

## COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)

### Recommandation finale au sujet du nivolumab (Opdivo) dans le traitement adjuvant du mélanome

<b>Médicament</b>	Nivolumab (Opdivo)
<b>Critère de remboursement demandé</b>	Le traitement adjuvant du mélanome avec atteinte ganglionnaire régionale, avec métastases en transit ou satellites sans atteinte ganglionnaire ou avec métastases à distance, après résection complète
<b>Demandeur</b>	Bristol-Myers Squibb Canada
<b>Fabricant</b>	Bristol-Myers Squibb Canada
<b>Date de l'avis de conformité</b>	Le 15 novembre 2018
<b>Date de présentation de la demande</b>	Le 27 août 2018
<b>Parution de la recommandation initiale</b>	Le 4 janvier 2019
<b>Parution de la recommandation finale</b>	Le 7 mars 2019

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

Le Comité d'experts en examen du PPEA (CEEP) formule la présente recommandation finale après avoir réexaminé la recommandation initiale et la rétroaction des parties prenantes admissibles. La recommandation finale du CEEP remplace la recommandation initiale.

<b>Cout du médicament</b>	
<b>Cout approximatif du médicament par patient, par mois (28 jours) :</b>	Le nivolumab coûte 1 956 \$ la fiole de 10 ml (100 mg). À la dose recommandée, le nivolumab coûte 263 \$ par jour ou 7 369 \$ par période de 28 jours.

<b>Recommandation du CEEP</b>	<p>Le CEEP recommande le remboursement du nivolumab (Opdivo) si et seulement si les conditions ci-dessous sont remplies :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Améliorer le rapport cout/efficacité jusqu'au degré acceptable.</li> <li>• Voir à la faisabilité de l'adoption (impact budgétaire).</li> </ul> <p>Si les conditions susmentionnées ne sont pas remplies, le CEEP recommande alors de ne pas rembourser le médicament. Le remboursement ne s'applique qu'à l'utilisation du médicament dans le traitement adjuvant de la maladie de stade IIIB/C/D et de stade IV (8<sup>e</sup> édition du système de stadification du mélanome de l'American Joint Committee on Cancer [AJCC]) après résection complète. Il doit y avoir eu résection complète de la maladie, y compris des métastases en transit; toutefois, la présence de micrométastases dans des ganglions lymphatiques régionaux après la biopsie du ganglion sentinelle est autorisée. Les patients admissibles au traitement le poursuivent jusqu'à la progression de la maladie ou pendant un an au maximum, selon la première de ces deux éventualités.</p> <p>Le CEEP formule cette recommandation puisqu'il est convaincu du bénéfice clinique net du nivolumab illustré par l'allongement d'importance clinique de la survie sans récurrence et le profil de toxicité maîtrisable. Il estime également que le nivolumab correspond aux valeurs et aux attentes des patients qui souhaitent avoir à leur disposition des options thérapeutiques efficaces qui entraînent le moins possible d'effets secondaires, qui stoppent la progression de la maladie et qui maintiennent la qualité de vie (QDV).</p> <p>Le CEEP conclut que le nivolumab peut être rentable comparativement à l'observation, mais, parce que l'impact budgétaire est sous-estimé, il est préoccupé par la capacité des administrations publiques à mettre en œuvre le remboursement du nivolumab.</p>
<b>Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes</b>	<p><b>Séquence optimale des traitements offerts après la progression de la maladie pendant le traitement par le nivolumab</b></p> <p>La séquence optimale des traitements du mélanome métastatique après le traitement adjuvant par le nivolumab est inconnue. Donc, le CEEP n'est pas en mesure de formuler une recommandation éclairée par des données probantes au sujet de l'ordre des traitements. Les provinces devront se pencher sur cette question au moment de la mise en œuvre de la recommandation de remboursement du nivolumab et il serait très utile qu'elles collaborent à l'élaboration d'une approche pancanadienne uniforme de détermination de la séquence optimale.</p> <p><b>Entente de prix pour atténuer l'impact budgétaire</b></p> <p>Comme le CEEP convient que le nivolumab dans le traitement adjuvant du mélanome de stade IIIB/C/D et de stade IV (8<sup>e</sup> édition du système de stadification du mélanome de l'AJCC) procure un bénéfice clinique net, il propose aux autorités sanitaires de négocier une entente de prix ou une structure de cout qui permettrait d'améliorer l'abordabilité du</p>

traitement.

### **Système de stadification utilisé dans la détermination de l'admissibilité des patients**

L'essai clinique CheckMate 238 a admis des patients atteints d'un mélanome de stade IIIB/C ou IV selon la 7<sup>e</sup> édition du système de stadification de l'AJCC, alors que la 8<sup>e</sup> édition de ce système est désormais en vigueur dans la pratique clinique. Par suite de la mise à jour du système de stadification, des patients qui n'étaient pas admissibles à l'essai CheckMate 238 y seraient admissibles, et l'inverse est vrai également. La précision accrue de la 8<sup>e</sup> édition du système de stadification de l'AJCC correspond à l'intention de l'essai clinique CheckMate 238, conçu pour inclure des patients à haut risque de récurrence et pour exclure les patients aux stades plus précoces de la maladie. D'ailleurs, il est peu probable que le traitement adjuvant soit nécessaire aux stades précoces de la maladie (stade IIIA). Par conséquent, le CEEP convient que les résultats de l'essai clinique CheckMate 238 sont applicables aux patients atteints d'un mélanome de stade IIIB/C/D ou IV selon la 8<sup>e</sup> édition du système de stadification. Dans sa rétroaction au sujet de la recommandation initiale du CEEP, le demandeur propose que les patients atteints d'un mélanome de stade IIIA soient admissibles au traitement par le nivolumab. Après avoir examiné les commentaires du groupe d'orientation clinique (CGOC), le Comité estime que les données probantes issues de l'essai clinique CheckMate 238 appuient l'utilisation du nivolumab dans le traitement du mélanome de stade IIIB/C/D ou IV d'après la 8<sup>e</sup> édition du système de stadification. En dépit d'une certaine complexité dans la détermination de la population de patients découlant de la révision de la 7<sup>e</sup> édition et de la parution de la 8<sup>e</sup> édition du système de stadification de l'AJCC, le Comité rappelle que l'intention de l'essai CheckMate 238 était d'inclure les patients à risque accru de récurrence et d'exclure les patients aux premiers stades de la maladie. Le Comité a également clarifié la formulation de la recommandation de remboursement pour préciser que le traitement vient après la résection complète d'un mélanome de stade IIIB/C/D ou IV selon la 8<sup>e</sup> édition du système de stadification du mélanome de l'AJCC. Il souligne qu'il doit y avoir eu résection complète de la maladie, y compris des métastases en transit; cependant, il peut y avoir des micrométastases dans des ganglions lymphatiques régionaux après une biopsie du ganglion sentinelle.

### **Dose fondée sur le poids et plafonnée**

Bien que des schémas posologiques peu fréquents aient été adoptés dans d'autres indications, les cliniciens peuvent opter pour le schéma de l'essai clinique, soit une administration bihebdomadaire étant donné que le traitement par le nivolumab dans cette indication est à visée curative. Le Comité a pris connaissance de la rétroaction de parties prenantes au sujet de la posologie du nivolumab à la suite de la parution de la recommandation initiale et de la rétroaction du GOC selon laquelle le traitement devrait se conformer aux meilleures données probantes disponibles. Le Comité convient donc qu'en général la posologie du nivolumab devrait être celle adoptée dans l'essai clinique.

**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 :

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

Le mélanome malin est un cancer de la peau relativement rare, mais d'évolution rapide; son incidence au Canada est estimée à 7 200 cas par an et elle est en hausse. C'est le cancer le plus fréquent chez les personnes âgées de 20 à 29 ans. Au diagnostic, la maladie sera localement avancée dans certains cas et, bien qu'elle pourra être traitée par la chirurgie, le risque de récurrence et de décès est élevé, les taux de survie à ce cancer associé à un risque élevé (stade IIID selon la 8<sup>e</sup> édition du système de stadification de l'AJCC) en cinq et dix ans étant respectivement de 32 % et de 24 %. Au Canada, l'interféron (IFN) alpha à haute dose est indiqué dans le traitement adjuvant à l'ablation chirurgicale en l'absence de maladie à dissémination métastatique chez les patients de 18 ans ou plus à haut risque de récurrence systémique. Toutefois, le médicament est peu prescrit dans la pratique en raison de son profil de toxicité. La plupart des patients lui préfèrent la seule observation. Bien qu'un certain nombre d'immunothérapies et de traitements ciblés soient à l'étude dans cette indication, soit le mélanome de stade III ou IV, les options dans le traitement adjuvant sont limitées à l'heure actuelle, particulièrement les thérapies systémiques. Le CEEP convient donc du besoin d'options thérapeutiques efficaces destinées au traitement adjuvant du mélanome après l'ablation chirurgicale.

Le CEEP se penche sur les résultats d'un essai clinique comparatif randomisé, CheckMate 238, qui compare le nivolumab et l'ipilimumab sur les plans de l'efficacité et de l'innocuité dans le traitement adjuvant du mélanome de stade IIIB/C ou IV après résection. L'étude CheckMate 238 démontre que le nivolumab amène une amélioration de la survie sans récurrence (SSR) statistiquement significative et d'importance clinique comparativement à l'ipilimumab. Les données sur la survie globale (SG) ne sont pas définitives. Pour ce qui est du profil de toxicité du nivolumab par rapport à celui de l'ipilimumab, les événements indésirables graves (EIG), les événements indésirables (EI) de grade 3 ou 4, les EI de grade 3 ou 4 reliés au traitement, les EI de grade 3 ou 4 motivant un arrêt du traitement et les EI de grade 3 ou 4 reliés au traitement motivant un arrêt du traitement sont tous plus nombreux dans le groupe de l'ipilimumab que dans l'autre groupe. Dans l'ensemble, le nivolumab a un profil de toxicité maîtrisable comparativement à l'ipilimumab. Le CEEP examine les données de l'essai CheckMate 238 ayant trait aux résultats rapportés par les patients. Bien qu'il n'y ait pas de différence pertinente en pratique clinique quant à la QDV entre les deux groupes de traitement, les patients du groupe de l'ipilimumab qui remplissent les questionnaires sur la QDV sont peu nombreux (moins de 30 % à la dernière évaluation) en raison des arrêts de traitement. Le Comité conclut donc à la possibilité d'une détérioration de la QDV dans le groupe de l'ipilimumab si l'on tient compte des données manquantes. Somme toute, il estime que le nivolumab procure un bénéfice clinique net comparativement à l'ipilimumab d'après l'amélioration d'importance clinique de la SSR, l'absence de détérioration de la QDV, le profil de toxicité maîtrisable et le besoin d'options thérapeutiques plus efficaces et tolérables.

Pour ce qui est de l'ipilimumab en tant que comparateur dans l'essai clinique CheckMate 238, le CEEP souligne qu'il n'est pas offert au Canada dans le traitement adjuvant du mélanome. Cependant, les options thérapeutiques offertes à l'heure actuelle comme l'interféron (IFN) ne procurent pas de bénéfice important en général et ont des effets toxiques substantiels. Le Comité examine les résultats d'une comparaison de traitements indirecte et d'une métaanalyse en réseau comparant le nivolumab à l'observation et à l'IFN, présentées par le fabricant. Les résultats de ces analyses indiquent que le traitement adjuvant par le nivolumab est associé à une réduction du risque de récurrence du cancer ou de décès comparativement à l'IFN ou à l'observation/placébo. Le nivolumab a un profil d'innocuité similaire à celui du placebo, mais comporte un risque d'EI de grade 3 ou 4 et d'abandon de traitement pour cause d'EI statistiquement moindre que l'IFN. Les différences de QDV entre les groupes ne sont pas statistiquement significatives, laissant entrevoir que la QDV des patients traités par le nivolumab et celle des patients recevant un placebo sont comparables. La SG n'est pas évaluée dans la comparaison entre le nivolumab et d'autres traitements de référence en raison de l'absence de données complètes.

Le Comité aborde la question de la généralisabilité des résultats de l'essai clinique dans un certain nombre de groupes de patients. L'essai clinique a admis exclusivement des patients atteints d'un mélanome de stade IIIB/C ou IV conformément à la 7<sup>e</sup> édition du système de stadification de l'AJCC alors que la pratique clinique est depuis passée à la 8<sup>e</sup> édition de ce système de stadification. Avec la parution de cette dernière édition, des patients, qui n'étaient pas admissibles à l'essai en fonction de la 7<sup>e</sup> édition, le seraient désormais, tandis que d'autres, jugés admissibles à l'essai clinique, seraient maintenant considérés comme étant inadmissibles. La plus grande précision de la 8<sup>e</sup> édition du système de stadification de l'AJCC rejoint l'intention de l'essai clinique CheckMate 238 conçu pour

inclure les patients à risque accru de récurrence et pour exclure les patients aux premiers stades de la maladie. Effectivement, il est peu probable que le traitement adjuvant soit nécessaire aux premiers stades de la maladie (jusqu'au stade IIIA). Ainsi, le Comité convient que les résultats de l'essai clinique CheckMate 238 s'appliquent aux patients atteints d'un mélanome de stade IIIB/C/D ou IV selon la 8<sup>e</sup> édition du système de stadification. Dans sa rétroaction au sujet de la recommandation initiale, le demandeur propose que les patients atteints d'un mélanome de stade IIIA soient admissibles au traitement par le nivolumab. Après avoir pris en considération les observations du groupe d'orientation clinique (GOC) du PPEA, le Comité estime que les données probantes actuelles provenant de l'essai clinique CheckMate 238 appuient l'utilisation du nivolumab dans le traitement adjuvant du mélanome de stade IIIB/C/D ou IV selon la 8<sup>e</sup> édition du système de stadification. Bien que le passage de la 7<sup>e</sup> à la 8<sup>e</sup> édition du système de stadification de l'AJCC amène une certaine complexité quant à la population de patients, le CEEP rappelle l'intention de l'essai clinique CheckMate 238, soit d'inclure les patients à risque accru de récurrence et d'exclure les patients aux premiers stades de la maladie. Des essais cliniques en cours évaluent l'efficacité et l'innocuité du traitement adjuvant du mélanome de stade IIC; le Comité préconise d'attendre les résultats de ces essais avant de décider d'utiliser le nivolumab chez ces patients. Par ailleurs, les patients admis à l'essai clinique devaient avoir subi un curage ganglionnaire si des micrométastases avaient été détectées à la biopsie du ganglion sentinelle. Cependant, des données probantes récentes établissent que l'observation de ces patients constitue une stratégie thérapeutique viable, car la lymphadénectomie n'améliore pas la survie. Par conséquent, le Comité, à l'instar du GOC, convient que les résultats de l'essai clinique CheckMate 238 s'appliquent aux patients qui n'ont pas subi de curage ganglionnaire après la détection de micrométastases ganglionnaires. De plus, l'essai a convenu de recruter des patients âgés de plus de 15 ans, mais le plus jeune patient admis était âgé de 18 ans. L'utilisation du nivolumab chez des enfants qui, par ailleurs, satisfont les critères d'inclusion de l'essai clinique CheckMate 238 pourrait être envisagée au cas par cas et la décision devrait être du ressort de l'oncologue traitant. Le Comité propose de ne pas restreindre le traitement adjuvant par le nivolumab en fonction de l'expression du ligand de mort cellulaire programmée de type 1 (PD-L1; programmed death-ligand 1), car rien de probant ne laisse entrevoir une différence d'efficacité du nivolumab selon l'expression de PD-L1. L'essai clinique a aussi exclu les patients atteints d'un trouble auto-immun. D'après l'opinion du GOC, le CEEP estime que le nivolumab en traitement adjuvant à la chirurgie chez les patients atteints d'une affection à médiation immunitaire qui, par ailleurs, remplissent les critères d'inclusion de l'essai clinique CheckMate 238 devrait être envisagée au cas par cas de concert avec l'oncologue traitant.

D'après les observations des groupes de défense des intérêts des patients, les patients souhaitent avoir à leur disposition des options de traitement qui prolongent la survie, entraînent le moins possible d'effets secondaires, stoppent la progression de la maladie et améliorent ou maintiennent la QDV. Les patients traités par l'IFN ont subi beaucoup d'effets secondaires, incontrôlables à leur avis. Sur la foi des résultats de l'essai clinique CheckMate 238 qui démontrent une amélioration statistiquement significative de la SSR, un profil de toxicité maîtrisable et le maintien de la QDV, le Comité conclut que le nivolumab correspond aux valeurs et aux attentes des patients. Il ajoute que la SG n'est pas définitive dans l'essai clinique, mais les résultats d'une comparaison de traitements indirecte et d'une métaanalyse en réseau donnent à penser que le nivolumab est supérieur à l'observation pour ce qui est de la SG.

Le CEEP délibère à propos de la rentabilité du nivolumab par comparaison avec l'observation; il conclut que, au prix indiqué et selon l'analyse économique soumise, le nivolumab peut être rentable. Il en arrive à cette conclusion tout en constatant une certaine incertitude dans le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) découlant de l'incertitude quant à l'efficacité clinique relative du nivolumab par rapport à l'observation. En l'absence de comparaisons directes et en raison du caractère non définitif des données sur la survie de l'essai clinique CheckMate 238, ce sont des données probantes indirectes qui fondent l'estimation de l'efficacité comparative du nivolumab et de l'observation en ce qui a trait à la SSR, et la SSR est utilisée pour prévoir la SG. Des données probantes publiées soutiennent la valeur de prévision de la SSR dans ce contexte; toutefois, le groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA dénote une grande variation dans la formule prévisionnelle utilisée pour établir la correspondance entre la SSR et la SG. À l'étude de cette variation dans le modèle, le GOE constate que c'est l'élément qui exerce la plus grande influence sur le RCED. De plus, les hypothèses quant à l'horizon temporel et à la proportion de patients recevant la pleine dose de nivolumab ont un effet sur l'estimation du rapport cout/efficacité. La majorité du bénéfice de SG se produit dans les cinq premières années, de sorte que le raccourcissement de l'horizon temporel n'a pas un grand impact sur le RCED. Bien que des modifications de divers intrants du modèle aient été étudiées, le modèle ne bronche pas pour la plupart des autres modifications. Après la parution de la recommandation initiale, le Groupe consultatif provincial (GCP) a souligné l'incertitude associée à l'estimation de l'effet clinique, qui se répercute sur le rapport cout/efficacité du nivolumab. Comme l'essai clinique CheckMate 238 n'offre des données de suivi que sur une période de deux ans, une incertitude demeure quant à la validité de l'estimation de la SG à long terme dans la modélisation. Vu que les estimations de la SG comparative sont l'élément qui a l'impact le plus important sur le RCED, le Comité convient que le RCED variera notablement si les données à long terme font ressortir des gains différentiels moindres de SG. En fin de compte, le Comité entérine les estimations provenant de l'analyse du GOE en ajoutant que les données sur la SG durant le suivi à long terme viendront préciser le véritable RCED. Tenant compte de l'incertitude, il conclut que le nivolumab peut être rentable.

Le Comité aborde la question de la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement du nivolumab dans le traitement adjuvant du mélanome de stade IIIB/C/D ou IV, conformément à la 8<sup>e</sup> édition du système de stadification de l'AJCC, après ablation chirurgicale. L'analyse d'impact budgétaire sous-estime de beaucoup la part de marché du nivolumab et surestime l'utilisation de l'IFN, option de traitement choisie peu fréquemment en raison de sa toxicité. Le Comité s'attend à ce que la majorité des patients se voient prescrire le nivolumab en traitement adjuvant. Donc, la population de patients admissibles à ce traitement pourrait être beaucoup plus nombreuse que ce que prévoit l'analyse d'impact budgétaire soumise. Au vu de l'impact budgétaire possiblement substantiel du nivolumab, les provinces devraient adopter des mesures pour le limiter. L'analyse d'impact budgétaire est sensible au poids du patient, au multiplicateur de part de marché, à la population canadienne et au nombre de nouveaux cas diagnostiqués à l'âge de 15 ans ou plus.

D'autres immunothérapies et des traitements ciblés sont à l'étude dans cette indication. Toutefois, jusqu'à ce que des données probantes soient examinées dans le cadre d'une évaluation aux fins de remboursement, rien de probant ne permet pour le moment de déterminer l'ordre du nivolumab par rapport aux autres thérapies adjuvantes chez les patients qui sont toujours candidats à la chirurgie. Après la parution de la recommandation initiale, des parties prenantes ont transmis des commentaires sur la séquence des médicaments. Le Comité rappelle que rien de probant ne permet d'éclaircir cette question dans le présent contexte. Selon le GOC, la décision quant au traitement subséquent sera fonction de plusieurs facteurs. L'essai clinique n'a pas autorisé de report ou d'interruption de dose. Cependant, pour les patients en pause thérapeutique pour cause d'effets toxiques, il semble raisonnable, de l'avis du Comité, de reprendre le traitement si l'oncologue traitant le juge bon. Bien qu'il puisse y avoir des circonstances qui font en sorte que le patient ne puisse amorcer le traitement adjuvant au moment opportun, le traitement adjuvant devrait être instauré après l'intervention chirurgicale conformément aux critères de l'essai clinique CheckMate 238 (dans les 12 semaines de la disparition de toute trace macroscopique de la maladie par la chirurgie). Après la parution de la recommandation initiale, le GCP a abordé la question de la durée de traitement totale. Le Comité note que la décision de reprendre le traitement et la durée de traitement par la suite seront établies au cas par cas et relèveront du clinicien traitant.

## 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'orientation clinique et économique du PPEA;
- les observations de deux groupes de défense des intérêts des patients, Réseau mélanome Canada (RMC) et La Fondation sauve ta peau (FSTP);
- 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 défense des patients, Réseau Mélanome Canada;
- un groupe de cliniciens inscrits, le Comité consultatif sur les médicaments, cancer de la peau, Action Cancer Ontario;
- le GCP;
- le demandeur, Bristol Myers-Squibb.

Dans sa recommandation initiale, le CEEP préconise le remboursement du nivolumab (Opdivo) à la condition de voir à la faisabilité de son adoption (impact budgétaire). D'après la rétroaction au sujet de cette recommandation, le fabricant, le GCP, le groupe de défense des patients et le groupe de cliniciens inscrits l'appuient en partie.

## Bénéfice clinique global

### Portée de la revue systématique du PPEA

Le but de la revue systématique consiste à évaluer l'efficacité et l'innocuité du nivolumab (Opdivo) dans le traitement adjuvant du mélanome de stade III ou IV après résection complète.

## Étude retenue : essai clinique de phase III randomisé et comparatif avec traitement non standard

La revue systématique du PPEA porte sur un essai clinique comparatif randomisé de phase III, à double insu et multicentrique comparant le nivolumab à l'ipilimumab sur les plans de l'efficacité (survie sans récurrence [SSR]) et de l'innocuité dans le traitement du mélanome de stade III ou IV après ablation chirurgicale (étude CheckMate 238; 906 patients).

La revue systématique du PPEA offre également de l'information contextuelle sur l'évaluation d'une métaanalyse en réseau soumise par le fabricant portant sur l'efficacité et l'innocuité relative du nivolumab en traitement adjuvant comparativement à d'autres thérapies dans la prise en charge du mélanome de stade avancé après résection. Les résultats de la comparaison de traitements indirecte et de la métaanalyse en réseau montrent que le nivolumab en traitement adjuvant est associé à une réduction du risque de récurrence du cancer ou de décès comparativement à l'IFN ou à l'observation vigilante/placébo. Le nivolumab a un profil d'innocuité similaire à celui du placébo, mais comporte un risque statistiquement moindre d'EI de grade 3 ou 4 et d'abandons de traitement pour cause d'EI que l'IFN. Les différences de QDV entre les groupes ne sont pas statistiquement significatives, ce qui laisse entrevoir que la QDV des patients traités par le nivolumab et celle des patients recevant un placebo sont comparables. La SG n'est pas évaluée dans la comparaison entre le nivolumab et d'autres traitements de référence en raison de l'absence de données complètes.

## Population étudiée : patients atteints d'un mélanome de stade IIIB/C ou IV selon la 7<sup>e</sup> édition du système de stadification de l'AJCC

L'un des principaux critères d'admissibilité est l'âge de 15 ans ou plus, sauf là où la réglementation ou des politiques de l'établissement n'autorisent pas la participation de personnes de moins de 18 ans (population pédiatrique). Dans pareil cas, la population admissible est celle âgée de 18 ans ou plus. Le Comité estime que l'utilisation du nivolumab chez des enfants qui, par ailleurs, satisfont les critères d'inclusion de l'essai clinique CheckMate 238 pourrait être envisagée au cas par cas et que la décision devrait être du ressort de l'oncologue traitant. Les autres principaux critères d'inclusion sont la lymphadénectomie régionale ou la résection complète dans les 12 semaines avant la répartition aléatoire, un mélanome de stade IIIB/C ou IV avant la lymphadénectomie régionale ou la résection complète, pas de traitement anticancéreux auparavant et un indice fonctionnel Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 ou de 1. Le Comité précise que des données probantes récentes établissent que l'observation des patients porteurs de micrométastases constitue une stratégie thérapeutique viable, car la lymphadénectomie n'améliore pas la survie. Par conséquent, à l'instar du GOC, il convient que les résultats de l'essai clinique CheckMate 238 s'appliquent aux patients qui n'ont pas subi de curage ganglionnaire. Les patients qui ont subi l'ablation de métastases cérébrales pouvaient participer à l'essai clinique.

Les patients admis à l'essai clinique ont subi l'ablation d'un mélanome de stade IIIB, IIIC ou IV, sont des hommes en majorité (57 % à 59 %) et ont un indice fonctionnel ECOG de 0 (90,3 %) ou de 1 (9,7 %). Le CEEP estime que le nivolumab devrait être prescrit à des patients en bon état fonctionnel et qu'il devrait être envisagé au cas par cas de concert avec l'oncologue traitant dans le traitement adjuvant à la chirurgie chez les patients atteints d'une affection à médiation immunitaire qui, par ailleurs, remplissent les critères d'inclusion de l'essai clinique CheckMate 238.

L'essai clinique a admis exclusivement des patients atteints d'un mélanome de stade IIIB/C ou IV conformément à la 7<sup>e</sup> édition du système de stadification de l'AJCC, alors que la pratique clinique est depuis passée à la 8<sup>e</sup> édition de ce système de stadification. Avec la parution de cette dernière édition, des patients, qui n'étaient pas admissibles à l'essai en fonction de la 7<sup>e</sup> édition, le seraient désormais, tandis que d'autres, jugés admissibles à l'essai clinique, seraient maintenant considérés comme étant inadmissibles. La précision accrue de la 8<sup>e</sup> édition du système de stadification de l'AJCC rejoint l'intention de l'essai clinique CheckMate 238 conçu pour inclure les patients à haut risque de récurrence et pour exclure les patients aux premiers stades de la maladie. Effectivement, il est peu probable que le traitement adjuvant soit nécessaire aux premiers stades de la maladie (jusqu'au stade IIIA). Ainsi, le Comité convient que les résultats de l'essai clinique CheckMate 238 s'appliquent aux patients atteints d'un mélanome de stade IIIB/C/D ou IV selon la 8<sup>e</sup> édition du système de stadification. Dans sa rétroaction au sujet de la recommandation initiale, le demandeur propose que les patients atteints d'un mélanome de stade IIIA soient admissibles au traitement par le nivolumab. Après avoir pris en considération les observations du groupe d'orientation clinique (GOC) du PPEA, le Comité estime que les données probantes actuelles provenant de l'essai clinique CheckMate 238 appuient l'utilisation du nivolumab dans le traitement adjuvant du mélanome de stade IIIB/C/D ou IV selon la 8<sup>e</sup> édition du système de stadification. Bien que le passage de la 7<sup>e</sup> à la 8<sup>e</sup> édition du système de stadification de l'AJCC amène une certaine complexité quant à la population de patients, le CEEP rappelle l'intention de l'essai clinique CheckMate 238, soit d'inclure les patients à risque accru de récurrence et d'exclure les patients aux premiers stades de la maladie.

La posologie recommandée du nivolumab est de 3 mg/kg par perfusion intraveineuse en 60 minutes toutes les deux semaines jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques intolérables. Dans l'essai clinique, le traitement se poursuit jusqu'à la confirmation de la progression de la maladie, l'apparition d'effets toxiques intolérables ou le retrait du consentement.

### Principaux résultats quant à l'efficacité : allongement significatif de la survie sans récurrence

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité sur lequel se penche le CEEP est la survie sans récurrence (SSR). Les principaux critères d'évaluation secondaires sont la SG, la qualité de vie liée à la santé (QVLS) et l'innocuité. Au moment de l'analyse intermédiaire de la SSR (fin de la collecte des données le 15 mai 2017, suivi minimal de 18 mois), la SSR médiane n'est pas atteinte dans ni l'un ni l'autre des groupes. Les taux de SSR avec le nivolumab et l'ipilimumab sont respectivement de 66,4 % et de 52,7 %. Le traitement adjuvant par le nivolumab est associé à une SSR prolongée comparativement au traitement adjuvant par l'ipilimumab chez les patients atteints d'un mélanome de stade IIIB/C ou IV après résection (rapport des risques instantanés [RRI] de 0,65; intervalle de confiance [IC] à 97,56 % de 0,51 à 0,83;  $P < 0,001$ ). Le CEEP convient que les résultats de l'essai clinique CheckMate 238 démontrent un allongement statistiquement significatif et d'importance clinique de la SSR avec le nivolumab comparativement à l'ipilimumab. Au moment de l'analyse intermédiaire, les données sur la SG n'étaient pas définitives.

### Résultats rapportés par les patients : les données manquantes pourraient expliquer l'absence de différence entre les groupes

La QVLS est mesurée à l'aide des questionnaires Quality-of-Life Questionnaire – Core 30 de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer, indice d'utilité European Quality of Life–5 Dimensions (EQ-5D) et échelle visuelle analogique (ÉVA) EQ-5D. La variation moyenne du score initial en 49 semaines est rapportée pour ce qui est de l'état de santé global, du questionnaire EQ-5D et de l'ÉVA. Il n'y a pas de variation d'importance clinique des scores aux instruments de mesure choisis. Les échelles fonctionnelles individuelles et des symptômes ne sont pas disponibles. Les patients du groupe de l'ipilimumab qui remplissent les questionnaires sur la QDV sont peu nombreux (moins de 30 % à la dernière évaluation) en raison des arrêts de traitement. Le Comité conclut donc à la possibilité d'une détérioration de la QDV dans le groupe de l'ipilimumab si l'on tient compte des données manquantes.

### Innocuité : profil de toxicité maîtrisable comparativement à celui de l'ipilimumab

Dans la comparaison entre le nivolumab et l'ipilimumab, les événements indésirables graves (EIG) (respectivement 17,5 % et 40,4 %), les EIG de grade 3 ou 4 (respectivement 25,4 % et 55,2 %), les EI de grade 3 ou 4 reliés au traitement (respectivement 14,4 % et 45,9 %), les EI de grade 3 ou 4 motivant un abandon de traitement (respectivement 9,7 % et 42,6 %) et les EI de grade 3 ou 4 reliés au traitement motivant un abandon de traitement (respectivement 3,5 % et 30,0 %) sont tous moins nombreux dans le groupe du nivolumab que dans le groupe de l'ipilimumab. Deux décès surviennent dans le groupe de l'ipilimumab, plus de 100 jours après la dernière dose du médicament dans les deux cas. Les deux décès sont attribués au traitement. En définitive, le CEEP convient que le nivolumab a un profil de toxicité maîtrisable comparativement à celui de l'ipilimumab.

### Besoin et fardeau de la maladie : risque de récurrence élevé pour une maladie à haut risque

Le mélanome malin est un cancer de la peau relativement rare, mais d'évolution rapide; son incidence au Canada est estimée à 7 200 cas par an. C'est le cancer le plus fréquent chez les personnes âgées de 20 à 29 ans, d'où une incidence sociétale disproportionnée. En dépit des efforts déployés par des groupes de défense des patients et des campagnes de sensibilisation du public aux facteurs de risque, l'incidence du mélanome est à la hausse au Canada. Au diagnostic, la maladie sera au stade précoce dans la plupart des cas et elle pourra être guérie par la seule chirurgie; toutefois, elle sera localement avancée dans certains cas et, bien qu'elle pourra être traitée par la chirurgie, le risque de récurrence et de décès est élevé, les taux de survie en cinq et dix ans à ce cancer associé à un risque élevé (stade IIID selon la 8<sup>e</sup> édition du système de stadification de l'AJCC) étant respectivement de 32 % et de 24 %.

En parallèle à l'amélioration de la survie des patients atteints d'un mélanome métastatique, l'on tente de réduire le risque de récurrence et de décès des patients atteints d'un mélanome localement avancé non métastatique dans le cadre du traitement adjuvant. Au Canada, l'interféron (IFN) alpha à haute dose est indiqué dans le traitement adjuvant à l'ablation chirurgicale (dans les 56 jours de l'intervention chirurgicale, selon la monographie du médicament) en l'absence de maladie à dissémination métastatique chez les patients de 18 ans ou plus à haut risque de récurrence systémique. Toutefois, le médicament est peu prescrit dans la pratique, la plupart des patients lui préfèrent la seule observation. Bien qu'un certain nombre d'immunothérapies et de traitements ciblés soient à l'étude dans cette indication, soit le mélanome de stade III ou IV après résection, les options dans le traitement adjuvant sont limitées à l'heure actuelle, particulièrement les thérapies systémiques. Le CEEP convient donc du besoin d'options thérapeutiques efficaces destinées au traitement adjuvant du mélanome après l'ablation chirurgicale.

## Commentaires de cliniciens inscrits : grand besoin à combler pour ce qui est d'autres options de traitement

Les cliniciens inscrits précisent que le seul traitement adjuvant remboursé actuellement dans le traitement d'un mélanome de stade II ou III à haut risque ou d'un mélanome de stade IV, après résection, est l'IFN à haute dose, option thérapeutique qui ne fait pas beaucoup pour la survie ou la maladie métastatique et qui entraîne des effets toxiques notables, dont la fièvre, des symptômes d'allure grippale, la myélosuppression, une toxicité hépatique et la dépression. Ils ajoutent que l'IFN est rarement prescrit dans cette indication, les patients lui préférant l'observation. Ils estiment qu'il y a un grand besoin à combler dans le traitement du mélanome.

Même s'il n'y a pas d'essais cliniques comparant les deux médicaments directement, les cliniciens inscrits sont d'avis que le nivolumab a un meilleur profil d'efficacité et d'innocuité que celui de l'IFN. Le nivolumab remplacerait l'IFN, le traitement offert à l'heure actuelle, ou l'observation seulement. Selon eux, le choix du traitement adjuvant ne devrait pas avoir d'incidence sur les options de traitement de la maladie métastatique, les patients étant admissibles à un traitement ciblé oral par la suite, que ce soit le pembrolizumab ou le traitement combinant l'ipilimumab et le nivolumab. Toutefois, il n'y a pas de données probantes qui permettraient d'éclairer la question de l'ordre des médicaments dans le traitement de la maladie métastatique. Les cliniciens inscrits, le GOC et le CEEP s'entendent pour dire que la lymphadénectomie n'est pas nécessaire avant le traitement par le nivolumab, comme le soutiennent des données probantes récentes provenant de Faries MB et coll.

L'un des cliniciens inscrits indique que le risque de récurrence métastatique est plus grand dans le mélanome de stade IIC que dans le mélanome de stade IIIA, et qu'il est fort possible que le médicament soit prescrit hors indication dans le traitement de la maladie au risque plus élevé, soit la maladie de stade IIC. Des essais cliniques en cours évaluent l'efficacité et l'innocuité du traitement adjuvant du mélanome de stade IIC; le Comité préconise d'attendre les résultats de ces essais avant de prendre la décision d'utiliser le nivolumab chez ces patients.

## Valeurs et attentes des patients

### Valeurs des patients atteints d'un mélanome : crainte et anxiété, incidence sur la qualité de vie

Le CEEP examine les commentaires de deux groupes de défense des intérêts des patients, Réseau mélanome Canada (RMC) et La Fondation sauve ta peau (FSTP). Les deux organismes ont recueilli les observations de 381 personnes, des patients et des aidants, dont celles de 37 patients recevant le nivolumab comme traitement adjuvant du mélanome.

La moitié des patients à tout le moins mentionnent la crainte ou l'anxiété, la présence de cicatrices et le défigement, la fatigue, la douleur et la dépression au chapitre des problèmes engendrés par le mélanome. Ils parlent aussi de la souffrance qu'ils éprouvent, des effets dévastateurs de la maladie sur leur vie, sur leur emploi, leurs relations familiales et amicales, et de l'anxiété qu'elle suscite. Les patients traités par l'IFN ont subi une grande fatigue et des symptômes d'allure grippale. Presque tous les répondants ont perdu du poids (95 %), ont été aux prises avec des symptômes de dépression (90 %), de l'alopécie ou l'amincissement des cheveux (90 %) ou des nausées et vomissements (90 %). Tous les répondants traités par l'IFN qualifient leurs symptômes de non maîtrisables et 95 % estiment que le traitement n'en vaut pas la peine, les effets secondaires l'emportant sur les résultats, car tous ont subi une récurrence de la maladie en mélanome de stade IV. Les patients en observation déplorent l'absence d'options de traitement, convaincus que si un autre traitement avait été offert, leur état ne se serait pas aggravé.

Les aidants ressentent un stress énorme et sont dévorés par l'anxiété à la seule pensée de l'absence d'options dans le traitement adjuvant de la maladie après la chirurgie. Ils sont submergés par les responsabilités accrues de la prestation de soins à un proche, la nécessité de s'absenter du travail pour l'accompagner aux rendez-vous et en prendre soin à la maison, les répercussions financières de la perte de revenu et des coûts médicaux accrus, les perspectives d'avenir incertaines et la crainte de perdre un être cher. La plupart des aidants indiquent que la maladie a un effet négatif sur leur famille en raison du sentiment de stress qui envahit les enfants.

### Valeurs des patients au sujet du traitement : allongement de la survie, profil des effets secondaires et qualité de vie

D'après les observations des groupes de défense des intérêts des patients, ceux-ci souhaitent avoir à leur disposition des options de traitement qui prolongent la survie, entraînent le moins possible d'effets secondaires, stoppent la progression de la maladie et améliorent la QDV. Des 37 patients ayant reçu le nivolumab en traitement adjuvant d'un mélanome de stade III, 28 disent avoir éprouvé moins d'effets secondaires qu'avec l'IFN et des effets secondaires différents, de sorte que leur QDV s'en est trouvée améliorée. La fatigue et la faiblesse (53 %; n = 25), l'éruption

cutanée (35 %; n = 16) et la douleur musculaire et articulaire (30 %; n = 14) sont les effets secondaires mentionnés par des patients traités par le nivolumab pour une maladie métastatique dans le cadre d'un essai clinique. D'autres effets secondaires ont été rapportés, mais ils sont beaucoup moins fréquents. Des 47 patients ayant reçu le nivolumab en traitement adjuvant ou en traitement de la maladie métastatique, 46 estiment que le traitement en valait la peine en dépit des effets secondaires. Les visites fréquentes à l'hôpital pour recevoir le nivolumab ont causé des problèmes au travail et ont eu des répercussions financières; néanmoins, les patients étaient disposés à participer à l'essai clinique.

Les patients reviennent sur la tolérabilité comparative des immunothérapies et des thérapies ciblées par rapport à l'IFN, qui, à leurs yeux, est pratiquement intolérable, 70 % des patients cessant le traitement avant qu'une année se soit écoulée. Par ailleurs, le traitement par l'IFN ne leur procure pas un bénéfice net sur le plan de la SG et il n'est plus offert dans la plupart des établissements. Enfin, ils soulignent le besoin de traitements plus efficaces et d'un choix de traitements plus varié, la nécessité d'une meilleure accessibilité des traitements et de la couverture des coûts par le gouvernement du Canada ou des assureurs privés. Le CEEP convient que l'allongement de la SSR, le profil de toxicité maîtrisable et le maintien de la QDV observés avec le nivolumab dans l'essai clinique CheckMate 238 correspondent aux valeurs et aux 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 une analyse cout/efficacité et une analyse cout/utilité comparant le nivolumab et l'observation dans le traitement adjuvant du mélanome de stade III à stade IV. Le demandeur a transmis une comparaison entre le nivolumab et l'IFN à haute dose; cependant, le GOE a choisi de présenter seulement l'analyse de la comparaison entre le nivolumab et l'observation en raison de l'utilisation limitée de l'IFN en pratique clinique pour cause d'effets secondaires toxiques.

### Fondement du modèle économique : comparaison de traitements indirecte et mise en correspondance entre la survie sans récurrence et la survie globale estimée

Les coûts pris en compte sont les coûts d'acquisition et d'administration des médicaments, les coûts de surveillance de la maladie, les coûts des traitements subséquents et les coûts des EI reliés au traitement.

Les principales estimations de l'effet clinique prises en considération dans l'analyse sont la SSR, la SG, les valeurs d'utilité et de désutilité. En l'absence de comparaisons directes et en raison du caractère non définitif des données sur la survie de l'essai clinique CheckMate 238, les estimations de l'efficacité comparative du nivolumab et de l'observation pour ce qui est de la SSR s'appuient sur des données probantes indirectes; la SSR est utilisée pour ensuite prévoir la SG. Des données probantes publiées soutiennent la valeur de prévision de la SSR dans ce contexte, mais le GOE dénote une grande variation dans la formule prévisionnelle utilisée pour établir la correspondance entre la SSR et la SG.

### Coûts liés au médicament : nouveau cout différentiel

Le nivolumab coûte 782,22 \$ la fiole de 40 mg ou 1 955,56 \$ la fiole de 100 mg. À la dose recommandée de 3 mg/kg par la voie intraveineuse toutes les deux semaines pendant un an, le traitement par le nivolumab coûte 96 062 \$ par an pour le patient de poids moyen et au taux de cessation du traitement de l'essai clinique CheckMate 238. Le médicament coûte 263 \$ par jour ou 7 369 \$ par période de 28 jours.

Dans la modélisation, aucun coût n'est pris en considération pour ce qui est de l'observation.

L'IFN coûte 218,76 \$ les 15 millions d'unités (MU), 364,60 \$ les 25 MU ou 729,19 \$ les 50 MU. À la posologie recommandée de 20 MU/m<sup>2</sup> cinq jours par semaine pendant quatre semaines et de 10 MU/m<sup>2</sup> trois jours par semaine pendant 48 semaines, le coût annuel moyen du traitement par l'IFN à haute dose est de 31 889,65 \$ pour le patient à la surface corporelle moyenne et au taux de cessation du traitement de l'essai clinique CheckMate 238. Le médicament coûte 87 \$ par jour ou 2 446 \$ par période de 28 jours.

### Estimation du rapport cout/efficacité : prévision de la survie globale en fonction de la survie sans récurrence

Le CEEP délibère à propos du rapport cout/efficacité du nivolumab par comparaison avec l'observation; il conclut que, au prix indiqué et selon l'analyse économique soumise, le nivolumab peut être rentable. Il en arrive à cette conclusion tout en constatant une certaine incertitude dans le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) découlant de l'incertitude quant à l'efficacité clinique relative du nivolumab par rapport à l'observation. Ce sont des données probantes indirectes qui fondent l'estimation de l'efficacité comparative du nivolumab et de l'observation en ce qui a

trait à la SSR, et la SSR est utilisée pour prévoir la SG. Au vu de la grande variation dans la formule prévisionnelle utilisée pour établir la correspondance entre la SSR et la SG, le GOE a étudié cet intrant dans le modèle et note que c'est l'élément qui exerce la plus grande influence sur le RCED. De plus, les hypothèses quant à l'horizon temporel et à la proportion de patients recevant la pleine dose de nivolumab ont un effet sur l'estimation du rapport cout/efficacité. La majorité du bénéfice de SG se produit dans les cinq premières années, de sorte que le raccourcissement de l'horizon temporel n'a pas un grand impact sur le RCED. Bien que des modifications de divers intrants du modèle aient été étudiées, le modèle ne bronche pas pour la plupart des autres modifications. Après la parution de la recommandation initiale, le Groupe consultatif provincial (GCP) a souligné l'incertitude associée à l'estimation de l'effet clinique, qui se répercute sur le rapport cout/efficacité du nivolumab. Comme l'essai clinique CheckMate 238 n'offre des données de suivi que sur une période de deux ans, une incertitude demeure quant à la validité de l'estimation de la SG à long terme dans la modélisation. Vu que les estimations de la SG comparative sont l'élément qui a l'impact le plus important sur le RCED, le Comité convient que le RCED variera notablement si les données à long terme font ressortir des gains différentiels moindres de SG. En fin de compte, le Comité entérine les estimations provenant de l'analyse du GOE en ajoutant que les données sur la SG durant le suivi à long terme viendront préciser le véritable RCED. Tout compte fait, il conclut que le nivolumab peut être rentable.

## FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

### Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : impact budgétaire sous-estimé

Le Comité aborde la question de la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement du nivolumab dans le traitement adjuvant du mélanome de stade IIIB/C/D ou IV, conformément à la 8<sup>e</sup> édition du système de stadification de l'AJCC, après ablation chirurgicale. L'analyse d'impact budgétaire sous-estime de beaucoup la part de marché du nivolumab et surestime l'utilisation de l'IFN, option de traitement rarement choisie en raison de sa toxicité. Le Comité s'attend à ce que la majorité des patients se voient prescrire le nivolumab en traitement adjuvant. Donc, la population de patients admissibles à ce traitement pourrait être beaucoup plus nombreuse que ce que prévoit l'analyse d'impact budgétaire soumise. Au vu de l'impact budgétaire possiblement substantiel du nivolumab, les provinces devraient adopter des mesures pour le limiter. L'analyse d'impact budgétaire est sensible au poids du patient, au multiplicateur de part de marché, à la population canadienne et au nombre de nouveaux cas diagnostiqués à l'âge de 15 ans ou plus.

Un certain nombre d'immunothérapies et de traitements ciblés sont à l'étude dans cette indication. Toutefois, jusqu'à ce que des données probantes soient examinées dans le cadre d'une évaluation aux fins de remboursement, rien de probant ne permet pour le moment de déterminer l'ordre du nivolumab par rapport aux autres thérapies adjuvantes chez les patients qui sont toujours candidats à la chirurgie. Après la parution de la recommandation initiale, des cliniciens inscrits et le GCP ont transmis des commentaires sur la séquence des médicaments. Le Comité rappelle que rien de probant ne permet d'éclairer cette question dans le présent contexte. Selon le GOC, la décision quant au traitement subséquent sera fonction de plusieurs facteurs, notamment le délai de récurrence, l'étendue de la maladie, l'état du patient. De plus, même si des données illustrent l'efficacité des anti-PD1 en séquence (dans le traitement de la maladie métastatique), le Comité convient qu'il serait difficile de les appliquer au présent contexte. L'essai clinique n'a pas autorisé de report ni d'interruption de dose. Cependant, pour les patients en pause thérapeutique pour cause d'effets toxiques, il semble raisonnable, de l'avis du Comité, de reprendre le traitement si l'oncologue traitant le juge bon. Après la parution de la recommandation initiale, le GCP a abordé la question de la durée de traitement totale. Le Comité note que la décision de reprendre le traitement et la durée de traitement par la suite seront établies au cas par cas et relèveront du clinicien traitant. Bien qu'il puisse y avoir des circonstances qui font en sorte que le patient ne puisse amorcer le traitement adjuvant au moment opportun, le traitement adjuvant devrait être instauré après l'intervention chirurgicale conformément aux critères de l'essai clinique CheckMate 238 (dans les 12 semaines de la disparition de toute trace macroscopique de la maladie par la chirurgie).

Le Comité a cerné certains groupes de patients pour qui les présentes données probantes ne devraient pas s'appliquer : patients ayant subi l'ablation d'un mélanome oculaire et patients atteints d'un mélanome aux premiers stades (p. ex. jusqu'au stade IIIA), car il n'y a pas de données probantes soutenant l'utilisation du nivolumab en traitement adjuvant chez ces patients. Toutefois, il convient que les résultats de l'essai clinique CheckMate 238 sont généralisables aux patients atteints d'un mélanome de stade IIIB/C/D ou IV conformément à la 8<sup>e</sup> édition du système de stadification.

## Renseignements sur le médicament et la maladie

<b>Médicament</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Immunothérapie (anticorps monoclonal)</li> <li>• Solution injectable à une concentration de 10 mg/ml en fioles à usage unique de 40 mg ou de 100 mg</li> <li>• Administration par la voie intraveineuse à la dose de 3 mg/kg en 60 minutes toutes les deux semaines jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques intolérables, ou pendant un an au maximum</li> </ul>
<b>Cancer</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mélanome de stade III ou IV après résection</li> </ul>
<b>Faits et chiffres sur la maladie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 7 200 cas par an au Canada</li> <li>• Cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les personnes âgées de 20 à 29 ans</li> <li>• Incidence en hausse au Canada</li> <li>• Taux de survie à ce cancer de stade IIID selon la 8<sup>e</sup> édition du système de stadification du mélanome de l'AJCC de 32 % en cinq ans et de 24 % en dix ans</li> </ul>
<b>Traitement de référence actuel</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interféron alpha (IFN) à haute dose</li> <li>• Observation</li> </ul>
<b>Limite du traitement actuel</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grande toxicité de l'IFN</li> <li>• Stress et anxiété avec la stratégie d'attente vigilante</li> </ul>

## 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 :

D <sup>re</sup> Maureen Trudeau, oncologue (présidente)	D <sup>re</sup> Leela John, pharmacienne
D <sup>re</sup> Catherine Moltzan, oncologue (vice-présidente)	Dr Anil Abraham Joy, oncologue
Daryl Bell, patient substitut	D <sup>re</sup> Christine Kennedy, médecin de famille
Dr Kelvin Chan, oncologue	Dr Christian Kollmannsberger, oncologue
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	Cameron Lane, patient
Dr Matthew Cheung, oncologue	Valerie McDonald, patiente
Dr Winson Cheung, oncologue	D <sup>re</sup> Marianne Taylor, oncologue
Dr Henry Conter, oncologue	D <sup>re</sup> W. Dominika Wranik, économiste
Dr Avram Denburg, oncologue pédiatre	

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

- Cameron Lane et les D<sup>rs</sup> Henry Conter et Winson Cheung qui ont été exclus du vote en raison d'un conflit d'intérêts.

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

- Cameron Lane et les D<sup>rs</sup> Henry Conter, Winson Cheung et Anil Abraham Joy qui ont été exclus du vote en raison d'un conflit d'intérêts.

### 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 de nivolumab (Opdivo) dans le traitement adjuvant du mélanome, huit membres sont en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu, et conformément aux *Lignes directrices sur les conflits d'intérêts du PPEA*, quatre d'entre eux ont été exclus 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.

### 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 DU GCP SUR LA MISE EN ŒUVRE

Question du GCP	Recommandation du CEEP
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Est-ce que les patients atteints d'un cancer avec mutation du gène BRAF qui reçoivent ou ont reçu le dabrafénib avec le tramétinib en traitement adjuvant seraient admissibles au traitement par le nivolumab?</li> <li>• Le nivolumab serait-il effectivement réservé aux patients atteints d'un mélanome cutané (par opposition à un mélanome oculaire)?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le nivolumab en traitement adjuvant à la chirurgie pourrait être envisagé chez les patients qui ont été traités par l'IFN, mais aucune donnée probante n'appuie son utilisation après d'autres médicaments dans le traitement adjuvant.</li> <li>• En l'absence d'extrapolation des données au traitement du mélanome oculaire après résection, le nivolumab ne devrait pas être utilisé chez ces patients.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Qu'en est-il de l'utilisation du nivolumab en traitement adjuvant chez les patients qui y auraient été admissibles au moment du diagnostic, mais qui, à l'heure actuelle, sont traités par l'interféron alpha ou sont en observation?</li> <li>• S'il est recommandé que ces patients passent au traitement par le nivolumab, jusqu'à quand le traitement peut-il être amorcé après la chirurgie?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Il est raisonnable que les patients traités par l'interféron alpha dont la maladie n'a pas progressé puissent passer au nivolumab. Après la parution de la recommandation initiale, le GCP a demandé des précisions sur le moment de ce passage de l'interféron au nivolumab. Ces cas seront vraisemblablement peu nombreux, l'interféron étant rarement prescrit. Mais, ce passage d'un médicament à l'autre peut se faire n'importe quand pourvu que le traitement adjuvant commence dans les 12 semaines de la chirurgie. D'après l'opinion du GOC, il est raisonnable que le traitement des patients qui sont passés au nivolumab s'étende sur une année complète.</li> <li>• Bien qu'il puisse y avoir des circonstances qui font en sorte que le patient ne puisse amorcer le traitement adjuvant au moment opportun, le traitement adjuvant devrait être instauré après l'intervention chirurgicale conformément au critère de l'essai clinique (12 semaines).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Qu'en est-il de la possibilité de prescrire le nivolumab hors indication aux premiers stades du mélanome (p. ex., jusqu'au stade IIIA)?</li> <li>• Parfois, l'interféron alpha en traitement adjuvant est offert aux patients atteints d'un mélanome de stade IIC avec lésions en T4 (haut risque sans atteinte ganglionnaire), après résection, si leur état général est bon et qu'ils sont disposés à recevoir ce traitement.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rien de probant n'appuie l'utilisation du nivolumab dans le traitement adjuvant du mélanome aux premiers stades (p. ex., jusqu'au stade IIIA).</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Quelle est la posologie du médicament, plus précisément l'intervalle d'administration (toutes les 2 ou 4 semaines), la dose en fonction du poids (3 mg ou 6 mg/kg), la dose en fonction du poids jusqu'à un maximum (240 mg toutes les 2 semaines ou 480 mg toutes les 4 semaines), une dose fixe (240 mg toutes les 2 semaines ou 480 mg toutes les 4 semaines)? Cela faciliterait la mise en œuvre si les doses de nivolumab utilisées dans d'autres indications étaient harmonisées en une dose en fonction du poids jusqu'à concurrence d'un plafond. En outre, des précisions au sujet de la perfusion plus rapide en 30 minutes faciliteraient aussi la mise en œuvre.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bien que des schémas posologiques peu fréquents aient été adoptés dans d'autres indications, les cliniciens peuvent opter pour le schéma de l'essai clinique, soit une administration bihebdomadaire, étant donné que le traitement par le nivolumab dans cette indication est à visée curative. Après la parution de la recommandation initiale, le Comité a pris en considération la rétroaction de parties prenantes au sujet de la pertinence d'une dose maximale du nivolumab dans le présent contexte. Le GOC estime que le traitement devrait se conformer aux meilleures données probantes disponibles vu la visée curative du traitement. À moins que des données probantes confirment l'efficacité de la dose plafonnée à 240 mg, la dose du nivolumab devrait être celle de l'essai clinique. Dans de rares cas, il peut être nécessaire d'allonger l'intervalle d'administration à 4 semaines (p. ex., patients qui ont à se déplacer sur de longues distances); sinon, il est préférable de se conformer au schéma posologique adopté dans l'essai clinique.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Est-il approprié de reprendre le traitement par le nivolumab une fois que les effets toxiques ont disparu ou après une interruption pour un autre motif et, le cas échéant, quelle est la durée de traitement totale?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Après une pause thérapeutique pour cause d'effets toxiques, il semble raisonnable de reprendre le traitement si l'oncologue traitant le juge bon. Après la parution de la recommandation initiale, le GCP a abordé la question de la durée de traitement totale. La décision de reprendre le traitement et la durée de traitement par la suite seront établies au cas par cas et relèveront du clinicien traitant.</li> </ul>

<p>Pour ce qui est des patients qui ont reçu le nivolumab en traitement adjuvant et dont la maladie a évolué vers le stade métastatique par la suite :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Quel est le traitement de première intention de la maladie métastatique? À l'heure actuelle, l'ipilimumab, le nivolumab et le pembrolizumab sont remboursés à titre de traitements de première intention et des médicaments ciblant les récepteurs BRAF sont offerts dans le traitement de la maladie avec mutation de BRAF. Le traitement combinant le nivolumab et l'ipilimumab n'est pas financé en ce moment, mais devrait être considéré comme une option possible.</li> <li>• Quel serait le délai entre la fin du traitement adjuvant par le nivolumab et le début du traitement de la maladie métastatique par une immunothérapie? Est-ce que la monoimmunothérapie (nivolumab ou pembrolizumab) est considérée sur le même pied que l'immunothérapie combinée (ipilimumab et nivolumab)?</li> <li>• Des patients de l'essai clinique sont porteurs d'une mutation BRAF, d'autres pas. Le dabrafénib et le tramétinib peuvent être offerts dans le traitement adjuvant. Quel serait le meilleur traitement adjuvant pour les patients porteurs d'une mutation de BRAF?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Il n'y a pas de données probantes qui permettraient d'éclairer la question de l'ordre des médicaments dans le traitement de la maladie métastatique, lorsque la maladie a évolué durant ou après le traitement adjuvant par le nivolumab. La revue des traitements reçus après celui prévu au protocole de l'essai CheckMate 238 en raison d'une récurrence indique qu'il s'agit de médicaments ciblant les récepteurs BRAF (chez les patients porteurs d'une mutation de BRAF), d'inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (anti-CTLA4 ou anti-PD1), d'antinéoplasiques (chimiothérapie) ou de médicaments expérimentaux. Selon le GOC, le nivolumab en monothérapie ne sera pas vu différemment dans le contexte de la maladie métastatique qui s'installe après que la maladie a évolué durant le traitement adjuvant. Aucune donnée probante ne vient confirmer ou contester l'activité du nivolumab dans le traitement de la maladie métastatique qui s'installe après que la maladie a évolué durant le traitement adjuvant. Après la parution de la recommandation initiale, des parties prenantes ont transmis des commentaires sur la séquence des médicaments. Rien de probant ne permet d'éclairer cette question dans le présent contexte. Selon le GOC, la décision quant au traitement subséquent sera fonction de plusieurs facteurs, notamment le délai de récurrence, l'étendue de la maladie, l'état du patient. De plus, même si des données illustrent l'efficacité des anti-PD1 en séquence (dans le traitement de la maladie métastatique), le Comité convient qu'il serait difficile de les appliquer au présent contexte.</li> <li>• De plus, il n'y a pas de données probantes qui permettraient de déterminer le délai approprié entre la progression de la maladie pendant le traitement adjuvant et le début du traitement de la maladie métastatique.</li> <li>• Le nivolumab en traitement adjuvant à la chirurgie devrait être offert aux patients atteints d'un mélanome avec mutation de BRAF qui par ailleurs remplissent les critères d'inclusion de l'essai clinique CheckMate 238. Il existe des données probantes sur l'efficacité et l'innocuité du dabrafénib associé au tramétinib et sur le pembrolizumab dans le traitement adjuvant, mais ces données restent à évaluer afin de justifier le remboursement de ces médicaments dans ce contexte.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Qu'en est-il de la comparaison entre le nivolumab et l'interféron alpha?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'interféron alpha à haute dose est rarement utilisé en raison de sa toxicité. Les seules données probantes comparatives proviennent d'une métaanalyse en réseau qui rapporte que le nivolumab en traitement adjuvant est associé à une réduction du risque de récurrence, de métastases à distance ou de décès comparativement à l'interféron.</li> </ul>

CEEP = Comité d'experts en examen du PPEA; CTLA-4 = molécule d'adhérence inhibitrice de la costimulation des lymphocytes T; GCP = Groupe consultatif provincial; GOC = groupe d'orientation clinique du PPEA; PD1 = ligand de mort cellulaire programmée de type 1.