients. Ces patients guérissent rarement, et le taux de survie dans ce groupe est plus faible que celui des patients dont les tumeurs sont localisées. Le sunitinib et le pazopanib sont les options thérapeutiques de référence dans le traitement de première intention. Une surveillance étroite et une adaptation posologique sont nécessaires pour prendre en charge les effets toxiques des médicaments ciblés. Le CEEP convient donc du besoin d'options thérapeutiques plus efficaces qui prolongent la survie et ont un profil de toxicité moindre.

Le CEEP a délibéré sur les résultats d'un essai clinique randomisé en mode ouvert (CheckMate 214) qui compare le traitement combinant nivolumab et ipilimumab au sunitinib en monothérapie dans le traitement de l'adénocarcinome rénal à cellules claires de stade avancé non traité encore. Il conclut que le traitement combiné procure un bénéfice clinique net comparativement au sunitinib sur la foi d'une amélioration statistiquement significative et d'importance clinique de la survie globale (SG) et du taux de réponse objective (TRO). Même si l'interprétation des données disponibles sur la qualité de vie ne peut être que limitée, le Comité convient que le traitement combinant nivolumab et ipilimumab ne semble pas entraîner de détérioration de la qualité de vie des patients. Pour ce qui est du profil d'innocuité du nivolumab combiné à l'ipilimumab par comparaison avec celui du sunitinib, l'incidence des effets toxiques de grade 3 ou plus est plus faible avec le traitement combiné qu'avec le sunitinib. Toutefois, les arrêts de traitement pour cause d'événements indésirables et les évènements indésirables immunitaires sont plus fréquents avec le traitement combiné qu'avec le sunitinib. Somme toute, le CEEP convient que le traitement combinant le nivolumab et l'ipilimumab est mieux toléré que le traitement par le sunitinib. Il conclut donc à un bénéfice clinique global net du traitement combiné d'après l'amélioration statistiquement significative et d'importance clinique de la SG et du TRO et un profil de toxicité gérable comparativement au sunitinib.

Le CEEP se penche sur la question de la généralisabilité des résultats globaux de l'essai clinique CheckMate 214 dans le traitement de l'adénocarcinome rénal de stade avancé ou métastatique. Bien que l'essai ne compare le traitement combinant nivolumab et ipilimumab qu'au sunitinib, les résultats sur l'efficacité et l'innocuité du sunitinib sont applicables au pazopanib, comparateur pertinent au Canada. Par conséquent, le Comité estime que les résultats de l'essai s'appliquent à la population canadienne. Par ailleurs, l'essai clinique porte sur le traitement de l'adénocarcinome rénal à cellules claires et il n'offre pas de données probantes sur l'efficacité et l'innocuité du traitement combinant nivolumab et ipilimumab pour traiter l'adénocarcinome rénal non à cellules claires. Au réexamen de la recommandation initiale, le Comité a pris en considération les observations du GCP au sujet de la possibilité de généraliser les résultats de l'essai au traitement de l'adénocarcinome rénal non à cellules claires. À ce propos, le groupe d'orientation clinique (GOC) précise que le traitement est le même que l'adénocarcinome rénal soit à cellules claires ou non. Il est donc raisonnable de l'avis du Comité de généraliser les résultats de l'essai clinique CheckMate 214 au traitement de l'adénocarcinome rénal non à cellules claires. L'essai clinique a exclu les patients dont l'indice Karnofsky (Karnofsky Performance Status Scale) était inférieur à 70 (correspondant à un indice fonctionnel ECOG [Eastern Cooperative Oncology Group] de 2); en général, les essais cliniques excluent les patients dont l'indice fonctionnel ECOG est de 2 ou plus. Le GCP précise que la question de la tolérabilité des antinéoplasiques chez les patients dont l'indice fonctionnel est mauvais est moins préoccupante lorsqu'il s'agit d'une immunothérapie, ces antinéoplasiques étant bien tolérés. Le Comité croit donc que ces patients toléreront probablement le traitement combiné et qu'ils devraient être du nombre des patients pour qui ce traitement sera remboursé. Il ajoute que le traitement combinant nivolumab et ipilimumab devrait être réservé aux patients qui, au stade métastatique, n'ont pas été soumis déjà à une immunothérapie. Enfin, la décision de proposer le traitement combinant nivolumab et ipilimumab aux patients atteints d'une maladie auto-immune devrait être du ressort de l'oncologue traitant.

Le CEEP délibère au sujet des observations d'un groupe de défense des intérêts des patients, Cancer du rein Canada, sur le traitement combiné nivolumab et ipilimumab. Pour les patients, il est important d'avoir à leur

disposition d'autres options thérapeutiques qui entraînent moins d'effets secondaires, qui freinent la progression de la maladie et qui allongent la survie. Ils soulignent les répercussions du cancer du rein sur leur qualité de vie, en particulier lorsque la maladie progresse. Vu qu'il est démontré que le traitement combinant le nivolumab et l'ipilimumab produit une amélioration statistiquement significative et d'importance clinique de la SG et du TRO, qu'il a un profil de toxicité gérable et qu'il n'entraîne pas de détérioration de la qualité de vie, le CEEP est d'avis qu'il correspond aux valeurs et aux attentes des patients. Selon les patients qui ont été traités par ces deux médicaments combinés, même s'ils sont peu nombreux, le traitement combiné ne cause que peu d'effets secondaires et ceux qu'il cause sont très tolérables, ce qui concorde avec les résultats de l'essai clinique CheckMate 214.

Le CEEP examine le rapport cout/efficacité du traitement combinant nivolumab et ipilimumab par comparaison avec le sunitinib; il conclut qu'au prix indiqué, le traitement combiné n'est pas rentable. Dans ses estimations, le groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA a tenu compte de l'incertitude au sujet de la durée de l'effet thérapeutique, du cout et de la durée du traitement, des valeurs d'utilité et de la distribution des antinéoplasiques subséquents. Dans son analyse de référence, le fabricant postule que l'effet thérapeutique observé durant la période de suivi de 25,2 mois de l'essai clinique CheckMate 214 se maintient pendant un horizon temporel de 15 ans. Le GOC indique que l'on ne dispose pas de suffisamment de données probantes à long terme pour appuyer un tel effet thérapeutique prolongé. Le Comité soutient donc le GOE dans son analyse qui prolonge le bénéfice observé pendant une période maximale de cinq ans.

L'analyse soumise par le fabricant fonde les couts du traitement sur la courbe de cessation du traitement en fonction du temps. Bien que cela corresponde à l'arrêt du traitement tel qu'il est observé dans l'essai (30 % des patients cessent le traitement pour cause d'effets toxiques du médicament à l'étude ou d'événements indésirables non reliés au médicament à l'étude), près de 30 % des patients poursuivent par contre le traitement après que la maladie a progressé. Le Comité convient donc que les couts liés au traitement déterminés d'après la courbe de cessation du traitement en fonction du temps ne représentent pas avec justesse les couts réels. Même s'il n'y a pas d'information sur la durée du traitement une fois que la maladie a progressé, l'utilisation par le GOE des courbes de survie sans progression, qui illustrent une période de traitement plus longue, aboutit à une estimation plus raisonnable des couts du traitement. Les hypothèses sur la durée de l'effet thérapeutique et sur la durée du traitement sont celles qui influent le plus sur le rapport cout/efficacité différentiel. De plus, modifier les estimations d'utilité et la distribution des traitements subséquents aura également une incidence sur le rapport cout/efficacité différentiel. Après modification de ces données d'entrée, le CEEP constate que le véritable rapport cout/efficacité différentiel est probablement proche de la limite supérieure de la gamme d'estimations produite par le GOE dans son analyse; il conclut donc que le traitement combiné nivolumab plus ipilimumab n'est pas rentable comparativement au sunitinib.

Du point de vue de la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement du nivolumab combiné à l'ipilimumab dans le traitement d'un adénocarcinome rénal non traité associé à un risque intermédiaire ou élevé, les facteurs qui influent sur l'analyse de l'impact budgétaire sont le nombre de séquences de traitement prises en considération (première intention seulement ou de la première à la troisième intention), la population de patients admissibles, la durée du traitement combiné nivolumab-ipilimumab et la part de marché du traitement combiné. Puisque les données de l'essai clinique peuvent s'appliquer à d'autres patients, la population admissible sera vraisemblablement plus nombreuse. Reste à savoir dans quelle mesure cela influera sur l'impact budgétaire.

Le GCP a demandé un avis et des précisions au sujet de la mise en œuvre du remboursement du traitement combinant nivolumab et ipilimumab. Le CEEP en convient, les résultats observés avec le sunitinib peuvent être généralisés au traitement par le pazopanib, comparateur pertinent dans la pratique clinique au Canada. Pour ce qui est des patients qui sont traités en première intention par le sunitinib ou le pazopanib et dont la maladie n'a pas évolué, la décision de poursuivre ce traitement ou de passer au nivolumab combiné à l'ipilimumab devrait être du ressort de l'oncologue traitant et de son patient. Au réexamen de la recommandation initiale, le Comité se penche sur la demande de précision du GCP à propos des critères de reprise du traitement lorsque la maladie progresse pendant une pause thérapeutique. Le GOC estime que ces pauses thérapeutiques seront probablement plus fréquentes dans la pratique clinique que dans l'essai clinique, qui ne les a pas autorisées. Le Comité juge donc raisonnable de reprendre le traitement lorsque la maladie a évolué durant une pause thérapeutique et que cette décision relève de l'oncologue traitant. Le Comité convient que les patients traités au stade métastatique par une immunothérapie ne devraient pas être admissibles au remboursement du traitement combiné.

L'administration du nivolumab toutes les deux semaines à la dose de 3 mg/kg jusqu'à hauteur de 240 mg ou toutes les quatre semaines à la dose de 6 mg/kg jusqu'à concurrence de 480 mg semble raisonnable. De plus, les résultats de l'essai clinique n'illustrent pas de différence d'efficacité selon le degré d'expression de PD-L1, le ligand de mort cellulaire programmée 1; donc, il n'y a pas lieu d'avoir un test diagnostique compagnon pour connaître l'expression de PD-L1 pour déterminer l'admissibilité au traitement. Au moment de la mise en œuvre du remboursement du traitement combinant nivolumab et ipilimumab, les autorités sanitaires devraient se pencher sur la question de la séquence des traitements et en arriver ensemble à une approche commune. Bien que l'essai clinique

CheckMate 214 offre des données probantes sur des résultats obtenus avec des antinéoplasiques subséquents, le Comité est d'avis que ces données ne sont pas suffisantes pour tirer une conclusion ferme au sujet de la séquence des traitements.

LES PREUVES EN BREF

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS a délibéré sur ce qui suit :

- une revue systématique du PPEA;
- des volets du rapport d'orientation clinique précisant le contexte clinique;
- une évaluation du modèle économique et de l'analyse d'impact budgétaire du fabricant;
- les conseils des groupes d'évaluation clinique et économique du PPEA;
- les observations d'un groupe de défense des intérêts des patients, Cancer du rein Canada;
- les commentaires de cliniciens inscrits;
- les commentaires du Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA.

Des commentaires sur la recommandation initiale du CEEP transmis par :

- un groupe de cliniciens inscrits (GU DAC d'Action Cancer Ontario);
- le GCP;
- le demandeur (Bristol-Myers Squibb).

Dans sa recommandation initiale, le CEEP préconise le remboursement du nivolumab (Opdivo) combiné à l'ipilimumab (Yervoy) dans le traitement de l'adénocarcinome rénal de stade avancé associé à un risque intermédiaire ou élevé selon les critères de l'International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC). Selon la rétroaction à propos de cette recommandation, le fabricant et le groupe de cliniciens inscrits y sont favorables, alors que le GCP l'appuie en partie.

Bénéfice clinique global

Portée de la revue systématique du PPEA

Le but de la revue systématique consiste à évaluer l'innocuité et l'efficacité du traitement combinant nivolumab et ipilimumab comparativement au sunitinib en monothérapie dans le traitement de l'adénocarcinome rénal avancé ou métastatique non traité.

Étude retenue : un essai clinique de phase III à répartition aléatoire, multicentrique et ouvert

La revue systématique du PPEA porte sur un essai clinique de phase III, à répartition aléatoire, multicentrique et ouvert (CheckMate 214) comparant le nivolumab associé à l'ipilimumab, suivi du nivolumab en monothérapie, et le sunitinib en monothérapie dans le traitement de l'adénocarcinome rénal à cellules claires de stade avancé, non traité.

Population étudiée : patients atteints d'un adénocarcinome rénal à cellules claires associé à un risque intermédiaire ou élevé, traitement après progression de la maladie

Les principaux critères d'admissibilité sont l'âge minimal de 18 ans, la confirmation histologique de l'adénocarcinome rénal à cellules claires, le stade avancé ou métastatique de la maladie et un indice fonctionnel de Karnofsky d'au moins 70 %. Les patients ne doivent pas avoir reçu un traitement systémique auparavant, sauf s'il s'agit d'une thérapie adjuvante ou néoadjuvante d'un adénocarcinome rénal complètement résécable, pourvu que cette thérapie n'ait pas compris un médicament ciblant le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) ou ses récepteurs et que la récurrence ne soit pas survenue avant six mois de la dernière dose de la thérapie adjuvante ou néoadjuvante. Les patients ayant des métastases au système nerveux central ou en ayant eu par le passé, les patients traités auparavant par un médicament ciblant le VEGF ou ses récepteurs, ou un anticorps anti-PD1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 ou anti-CTLA-4, tout autre anticorps ou médicament agissant sur la stimulation des lymphocytes T ou sur les points de contrôle immunitaire n'étaient pas admissibles à l'essai clinique. Celui-ci compte 1 096 participants qui ont été répartis de manière aléatoire (547 dans le groupe du nivolumab combiné à l'ipilimumab et 535 dans le groupe du sunitinib forment la population vue sous l'angle de l'intention de traiter; 423 ont un adénocarcinome rénal à risque intermédiaire ou élevé dans le premier groupe et 416 dans l'autre). La vaste majorité des patients (> 71 %) sont des hommes, et l'âge médian des patients va de 61 à 62 ans dans les deux groupes de traitement. Pour 79 % des patients, l'indice pronostique va de 1 à 2 (risque intermédiaire), alors que pour les autres (21 %), le risque est élevé (pronostic sombre). Environ 35 % des patients sont d'origine canadienne ou européenne.

Les patients ont reçu du nivolumab à la dose de 3 mg/kg et de l'ipilimumab à la dose de 1 mg/kg par perfusion intraveineuse toutes les trois semaines à quatre reprises (phase d'induction), puis du nivolumab en monothérapie à la dose de 3 mg/kg toutes les deux semaines (phase d'entretien). Le sunitinib a été administré à la dose de 50 mg

par la voie orale une fois par jour pendant quatre semaines de chacun des cycles de six semaines. La dose du nivolumab en monothérapie peut aller jusqu'à 240 mg toutes les deux semaines ou 480 mg toutes les quatre semaines en perfusion intraveineuse de 30 à 60 minutes. Bien que dans son autorisation Santé Canada ne précise pas que le médicament peut être administré à la dose de 6 mg/kg jusqu'à hauteur de 480 mg, le CEEP, à l'instar du GOC, estime raisonnable d'administrer le nivolumab soit à la dose de 3 mg/kg jusqu'au maximum de 240 mg toutes les deux semaines ou à la dose de 6 mg/kg jusqu'au maximum de 480 mg toutes les quatre semaines durant la phase d'entretien en monothérapie.

Le traitement se poursuit jusqu'à la progression de la maladie conformément aux critères RECIST 1.1 ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables. La poursuite du traitement après la progression de la maladie, selon l'évaluation de l'investigateur en fonction des critères RECIST 1.1, était autorisée si le patient en retirait un bénéfice clinique de l'investigateur et tolérait le médicament à l'étude. Dans l'ensemble, [REDACTED] ([REDACTED]) des patients du groupe nivolumab plus ipilimumab et [REDACTED] ([REDACTED]) des patients du groupe du sunitinib ont poursuivi le traitement assigné au-delà de la progression de la maladie (c'est-à-dire que la date de la dernière dose est postérieure à la date où l'investigateur a évalué que la maladie progressait selon les critères RECIST 1.1). *(Le présent rapport de recommandation du PPEA renferme de l'information à ne pas divulguer, le fabricant ayant demandé que cette information ne soit pas divulguée conformément aux lignes directrices de divulgation de l'information du PPEA. Ces renseignements seront caviardés jusqu'au 30 novembre 2018 ou jusqu'à l'autorisation du fabricant de les rendre publics, selon la première des deux éventualités.)*

[REDACTED] *(Le présent rapport de recommandation du PPEA renferme de l'information à ne pas divulguer, le fabricant ayant demandé que cette information ne soit pas divulguée conformément aux lignes directrices de divulgation de l'information du PPEA. Ces renseignements seront caviardés jusqu'au 30 novembre 2018 ou jusqu'à l'autorisation du fabricant de les rendre publics, selon la première des deux éventualités.)*

Principaux résultats quant à l'efficacité : amélioration statistiquement significative de la SG et du TRO

Les principaux critères d'évaluation à propos desquels le CEEP délibère sont la survie sans progression, la SG et le TRO des patients dont la maladie est associée à un risque intermédiaire ou élevé; ce sont les principaux critères d'évaluation de l'efficacité dans l'essai clinique CheckMate 214.

Pour tous les patients traités, la durée médiane du suivi est de 25,2 mois. Le traitement combiné nivolumab-ipilimumab procure un bénéfice de SG statistiquement significatif comparativement au sunitinib (rapport des risques instantanés de décès de 0,63; IC à 99,8 % de 0,44 à 0,89; $P < 0,001$); le taux de SG durant 12 mois est respectivement de 80 % et de 72 %, et durant 18 mois, il est respectivement de 75 % et de 60 %. Dans le groupe du nivolumab combiné à l'ipilimumab, la SG médiane n'a pas été atteinte, alors qu'elle est de 26,0 mois dans le groupe du sunitinib. Le TRO est statistiquement plus élevé dans le groupe du nivolumab associé à l'ipilimumab que dans le groupe du sunitinib, selon l'évaluation d'un comité d'examen radiologique indépendant : 42 % dans le groupe nivolumab plus ipilimumab contre 27 % dans le groupe sunitinib. La survie sans progression (SSP) médiane est de 11,6 mois dans le groupe nivolumab-ipilimumab et de 8,4 mois dans le groupe sunitinib. Bien que l'écart ne soit pas statistiquement significatif (ne correspond pas au seuil prédéterminé de $P = 0,09$), la SSP médiane dans le groupe nivolumab-ipilimumab est plus longue de plus de trois mois.

Résultats rapportés par les patients : analyse descriptive exploratoire

La qualité de vie liée à la santé (QVLS) est un paramètre exploratoire dans l'essai clinique CheckMate 214, qui ne fait état que de données statistiques descriptives. L'essai a recours au questionnaire National Comprehensive Cancer Network Functional Assessment of Cancer Therapy–Kidney Symptom Index (FKSI-19) pour les patients à risque intermédiaire ou élevé. Les scores vont de 0 à 76, plus le score est haut, moins les symptômes sont nombreux. La qualité de vie liée à la santé en général est évaluée à l'aide des questionnaires EuroQoL EQ-5D et Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G). Rien ne dit si des différences minimales d'importance clinique ont été constatées.

Les scores FKSI-19 augmentent dans le groupe nivolumab-ipilimumab par rapport aux scores initiaux et ils sont numériquement plus élevés que dans le groupe du sunitinib à toutes les évaluations durant les six premiers mois. Bien que seules des données statistiques descriptives soient présentées, l'on rapporte une amélioration statistique quant à la variation moyenne du score total FACT-G à la moitié environ des évaluations, du délai de détérioration du score total FKSI-19, du score total FACT-G et des scores à l'échelle visuelle analogique EQ-5D chez les patients traités par nivolumab et ipilimumab. L'interprétation des données offertes sur la qualité de vie est limitée. En définitive, le CEEP estime que le traitement combinant nivolumab et ipilimumab n'entraîne pas de détérioration de la qualité de vie des patients.

Innocuité : arrêt de traitement pour cause de toxicité et plus grand nombre d'évènements indésirables d'origine immunitaire avec la combinaison de nivolumab et d'ipilimumab

La proportion d'évènements indésirables de grade ≥ 3 liés au traitement et se produisant chez 15 % des patients à tout le moins est plus basse dans le groupe du nivolumab-ipilimumab (46 %) que dans le groupe du sunitinib (63 %). Cependant, la proportion des évènements indésirables (EI) graves de grade 3 ou 4 reliés au médicament est plus grande dans le groupe du traitement combiné (21,6 %) que dans le groupe du sunitinib (12,0 %). Les arrêts de traitement pour cause de toxicité du médicament et d'EI de nature immunitaire sont plus nombreux dans le groupe du traitement combiné que dans l'autre. Dans le groupe du nivolumab combiné à l'ipilimumab, 24 % des patients cessent le traitement pour cause de toxicité due au médicament comparativement à 12 % des patients traités par le sunitinib. Dans chacun des groupes de traitement, 6 % des patients cessent le traitement pour cause d'EI non reliés au médicament à l'étude. Du nombre des patients traités par le nivolumab associé à l'ipilimumab, 436 subissent des EI d'origine immunitaire; ces EI sont de nature cutanée, endocrinienne, gastro-intestinale, pulmonaire, hépatique ou rénale. Aucune donnée n'est fournie quant à l'occurrence des EI d'origine immunitaire dans le groupe du sunitinib. Le Comité convient que le traitement combinant nivolumab et ipilimumab est en général mieux toléré que le traitement par le sunitinib.

Besoin et fardeau de la maladie : besoin d'options thérapeutiques au profil de toxicité moindre

Le cancer du rein représente environ 3 % de tous les cancers au Canada. En 2017, l'on dénombrait 6 600 nouveaux cas et 1 900 décès des suites de ce cancer. Environ 85 % des cas de cancer du rein sont des adénocarcinomes rénaux; près de 80 % des adénocarcinomes rénaux sont à cellules claires, tandis que 20 % sont classés comme étant des cancers non à cellules claires. Du nombre des patients atteints de ce cancer au stade métastatique (25 % au moment du diagnostic), 75 % auront un pronostic intermédiaire ou mauvais. Du nombre des patients dont la maladie est localisée (75 % au moment du diagnostic), 50 % connaîtront une récurrence tôt ou tard, et la maladie évoluera au stade métastatique. Le stade tumoral constitue le plus important facteur pronostique. Les taux de survie lorsque la maladie est localisée vont de 70 % à 90 % si les tumeurs sont petites (stades I et II), mais ils chutent considérablement à 50 % à 60 % lorsque les tumeurs sont plus étendues (stade III). Les patients atteints d'un cancer métastatique guérissent rarement. Les critères longtemps les plus utilisés pour classer les adénocarcinomes rénaux métastatiques selon le risque établi en fonction des facteurs pronostiques sont ceux du Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC). Les critères IMDC constituent un modèle pronostique plus approfondi et ils améliorent la précision du pronostic comparativement aux critères MSKCC, au modèle CCF (Cleveland Clinic Foundation) et au modèle IKCWG (International Kidney Cancer Working Group) pour le traitement par inhibiteur de la tyrosine kinase. Les deux modèles MSKCC et IMDC sont en usage au Canada.

Le sunitinib ou le pazopanib, deux petites molécules inhibitrices de la tyrosine kinase des récepteurs du VEGF, sont les options considérées comme étant le traitement de première intention de référence. Bien que le temsirolimus puisse être une option acceptable dans le traitement de première intention chez les patients au mauvais pronostic, le médicament est rarement utilisé au Canada. Même si des options sont offertes dans le traitement de première intention, le Comité estime qu'il y a un besoin d'options plus efficaces qui prolongent la survie et ont un meilleur profil de toxicité.

Commentaires de cliniciens inscrits : option thérapeutique efficace et mieux tolérée

Les cliniciens sont d'avis que le traitement combinant nivolumab et ipilimumab est supérieur aux autres traitements, qu'il est un « incontournable ». Ils ajoutent que ce traitement est mieux toléré, que c'est l'option à privilégier dans le traitement de première intention des patients présentant un risque intermédiaire ou élevé. Selon eux, il est probable que les patients reçoivent un inhibiteur de la tyrosine kinase en deuxième intention lorsque la maladie évolue pendant le traitement combiné. À l'instar du GOC, le Comité convient que les résultats dans le sous-groupe de patients au pronostic favorable n'ont pas la puissance suffisante pour déterminer l'importance ou la pertinence de tout effet thérapeutique observé.

Valeurs et attentes des patients

Valeurs des patients atteints d'un adénocarcinome rénal métastatique : qualité de vie, maîtrise des symptômes, survie allongée et choix de traitements

Les patients soulignent les répercussions de la maladie métastatique sur la qualité de vie, notamment la morbidité importante, et la détérioration subséquente au fil de l'évolution de la maladie. La faiblesse, la fatigue et l'essoufflement, attribuables à la maladie ou aux traitements anticancéreux, sont les principaux symptômes qui influent sur la qualité de vie selon Cancer du rein Canada. Les patients accordent de l'importance au fait d'avoir à leur disposition des traitements qui procurent un plus grand bénéfice de SG dans le contexte du traitement de première intention. Ils ajoutent que les traitements offerts à l'heure actuelle ne sont pas efficaces pour tous les

patients. Plus précisément, les patients au pronostic intermédiaire ou mauvais ont le plus de difficulté, leur SG étant beaucoup plus courte que les patients pour qui le pronostic est favorable.

La plupart des répondants estiment que les traitements systémiques actuels sont en général tolérables, quoiqu'environ le quart des répondants les jugent intolérables. Les thèmes récurrents dans les observations transmises dans le cadre de la présente évaluation et dans celles transmises par Cancer du rein Canada dans le cadre d'autres évaluations du PPEA sont la nécessité de meilleures options thérapeutiques, et dans l'éventualité d'un nouveau traitement, le fait d'avoir un choix d'options thérapeutiques, notamment pour prendre une décision éclairée en fonction d'effets secondaires connus. Pour les patients intolérants à des médicaments, offrir des options de rechange en traitement de première intention est extrêmement important.

Valeurs des patients au sujet du traitement : peu d'effets secondaires et qualité de vie améliorée

Des médicaments ou des combinaisons de médicaments qui entraînent moins d'effets secondaires que les traitements offerts à l'heure actuelle représentent la principale priorité générale des patients dans le choix d'options thérapeutiques. Il semble que les répondants accordent une plus grande priorité au ralentissement de la progression de la maladie et à l'offre de médicaments ou combinaisons de médicaments qui sont plus efficaces à freiner ou stopper la propagation du cancer. Trois répondants ont été traités par le nivolumab combiné à l'ipilimumab. La tolérabilité du traitement combiné, évaluée par ces patients, est meilleure que la tolérabilité d'autres traitements, évaluée par les patients qui les ont reçus. Deux des trois patients indiquent que les effets bénéfiques du traitement combinant le nivolumab et l'ipilimumab l'emportent sur les effets secondaires. Les trois affirment que le traitement combiné est extrêmement efficace. À une échelle allant de 1 à 5, les patients accordent la note de 4 à leur qualité de vie pendant le traitement combiné. Les patients traités par le nivolumab associé à l'ipilimumab affirment que les effets secondaires du traitement sont peu nombreux et que ceux qu'il cause sont très tolérables, ce qui correspond aux résultats de l'essai clinique CheckMate 214. Étant donné que le traitement combinant le nivolumab et l'ipilimumab produit une amélioration statistiquement significative et d'importance clinique de la SG et du TRO, qu'il a un profil de toxicité gérable et qu'il n'entraîne pas de détérioration de la qualité de vie, le CEEP estime qu'il s'aligne sur les valeurs et les attentes des patients.

ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

Modèle économique présenté : analyse cout/efficacité et analyse cout/utilité

Le groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA a évalué l'analyse cout/efficacité et l'analyse cout/utilité comparant le nivolumab combiné à l'ipilimumab au sunitinib dans le traitement de l'adénocarcinome rénal avancé ou métastatique non traité.

Fondement du modèle économique :

Les couts pris en considération sont le cout d'acquisition et le cout d'administration des médicaments, le gaspillage, la durée du traitement, le cout de la surveillance, le cout des EI, des traitements subséquents et des soins palliatifs. Le cout du traitement se fonde sur la courbe d'arrêt du traitement en fonction du temps, et le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) est sensible à cette donnée d'entrée.

Les principales estimations de l'effet clinique prises en compte dans l'analyse sont la SG, la SSP ou le délai de détérioration, les EI, les valeurs d'utilité et de désutilité. L'estimation de l'effet thérapeutique à long terme, fondée sur la période de suivi de 25,2 mois de l'essai clinique, est teintée d'incertitude, qui se répercute sur l'hypothèse selon laquelle cet effet s'exerce pendant l'horizon temporel de 15 ans.

Couts liés au médicament : variable selon la durée du traitement, traitement autorisé au-delà de la progression de la maladie

Le nivolumab coûte 1 956 \$ la fiole de 100 mg et 782,22 \$ la fiole de 40 mg. À la dose recommandée de 3 mg/kg toutes les trois semaines à quatre reprises sur une période de 12 semaines, le nivolumab coûte 195,56 \$ par jour ou 5 475,57 \$ par cure de 28 jours. À la dose recommandée de 3 mg/kg toutes les deux semaines, le nivolumab en monothérapie coûte 293,33 \$ par jour ou 8 213,35 \$ par cure de 28 jours.

L'ipilimumab coûte 23 200 \$ la fiole de 200 mg et 5 800 \$ la fiole de 50 mg. À la dose recommandée de 1 mg/kg toutes les trois semaines à quatre reprises, l'ipilimumab coûte 386,67 \$ par jour ou 10 826,67 \$ par cure de 28 jours.

Le sunitinib coûte 64,42 \$ la gélule de 12,5 mg. À la dose recommandée de 50 mg une fois par jour, le sunitinib coûte 252,66 \$ par jour ou 7 214,56 \$ par cure de 28 jours.

Estimation du rapport cout/efficacité : temps écoulé jusqu'à l'arrêt de traitement et incertitude quant à l'effet thérapeutique à long terme

Le CEEP délibère à propos du rapport cout/efficacité du nivolumab combiné à l'ipilimumab comparativement au sunitinib en examinant l'évaluation économique présentée et les estimations provenant de l'analyse effectuée par le GOE du PPEA. Les facteurs qui influent le plus sur le RCED sont les hypothèses relatives à la durée de l'effet thérapeutique et à la durée du traitement. Dans l'analyse de référence du fabricant, l'effet thérapeutique observé au cours de la période de suivi de 25,2 mois de l'essai clinique CheckMate persiste pendant l'horizon temporel de 15 ans. De l'avis du GOC, les données de suivi à long terme sont insuffisantes pour soutenir un tel effet thérapeutique prolongé. Le Comité soutient donc le GOE dans son analyse qui réduit la prolongation du bénéfice observé à une période maximale de cinq ans. L'analyse soumise par le fabricant fonde les couts du traitement sur la courbe de cessation du traitement en fonction du temps. Bien que cela corresponde à l'arrêt du traitement tel qu'il est observé dans l'essai (30 % des patients cessent le traitement pour cause d'effets toxiques du médicament à l'étude ou d'EI non reliés au médicament à l'étude), près de 30 % des patients poursuivent par contre le traitement après que la maladie a progressé. Le Comité convient donc que les couts liés au traitement déterminés d'après la courbe de cessation du traitement en fonction du temps ne représentent pas avec justesse les couts réels. Même s'il n'y a pas d'information sur la durée du traitement une fois que la maladie a progressé, l'utilisation par le GOE des courbes de survie sans progression, qui illustrent une période de traitement plus longue, aboutit à une estimation plus raisonnable des couts du traitement.

De plus, modifier les estimations d'utilité et la distribution des traitements subséquents aura également une incidence sur le rapport cout/efficacité différentiel. Les valeurs d'utilité issues de l'essai sont élevées et proches de celles observées dans une population en santé, et supérieures à celles utilisées dans d'autres études menées auprès d'une population semblable. En outre, les données de vie provenant de l'essai clinique CheckMate 214 sont de nature exploratoire et seuls des résultats descriptifs sont présentés. Le Comité convient que les valeurs d'utilité plus basses utilisées par le GOE correspondent mieux à celles que détermineraient des patients atteints d'un adénocarcinome rénal avancé. Enfin, il partage l'avis du GOC voulant qu'il soit improbable que les patients dont la maladie évolue pendant le traitement par le sunitinib reçoivent ce médicament en traitement de deuxième intention.

Après modification de ces données d'entrée, le CEEP constate que le véritable RCED est probablement proche de la limite supérieure de la gamme d'estimations produite par le GOE dans son analyse; il conclut donc que le traitement combiné nivolumab plus ipilimumab n'est pas rentable comparativement au sunitinib.

FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : séquence des médicaments subséquents inconnue

Le CEEP examine la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement du nivolumab combiné à l'ipilimumab. Les facteurs qui influent sur l'analyse de l'impact budgétaire sont le nombre de séquences de traitement prises en considération (première intention seulement ou de la première à la troisième intention), la population de patients admissibles, la durée du traitement combiné nivolumab-ipilimumab et la part de marché du traitement combiné. Puisque les données de l'essai clinique peuvent s'appliquer à d'autres patients, la population admissible sera vraisemblablement plus nombreuse que ce qui est prévu dans l'analyse. Reste à savoir dans quelle mesure cela influera sur l'impact budgétaire.

Le GCP a demandé un avis et des précisions au sujet de la mise en œuvre du remboursement du traitement combinant nivolumab et ipilimumab. Le CEEP en convient, les résultats observés avec le sunitinib peuvent être généralisés au traitement par le pazopanib, comparateur pertinent dans la pratique clinique au Canada. Par conséquent, les résultats de l'essai CheckMate 214 s'appliquent vraisemblablement dans le contexte canadien. Pour ce qui est des patients qui sont traités en première intention par le sunitinib ou le pazopanib et dont la maladie n'a pas évolué, la décision de poursuivre ce traitement ou de passer au nivolumab combiné à l'ipilimumab devrait être du ressort de l'oncologue traitant et de son patient. Il pourrait y avoir des cas où l'oncologue traitant jugera raisonnable de continuer le traitement de première intention en cours par l'inhibiteur de la tyrosine kinase sunitinib ou pazopanib, car le patient répond bien au traitement et il conserve un maximum d'options thérapeutiques si la maladie évoluait. Au réexamen de la recommandation initiale, le Comité se penche sur la demande de précision du GCP à propos des critères de reprise du traitement lorsque la maladie progresse pendant une pause thérapeutique. Le GOC estime que ces pauses thérapeutiques seront probablement plus fréquentes dans la pratique clinique que dans l'essai clinique, qui ne les a pas autorisées. De l'avis du CEEP, il est donc raisonnable de reprendre le traitement lorsque la maladie a évolué durant une pause thérapeutique et cette décision relève de l'oncologue traitant. L'analyse de l'impact budgétaire et l'analyse cout/efficacité soumises n'étudient pas la possibilité d'une reprise du traitement après une interruption temporaire. Par conséquent, l'impact de la reprise du traitement lorsque la maladie progresse durant une

pause thérapeutique est inconnu. Le Comité convient que les autorités sanitaires auront à tenir compte de l'incertitude de ces facteurs au moment de la mise en œuvre.

Le Comité convient que les patients traités au stade métastatique par une immunothérapie ne devraient pas être admissibles au remboursement du traitement combiné; qu'il est raisonnable d'administrer le nivolumab à la dose de 3 mg/kg jusqu'à concurrence de 240 mg toutes les deux semaines ou de 6 mg/kg jusqu'à concurrence de 480 mg toutes les quatre semaines; qu'il est raisonnable d'appliquer les critères IDMC, à l'instar de l'essai clinique CheckMate 214, pour déterminer le risque associé à la maladie; que les résultats de l'essai clinique n'illustrent pas de différence d'efficacité selon le degré d'expression de PD-L1 et que donc, il n'y a pas lieu d'avoir un test diagnostique compagnon pour déterminer l'admissibilité au traitement. Au moment de la mise en œuvre du remboursement du traitement combinant nivolumab et ipilimumab, les autorités sanitaires devraient se pencher sur la question de la séquence des traitements et en arriver ensemble à une approche commune. Bien que l'essai clinique CheckMate 214 offre des données probantes sur des résultats obtenus avec des antinéoplasiques subséquents, le Comité est d'avis que ces données ne sont pas suffisantes pour tirer une conclusion ferme au sujet de la séquence des traitements.

Renseignements sur le médicament et la maladie

Médicament	<ul style="list-style-type: none"> Le nivolumab est un inhibiteur de point de contrôle immunitaire qui bloque l'interaction entre PD-L1 et le récepteur PD-1, tandis que l'ipilimumab est un anticorps monoclonal dirigé contre la protéine CTLA-4 présente à la surface des lymphocytes T. Traitement combiné : nivolumab à la dose de 3 mg/kg en perfusion intraveineuse pendant 30 à 60 minutes toutes les trois semaines à quatre reprises avec ipilimumab à la dose de 1 mg/kg en perfusion intraveineuse pendant 90 minutes. Cette phase est suivie d'une phase de monothérapie. L'ipilimumab peut s'administrer en 30 minutes s'il n'y a pas eu de réaction à la perfusion de la première dose. Monothérapie : nivolumab à la dose de 3 mg/kg en perfusion intraveineuse pendant 30 à 60 minutes toutes les deux semaines ou à la dose de 6 mg/kg en perfusion intraveineuse pendant 60 minutes toutes les quatre semaines.
Cancer	Adénocarcinome rénal avancé au pronostic intermédiaire ou sombre.
Faits et chiffres sur la maladie	<ul style="list-style-type: none"> 6 600 nouveaux cas et 1 900 décès en 2017. Taux de survie aux stades localisés (I et II) va de 70 % à 90 %; de 50 % à 60 % lorsque les tumeurs sont plus étendues (stade III). Les patients atteints de la maladie métastatique guérissent rarement.
Traitement de référence actuel	<ul style="list-style-type: none"> Sunitinib Pazopanib
Limite du traitement actuel	Besoin d'options thérapeutiques plus efficaces qui prolongent la survie et ont un meilleur profil de toxicité.

Au sujet de la recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS formule ses recommandations conformément à son cadre de délibération. Voici les membres du Comité et leur fonction :

Membres du CEEP au moment des délibérations au sujet de la recommandation initiale

D ^{re} Maureen Trudeau, oncologue (présidente)	D ^r Anil Abraham Joy, oncologue
D ^{re} Catherine Moltzan, oncologue (vice-présidente)	D ^{re} Christine Kennedy, médecin de famille
D ^r Kelvin Chan, oncologue	Cameron Lane, patient substitut
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	D ^r Christopher Longo, économiste
D ^r Matthew Cheung, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D ^r Winson Cheung, oncologue	Carole McMahon, patiente
D ^r Avram Denburg, pédiatre-oncologue	D ^{re} Marianne Taylor, oncologue
Leela John, pharmacienne	

Tous les membres ont participé aux délibérations et au vote sur la recommandation initiale, à l'exception des personnes suivantes :

- le D^r Anil Abraham Joy et Cameron Lane, qui n'étaient pas présents à la réunion.

Membres du CEEP au moment des délibérations au sujet de la recommandation finale

D ^{re} Maureen Trudeau, oncologue (présidente)	D ^r Anil Abraham Joy, oncologue
D ^{re} Catherine Moltzan, oncologue (vice-présidente)	D ^{re} Christine Kennedy, médecin de famille
Daryl Bell, patient substitut	D ^r Christian Kollmannsberger, oncologue
D ^r Kelvin Chan, oncologue	Cameron Lane, patient
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	D ^r Christopher Longo, économiste de la santé
D ^r Matthew Cheung, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D ^r Winson Cheung, oncologue	D ^{re} Marianne Taylor, oncologue
D ^r Avram Denburg, pédiatre oncologue	D ^{re} Dominika Wranik, économiste de la santé
D ^{re} Leela John, pharmacienne	

Tous les membres ont participé aux délibérations et au vote sur la recommandation finale, à l'exception des personnes suivantes :

- Les D^{rs} Winson Cheung et Anil Abraham Joy, qui n'étaient pas présents à la réunion.
- Daryl Bell, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de patient substitut.

Conflits d'intérêts

Tous les membres du Comité d'experts en examen du PPEA sont tenus de se conformer aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts dans le cadre du PPEA; la déclaration de conflits d'intérêts de chaque membre paraît à la page du site Web de l'ACMTS et les membres du CEEP doivent l'actualiser le cas échéant et divulguer les conflits d'intérêts au fur et à mesure. En ce qui concerne l'examen du nivolumab combiné à l'ipilimumab dans le traitement de l'adénocarcinome rénal avancé, six membres sont en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu et, conformément aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts, aucun d'eux n'a été exclu du vote.

Sources d'information consultées

Pour éclairer ses délibérations, le CEEP a à sa disposition le rapport d'orientation clinique et le rapport d'orientation économique du PPEA, qui comprennent le résumé des observations de groupes de défense des intérêts de patientes, de cliniciens inscrits et du Groupe consultatif provincial ainsi que la version originale des observations de groupes de défense des intérêts de patients. Les rapports d'orientation sont rédigés dans le cadre du processus d'examen du PPEA et sont diffusés sur le site Web. Pour plus de renseignements, veuillez consulter ces rapports d'orientation.

Consultation d'information du domaine public

Pour le PPEA, il est essentiel que les recommandations du CEEP s'appuient sur de l'information pouvant être diffusée publiquement. Toute l'information transmise au CEEP aux fins de délibération est traitée conformément aux lignes directrices de divulgation d'information dans le cadre du PPEA. Bristol-Myers Squibb, propriétaire des

données, n'a pas consenti à la divulgation de renseignements cliniques; par conséquent, cette information a été caviardée dans la recommandation et les rapports d'orientation accessibles au public.

Usage de la présente recommandation

La présente recommandation du CEEP ne saurait tenir lieu d'avis ou de conseils professionnels. Elle se veut utile aux dirigeants et aux décideurs du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. La recommandation, à laquelle des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusée à titre d'information et d'éducation exclusivement et elle ne saurait remplacer le discernement ou le jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions ni l'avis ou l'opinion en bonne et due forme d'un médecin.

Avis de non-responsabilité

Le PPEA n'offre pas de garantie, et ne saurait être tenu responsable, quant à l'exactitude, à l'exhaustivité ou à l'utilité de l'information, des médicaments, des thérapies, des traitements, des produits, des processus ou des services dont il est question ici. L'information est fournie telle quelle et il revient à l'utilisateur de la vérifier et de consulter un médecin pour savoir si elle s'applique dans son cas. Le PPEA ne saurait être tenu responsable de l'utilisation qui est faite de l'information contenue dans le présent document. Celui-ci se compose d'interprétations, d'analyses et d'opinions à propos de l'information provenant de sociétés pharmaceutiques, de comités de thérapie du cancer et d'autres sources. Le PPEA n'est pas responsable de l'utilisation de ces interprétations, analyses et opinions. Conformément aux principes directeurs qui ont présidé à la création du PPEA, toute constatation énoncée par lui n'est pas contraignante pour un organisme ou un bailleur de fonds. Le PPEA décline par les présentes toute responsabilité quant à l'utilisation faite des rapports qu'il produit (il est ici entendu que le mot « utilisation » désigne, sans toutefois s'y limiter, la décision d'un bailleur de fonds ou d'un autre organisme de faire sienne ou de passer outre une interprétation, une analyse ou une opinion énoncée dans un document du PPEA).

ANNEXE 1 : RÉPONSES DU CEEP AUX QUESTIONS SUR LA MISE EN ŒUVRE DU GCP

Question du GCP	Recommandation du CEEP
<ul style="list-style-type: none"> Qu'en est-il de la comparaison avec le pazopanib et le temsirolimus et les résultats de l'essai clinique peuvent-ils être appliqués aux patients recevant un autre traitement en première intention? 	<ul style="list-style-type: none"> Les résultats sur l'efficacité et l'innocuité du sunitinib sont applicables au pazopanib, par conséquent, les résultats de l'essai clinique CheckMate 214 s'appliquent dans la pratique clinique canadienne. Bien que le temsirolimus soit considéré comme étant une option acceptable dans le traitement de première intention chez les patients au mauvais pronostic, le médicament est rarement utilisé au Canada.
<ul style="list-style-type: none"> Même si la question déborde du cadre de la présente évaluation, qu'en est-il de l'utilisation du nivolumab combiné à l'ipilimumab chez les patients traités auparavant et chez les patients atteints d'un adénocarcinome rénal non à cellules claires? Immunothérapie adjuvante ou néoadjuvante antérieure? 	<ul style="list-style-type: none"> Le GOC précise que le traitement est le même que l'adénocarcinome rénal soit à cellules claires ou non. Il est donc raisonnable de généraliser les résultats de l'essai clinique CheckMate 214 au traitement de l'adénocarcinome rénal non à cellules claires. Les patients traités au stade métastatique par une immunothérapie ne devraient pas être admissibles au remboursement du traitement combiné.
<ul style="list-style-type: none"> Quel système de notation (p. ex., MSKCC/Motzer, Heng) à utiliser pour déterminer le risque élevé ou intermédiaire? 	<ul style="list-style-type: none"> À l'instar de l'essai clinique CheckMate 214, il est raisonnable d'utiliser les critères IMDC pour déterminer le risque associé à la maladie.
<ul style="list-style-type: none"> Les patients atteints d'un cancer associé à un risque intermédiaire ou élevé qui ont entamé un traitement ciblé oral et dont la maladie n'a pas progressé pourraient-ils passer au nivolumab combiné à l'ipilimumab comme traitement de première intention? 	<ul style="list-style-type: none"> Pour ce qui est des patients qui sont traités en première intention par le sunitinib ou le pazopanib et dont la maladie n'a pas évolué, il pourrait y avoir des cas où l'oncologue traitant jugera raisonnable de continuer le traitement en cours, car le patient répond bien au traitement et il conserve un maximum d'options thérapeutiques si la maladie évoluait. Cependant, la décision de poursuivre ce traitement ou de passer au nivolumab combiné à l'ipilimumab devrait être du ressort de l'oncologue traitant et de son patient.
<ul style="list-style-type: none"> Quel est le schéma posologique du nivolumab durant la phase en monothérapie? <ul style="list-style-type: none"> La dose de 3 mg/kg jusqu'à hauteur de 240 mg toutes les deux semaines, vu que c'est le schéma posologique adopté dans d'autres indications. La dose de 6 mg/kg jusqu'à hauteur de 480 mg toutes les quatre semaines, car l'administration mensuelle réduirait la fréquence des visites du patient à la clinique. 	<ul style="list-style-type: none"> Selon la monographie du produit qui a reçu l'aval de Santé Canada, le nivolumab peut être administré jusqu'à concurrence de 240 mg toutes les deux semaines ou 480 mg toutes les quatre semaines en une perfusion intraveineuse d'une durée de 30 à 60 minutes, lorsqu'il est utilisé en monothérapie. Même si dans son autorisation réglementaire, Santé Canada ne mentionne pas la dose de 6 mg/kg jusqu'à concurrence de 480 mg, le CEEP partage l'avis du GOC voulant qu'il soit raisonnable d'administrer le nivolumab toutes les deux semaines à la dose de 3 mg/kg jusqu'au maximum de 240 mg ou toutes les quatre semaines à la dose de 6 mg/kg jusqu'au maximum de 480 mg durant la phase en monothérapie.
<ul style="list-style-type: none"> Dans la pratique clinique, les patients auront des pauses thérapeutiques et il se peut que la maladie progresse pendant une pause, qu'en est-il de la reprise du nivolumab en monothérapie dans un tel cas? Incidence sur le rapport cout/efficacité et sur l'analyse de l'impact budgétaire? 	<ul style="list-style-type: none"> Le GOC indique que ces pauses thérapeutiques seront probablement plus fréquentes dans la pratique clinique que dans l'essai clinique, qui ne les a pas autorisées. Il est donc raisonnable de reprendre le traitement lorsque la maladie a évolué durant une pause thérapeutique et cette décision relève de l'oncologue traitant. L'analyse de l'impact budgétaire et l'analyse cout/efficacité soumises n'étudient pas la possibilité d'une reprise du traitement après une interruption temporaire. Par conséquent, l'impact de la reprise du traitement lorsque la maladie progresse durant une pause thérapeutique est inconnu. Les autorités sanitaires auront à tenir compte de l'incertitude de ces facteurs au moment de la mise en œuvre.

<ul style="list-style-type: none"> • Quelle est la séquence appropriée des traitements ciblés oraux et des immunothérapies? Qu'en est-il de l'utilisation des thérapies ciblées orales une fois que la maladie a progressé pendant le traitement combinant nivolumab et ipilimumab? 	<ul style="list-style-type: none"> • Au moment de la mise en œuvre du remboursement du traitement combinant nivolumab et ipilimumab, les autorités sanitaires devraient se pencher sur la question de la séquence des traitements et en arriver ensemble à une approche commune. Bien que l'essai clinique CheckMate 214 offre des données probantes sur des résultats obtenus avec des antinéoplasiques subséquents, ces données ne sont pas suffisantes pour tirer une conclusion ferme au sujet de la séquence des traitements.
<ul style="list-style-type: none"> • Gaspillage de nivolumab. 	<ul style="list-style-type: none"> • Le modèle économique et l'analyse de l'impact budgétaire incorporent l'aspect du gaspillage à la fois pour le nivolumab et pour l'ipilimumab.
<ul style="list-style-type: none"> • Test diagnostique compagnon – expression de PD-L1. 	<ul style="list-style-type: none"> • Les résultats de l'essai clinique n'illustrent pas de différence d'efficacité selon le degré d'expression de PD-L1; donc, il n'y a pas lieu d'avoir un test diagnostique compagnon pour déterminer l'admissibilité au traitement.

CEEP = Comité d'experts en examen du PPEA; GCP = Groupe consultatif provincial; GOC = groupe d'orientation clinique.