

COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)

Recommandation finale au sujet du nivolumab (Opdivo) en combinaison avec l'ipilimumab (Yervoy) dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules

Médicament	Le nivolumab (Opdivo) en combinaison avec l'ipilimumab (Yervoy) et deux cycles de chimiothérapie à base de sels de platine.
Critère de remboursement demandé	Le nivolumab en combinaison avec l'ipilimumab et deux cycles de chimiothérapie à base de sels de platine, dans le traitement de première intention du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique ou récidivant sans aberration des gènes <i>EGFR</i> ou <i>ALK</i> .
Demandeur	Bristol-Myers Squibb Canada
Fabricant	Bristol-Myers Squibb Canada
Date de l'avis de conformité	Le 6 août 2020
Date de présentation de la demande	Le 23 juin 2020
Parution de la recommandation initiale	Le 8 janvier 2021
Parution de la recommandation finale	Le 4 mars 2021

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 CEEP formule la présente recommandation finale après avoir réexaminé la recommandation initiale et pris en compte la rétroaction des parties prenantes. La recommandation finale remplace la recommandation initiale.

Coût du médicament	
Coût approximatif du médicament par patient, par mois (28 jours) :	<ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab : 782 \$ le flacon de 40 mg et 1 955 \$ le flacon de 100 mg; 9 387 \$ par mois • Ipilimumab : 5 800 \$ le flacon de 50 mg; 7 733 \$ par mois • Doublet de chimiothérapie à base de sels de platine : de 5 688 \$ à 6 548 \$ par mois • Nivolumab en combinaison avec l'ipilimumab et un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine : de 22 864 \$ à 23 668 \$ par mois

Recommandation du CEEP	Texte de la recommandation
<input type="checkbox"/> Rembourser <input checked="" type="checkbox"/> Rembourser sous réserve de critères cliniques ou de conditions* <input type="checkbox"/> Ne pas rembourser	<p>Le CEEP recommande le remboursement du nivolumab en combinaison avec l'ipilimumab (combinaison nivolumab-ipilimumab) et deux cycles d'un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine (DCP), dans le traitement de première intention du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique ou récidivant sans aberration du gène du récepteur du facteur de croissance épidermique (gène <i>EGFR</i>) ou du gène de la kinase du lymphome anaplasique (gène <i>ALK</i>), chez l'adulte, sous réserve de la condition suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> • ramener le rapport coût/efficacité à un degré acceptable. <p>Les patients admissibles sont ceux atteints de CPNPC épidermoïde ou non épidermoïde, quel que soit le degré d'expression du PD-L1 (et même s'il est inconnu), ayant un bon indice fonctionnel. Le traitement par le nivolumab en combinaison avec l'ipilimumab devrait se poursuivre jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables pendant un maximum de deux ans, selon la première de ces éventualités.</p> <p>Le CEEP formule cette recommandation parce qu'il est convaincu que le traitement par le nivolumab en combinaison avec l'ipilimumab et deux cycles d'un DCP pourrait procurer un bénéfice clinique net par rapport à un DCP seul tenant à l'amélioration statistiquement significative et d'importance clinique de la survie globale (SG), de la survie sans progression (SSP) et du taux de réponse objective (TRO), au maintien de la qualité de vie liée à la santé (QVLS) et au profil de toxicité maîtrisable.</p> <p>De plus, le CEEP conclut que la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP répond aux attentes des patients en ce qu'elle limite la durée de la chimiothérapie, améliore la SG, retarde la progression de la maladie, préserve la qualité de vie (QV), et s'accompagne d'effets toxiques maîtrisables.</p> <p>La combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP n'est pas rentable au prix indiqué par rapport au DCP seul. Les limites relevées dans l'évaluation économique du promoteur laissent entrevoir qu'une incertitude plane sur les résultats de l'analyse économique. Le CEEP souligne l'absence d'une comparaison directe ou d'une comparaison indirecte robuste avec les régimes à base d'immunothérapie et ne peut tirer de conclusion sur l'efficacité et l'innocuité cliniques relatives de la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP par rapport à ce type de régime. Ainsi, les estimations du rapport coût/efficacité de la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP comparé à celui de régimes à base d'immunothérapie demeurent incertaines. Une baisse du prix aurait pour effet d'augmenter la probabilité que la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP soit rentable et améliorerait l'impact budgétaire.</p>

* Si les conditions ne sont pas respectées, le CEEP recommande alors de ne pas rembourser le médicament.

**Prochaines étapes
possibles pour les parties
prenantes****Entente sur le prix visant à améliorer le rapport cout/efficacité**

Comme le CEEP constate le bénéfice clinique net de la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP, il recommande aux autorités sanitaires d'envisager de négocier des ententes de prix ou des structures de couts afin d'améliorer son rapport cout/efficacité. Une réduction du cout du médicament serait nécessaire pour en amener le rapport cout/efficacité à un niveau acceptable et en réduire l'impact budgétaire.

Remarque : Les questions du Groupe consultatif provincial (GCP) sont abordées en détail dans le résumé des délibérations du CEEP et dans le tableau récapitulatif figurant 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 poumon figure au deuxième rang des cancers les plus fréquents au Canada, tant chez les femmes que chez les hommes, et il est la principale cause de décès attribuables au cancer. En 2020, environ 29 800 nouveaux cas de cancer du poumon et 21 200 décès causés par le cancer du poumon auront été rapportés. Le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) représente environ 85 % de ces cas et de ceux-ci, 70 % sont des adénocarcinomes. Autour de 50 % des patients sont atteints de CPNPC métastatique de stade IV au moment du diagnostic; leur taux de survie escomptée après cinq ans n'est que de 19 %.

La majorité des patients atteints de CPNPC localement avancé ou métastatique présentent des tumeurs sans anomalies moléculaires pouvant être ciblées. Chez ces patients, l'immunothérapie par des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, seule ou accompagnée de chimiothérapie, est actuellement reconnue comme étant le traitement de référence. À ce jour, le pembrolizumab est le seul inhibiteur de points de contrôle immunitaire remboursé dans le traitement de première intention du CPNPC. Le pembrolizumab en monothérapie chez les patients ayant un degré élevé d'expression du ligand de mort cellulaire programmée (PD-L1) (score de proportion tumorale [SPT] du PD-L1 de 50 % ou plus) est autorisé et remboursé par la plupart des autorités sanitaires; il en va de même pour le pembrolizumab combiné à quatre à six cycles de DCP sans égard au degré d'expression du PD-L1. Les traitements à base de pembrolizumab ont fait passer la survie médiane d'environ un an à environ 18 à 24 mois, et à peu près le tiers des patients sont encore en vie après trois ans. Toutefois, malgré ces améliorations de la survie, le CPNPC métastatique demeure une maladie incurable. Le CEEP partage l'avis du groupe d'orientation clinique (GOC) du PPEA selon lequel, dans un contexte où le traitement peut se poursuivre jusqu'à deux ans, il existe toujours un besoin non comblé de traitement qui améliore la maîtrise de la maladie, est moins toxique et plus tolérable, et permet aux patients de choisir des options qui répondent le mieux à leurs propres besoins et préférences.

Le CEEP se penche sur les résultats d'un essai clinique randomisé (ECR) multinational de phase III, en mode ouvert, CheckMate 9LA, qui compare la combinaison nivolumab-ipilimumab et deux cycles de DCP avec un DCP seul en traitement de première intention du CPNPC, épidermoïde ou non, métastatique ou récidivant sans mutation du gène *EGFR* ou translocation touchant le gène *ALK*, sans égard à l'expression du PD-L1. La majorité des patients atteints de CPNPC non épidermoïde dans le groupe recevant le DCP (66,4 %) recevait le pémétrexed en traitement d'entretien. Dans le cadre de l'essai, le traitement par la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP se révèle plus efficace que le DCP seul sous l'angle du critère d'évaluation principal, à savoir la SG, ainsi que de tous les autres critères d'évaluation secondaires de l'efficacité mesurés, notamment la SSP et le TRO par examen central indépendant en insu (ECII). Les améliorations de la SG et de la SSP sont d'importance clinique, sans égard à l'expression du PD-L1 ou aux caractéristiques histologiques, et elles se sont maintenues lors d'une analyse mise à jour non prévue menée après un suivi d'au moins 12,7 mois. Le suivi de l'essai est de courte durée et les données sur la SG disponibles au moment de l'examen sont incomplètes; cependant, le critère de la SG médiane a été atteint dans chaque groupe, tous les critères d'évaluation de l'efficacité montrent un bénéfice à l'avantage de la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP par rapport au DCP seul. Des résultats comparables sont observés dans la plupart des sous-groupes de patients définis au préalable.

Le CEEP examine aussi l'essai CheckMate 227, compris dans la demande du promoteur, qui apporte des données complémentaires pour orienter le modèle pharmacoéconomique appuyant la demande de remboursement. L'essai CheckMate 227 offre des données sur l'efficacité à long terme associées à la combinaison nivolumab-ipilimumab (sans DCP) comparativement au DCP seul chez une population semblable à celle de l'essai CheckMate 9LA. Après un suivi médian de 29,3 mois, l'analyse finale de la SG chez les patients dont le degré d'expression du PD-L1 est de plus de 1 % révèle une SG supérieure pour la combinaison nivolumab-ipilimumab par rapport au DCP seul; toutefois, les courbes de la survie semblent se croiser (il y aurait donc des risques non proportionnels). Chez les patients traités par la combinaison nivolumab-ipilimumab, on observe une légère diminution de la SG au cours des premiers mois du traitement, comparativement à la SG chez les patients traités par le DCP seul, mais, par la suite, les courbes de survie du premier groupe préservent un bénéfice de SG à long terme. Les plus récentes données issues de l'essai CheckMate 227, fondées sur un suivi de 43,1 mois, montrent un avantage durable du traitement par la combinaison nivolumab-ipilimumab par rapport au DCP seul, quel que soit le degré d'expression du PD-L1. Le CEEP en arrive à la même conclusion que l'équipe des spécialistes de la méthodologie dans son évaluation critique : bien qu'à la comparaison visuelle des courbes de SG des essais, on constate d'abord que l'ajout pendant une courte durée d'un DCP à la combinaison nivolumab-ipilimumab dans l'essai CheckMate 9LA contre la diminution initiale de la SG observée dans l'essai CheckMate 227, en l'absence de comparaison directe de la combinaison nivolumab-ipilimumab et de la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP, on ne peut pas supposer que de

l'efficacité à long terme de ces traitements est équivalente, en raison des différences entre les essais quant aux schémas thérapeutiques et des limites associées à l'essai CheckMate 227.

Le traitement de comparaison de l'essai CheckMate 9LA, le DCP seul, n'est pas le traitement de référence dans la plupart des provinces et territoires chez les patients atteints de CPNPC métastatique sans aberration connue des gènes *EGFR* ou *ALK*. Le CEEP se penche sur des comparaisons de traitements indirectes (CTI) présentées par le promoteur visant à estimer l'efficacité relative de la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP et de traitements comprenant une immunothérapie actuellement remboursés au Canada, notamment le pembrolizumab avec un DCP contre le CPNPC épidermoïde ou non ainsi que le pembrolizumab en monothérapie contre le CPNPC avec un degré élevé d'expression du PD-L1 (SPT $\geq 50\%$), de divers types histologiques. Les CTI effectuées visaient à dériver des estimations d'efficacité comparative pour la SG et la SSP et ainsi orienter le modèle pharmacoeconomique; la qualité de vie (QV) et les paramètres d'innocuité, à l'exception du décès, étaient exclus. En général, les résultats n'indiquent pas de différence statistiquement significative quant à la SG et la SSP pour la comparaison de la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP et de traitements à base de pembrolizumab. Il n'y a pas eu non plus de changement important dans les résultats en fonction des analyses de sensibilité menées selon le degré d'expression du PD-L1 (SPT $\geq 1\%$, $< 1\%$) et le type histologique. L'équipe des spécialistes de la méthodologie a relevé de nombreuses limites des CTI, lesquelles sèment le doute quant aux estimations d'efficacité comparative obtenues. Étant donné l'hétérogénéité des populations des essais, les effets thérapeutiques relatifs du comparateur commun des chimiothérapies, les divers plans des essais et les durées du suivi, les constatations de la CTI doivent être interprétées avec prudence. Par conséquent, la CTI ne permet pas de tirer des conclusions au sujet de l'efficacité de la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP par rapport à celle des traitements à base de pembrolizumab.

Le CEEP se penche sur le profil d'innocuité de la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP comparativement au DCP seul. Les patients recevant la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP ont subi davantage d'événements indésirables (EI), tous grades confondus, habituellement attribuables aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaires, notamment la diarrhée, le prurit, l'éruption cutanée et la fatigue. Les patients recevant le DCP seul ont connu davantage d'effets secondaires attribuables à la chimiothérapie, notamment la nausée, l'anémie et la neutropénie. Dans l'ensemble, les patients du groupe recevant la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP subissent plus d'effets toxiques que les patients du groupe recevant par le DCP seul; la fréquence des EI de grades 3 ou 4, des EI graves (EIG) et, donc, ainsi que la fréquence des EI donnant lieu à l'arrêt du traitement est supérieure chez les patients traités par la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP. Les EI à médiation immunitaire surviennent en plus grande proportion dans le groupe de patients recevant la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP, mais ils sont le plus souvent de faible gravité et disparaissent grâce à une surveillance appropriée et au recours à des immunomodulateurs. L'incidence des décès associés aux effets toxiques du médicament est semblable dans les deux groupes de traitement. Le GOC et les cliniciens inscrits indiquent que, selon son profil de toxicité, la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP est un traitement sûr et son innocuité ne diffère pas de celle des autres schémas comprenant une immunothérapie utilisés dans le traitement de première intention du CPNPC localement avancé ou métastatique. De plus, par rapport au DCP seul, la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP entraîne moins d'effets toxiques associés à la chimiothérapie, ce qui est un aspect important pour les patients. L'ipilimumab administré dans l'essai CheckMate 9LA suit un schéma posologique de doses plus faibles et moins fréquentes que celui de l'immunothérapie combinée utilisée dans plusieurs autres indications, ce qui pourrait contribuer à la tolérabilité de la combinaison chez les patients atteints de CPNPC. Par conséquent, le CEEP conclut que la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP a un profil de toxicité jugé maîtrisable par les cliniciens ayant l'expérience de l'administration de schémas comprenant l'immunothérapie.

Le CEEP discute des données issues de l'essai CheckMate 9LA sur les résultats rapportés par les patients au sujet de la QV, évaluée à titre exploratoire à partir de plusieurs mesures des résultats déclarés par les patients. Les données au sujet des résultats déclarés par les patients montrent que, pendant le traitement, les symptômes de cancer du poumon, l'état de santé globale et la QV se sont améliorés au fil du temps chez les patients de tous les groupes, mais ces améliorations n'ont atteint les seuils prédéterminés de changement d'importance clinique par rapport au début de l'étude dans aucun des groupes. Une analyse du délai de détérioration menée pour toutes les mesures des résultats déclarés par les patients révèle un délai de détérioration plus long dans le groupe recevant la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP comparativement au groupe recevant le DCP seul, ainsi qu'une plus grande probabilité d'aggravation chez les patients du groupe DCP. Sur la base de ces données, le Comité en arrive à la conclusion que, dans cet essai, la QV se maintient chez les patients traités par la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP par rapport à celle des patients recevant le DCP seul.

Le Comité examine les observations transmises par deux groupes de défense des intérêts des patients, qui indiquent que ces derniers accordent de l'importance à un nouveau traitement aux effets prolongés qui permet de réduire la durée de la chimiothérapie, s'accompagne de moins d'effets secondaires, retarde la progression de la maladie, atténue les symptômes et améliore la QV. Si l'on tient compte des valeurs des patients, la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP leur offre une option de traitement efficace de plus dans le traitement du CPNPC métastatique sans aberration connue des gènes *EGFR* ou *ALK*, et elle pourrait être

particulièrement intéressante pour les patients qui préfèrent limiter leur exposition à la chimiothérapie, notamment les patients âgés ou ceux ayant des comorbidités, ou encore pour les patients atteints de CPNPC non épidermoïde qui souhaitent éviter le traitement d'entretien par le pémétréxed. De plus, le Comité conclut que la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP offre également une option de traitement qui améliore la SG, retarde la progression de la maladie, préserve la QV et s'accompagne d'effets toxiques maîtrisables.

Le CEEP conclut au bénéfice clinique global net du traitement par la combinaison nivolumab-ipilimumab et deux cycles de DCP comparativement au DCP seul dans le traitement de première intention CPNPC métastatique ou récidivant sans aberration connue des gènes *EGFR* ou *ALK* au vu de la démonstration d'amélioration cliniquement significative de la SG et de la SSP, du maintien de la QV et des effets toxiques maîtrisables.

Le Comité délibère sur le rapport cout/efficacité de la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP par rapport au DCP seul, au pembrolizumab en monothérapie, au pembrolizumab combiné à une chimiothérapie et au pembrolizumab avec un DCP chez les patients atteints de CPNPC métastatique ou récidivant sans aberration connue des gènes *EGFR* ou *ALK* n'ayant jamais été traité. Les comparaisons indirectes venant étayer l'évaluation économique comportent d'importantes limites, ce qui a nui à la possibilité d'effectuer une analyse séquentielle. Ainsi, le rapport cout/efficacité de la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP comparativement au pembrolizumab en monothérapie, au pembrolizumab combiné à une chimiothérapie et au pembrolizumab avec un DCP est empreint d'incertitude. Compte tenu des données cliniques existantes, la comparaison fondée sur l'extrapolation des données de l'essai CheckMate 9LA constitue une comparaison plus appropriée. La combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP est associée à des coûts supérieurs et à un plus grand gain d'années de vie ajustées en fonction de la qualité (AVAQ) que le DCP seul; elle n'est toutefois pas une option rentable par rapport au DCP seul au seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée. Pour que ce traitement soit jugé rentable à ce seuil, une réduction du prix de 28 % tant pour le nivolumab que pour l'ipilimumab serait nécessaire. Compte tenu de l'incertitude entourant les constatations d'ordre économique, le Comité est d'avis qu'une réduction de prix plus importante encore pourrait se révéler nécessaire pour augmenter la probabilité que la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP soit une option de traitement rentable. Les données probantes sont pertinentes eu égard à la population visée par la demande de remboursement et à la population autorisée par Santé Canada.

Le CEEP se penche également sur l'analyse d'impact budgétaire. L'estimation de l'impact budgétaire est associée à une incertitude considérable et l'impact budgétaire est très sensible aux hypothèses concernant le remplacement de traitements, les pertes de médicaments, les schémas posologiques et les coûts du médicament.

Le Comité examine en dernier lieu les commentaires transmis par le Groupe consultatif provincial (GCP), en particulier les facteurs concernant les traitements actuellement remboursés, la population admissible, la mise en œuvre, ainsi que la séquence d'administration et la priorité des traitements. Ces questions sont abordées en détail au tableau récapitulatif de l'annexe 1.

Au réexamen de sa recommandation initiale, après avoir pris en compte la rétroaction de toutes les parties prenantes, le Comité a porté son attention sur celle du GCP, le seul groupe n'appuyant pas la conversion rapide en recommandation finale. Le GCP voulait savoir si le retraitement par la combinaison nivolumab-ipilimumab se limiterait au nivolumab en monothérapie et il souhaitait obtenir des éclaircissements au sujet de la population de patients admissibles (p. ex. les patients exprimant des mutations du gène *ROS1*) et de la fréquence des examens d'imagerie pour distinguer la pseudoprogression. Le résumé des délibérations du Comité sur ces questions figure point par point dans un tableau récapitulatif à l'annexe 1.

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 promoteur;
- les conseils des groupes d'orientation clinique et économique du PPEA;
- les observations de deux groupes de défense des intérêts des patients (Cancer pulmonaire Canada [CPC] et la Fondation santé pulmonaire [FSP]);
- les commentaires de deux groupes de cliniciens inscrits (le comité consultatif sur les médicaments contre les maladies pulmonaires d'Action cancer Ontario [comité d'ACO] et CPC);
- les commentaires du GCP de l'ACMTS.

Le Comité s'est également penché sur les commentaires au sujet de sa recommandation initiale transmis par :

- un groupe de défense des intérêts des patients, CPC;
- deux groupes de cliniciens, le comité d'ACO et CPC;
- le GCP;
- le promoteur, Bristol-Myers Squibb Canada.

Dans sa recommandation initiale, le CEEP préconisait le remboursement de la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP dans le traitement de première intention du CPNPC métastatique ou récidivant sans aberration connue des gènes *EGFR* ou *ALK*, chez l'adulte. Les commentaires sur la recommandation initiale du CEEP indiquent que le groupe de défense des intérêts des patients, les deux groupes de cliniciens inscrits et le promoteur sont d'accord avec celle-ci et appuient sa conversion rapide en recommandation finale. Le GCP est d'accord seulement en partie avec la recommandation initiale et n'appuie pas sa conversion en recommandation finale.

Après avoir examiné la rétroaction, les membres du CEEP jugent que la recommandation initiale n'est pas admissible à la conversion rapide en recommandation finale en raison des demandes de précisions exprimées par le GCP au sujet du retraitement et de la population de patients admissibles.

Bénéfice clinique global

Portée de la revue systématique du PPEA

La revue vise à évaluer l'efficacité et l'innocuité de la combinaison nivolumab-ipilimumab avec deux cycles de DCP comparativement au traitement de première intention de référence du CPNPC métastatique ou récidivant sans aberration connue des gènes *EGFR* ou *ALK*, chez l'adulte.

Étude retenue : un essai clinique randomisé international ouvert de phase III

La revue systématique du PPEA porte sur l'essai clinique randomisé (ECR) toujours en cours CheckMate 9LA, un essai ouvert multicentrique international de phase III avec traitement de référence, évaluant l'efficacité et l'innocuité comparatives de la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP et du DCP seul dans le traitement du CPNPC métastatique ou récidivant.

Les patients admissibles sont des adultes de 18 ans et plus atteints de CPNPC de stade IV ou récidivant sans expression connue de mutation du gène *EGFR* ou de translocation touchant le gène *ALK*, ont un indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 ou de 1, n'ont pas déjà reçu un traitement systémique d'une forme localement avancée ou métastatique de la maladie et ils ont une espérance de vie d'au moins trois mois. Les patients sont admissibles, quel que soit le type histologique (forme épidermoïde ou non) ou l'expression du PD-L1. Sont exclus les patients exprimant une mutation du gène *EGFR* ou une translocation touchant le gène *ALK* connues, ayant des métastases non traitées au système nerveux central (SNC), et ceux ayant reçu un traitement systémique d'une forme localement avancée ou métastatique de la maladie.

Les patients ont été répartis aléatoirement dans un rapport de 1:1 dans deux groupes, l'un recevant la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP et l'autre recevant le DCP seul. Les patients du groupe de la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP ont reçu 360 mg de nivolumab par voie intraveineuse (IV) toutes les trois semaines et 1 mg/kg d'ipilimumab IV toutes les six semaines. Le traitement pouvait se poursuivre jusqu'à ce qu'il y ait progression de la maladie ou survenue d'effets toxiques inacceptables, pendant une période maximale de 24 mois. Deux cycles de DCP adapté à la forme histologique étaient administrés toutes les trois semaines selon les modalités suivantes :

- CPNPC épidermoïde : SSC 6 de carboplatine IV (surface sous la courbe de la concentration en fonction du temps) avec 200 mg/m² ou 175 mg/m² de paclitaxel IV selon la pratique de l'établissement;
- CPNPC non épidermoïde : SSC 5 ou 6 de carboplatine IV avec 500 mg/m² de pémétréxed IV ou avec 75 mg/m² de cisplatine IV et 500 mg/m² de pémétréxed IV.

Les patients du groupe du traitement par le DCP ont reçu quatre cycles de chimiothérapie à base de sels de platine en fonction de leur type histologique, selon les mêmes modalités que celles pour les patients du groupe du traitement par la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP. De plus, les patients atteints d'une forme non épidermoïde avaient la possibilité de recevoir un traitement d'entretien par le pémétréxed après la fin des quatre cycles de chimiothérapie. Le passage d'un traitement à l'autre était interdit. Les patients du groupe de la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP dont la maladie progressait (évaluation par le chercheur) pouvaient poursuivre le traitement par la combinaison nivolumab-ipilimumab (jusqu'à 24 mois) s'il n'y avait pas de progression rapide de leur maladie, si leur indice fonctionnel était stable et si le chercheur jugeait qu'ils tiraient un bénéfice clinique du traitement et le toléraient bien.

La durée médiane du traitement était de 6,1 mois (allant de 0 à 23,5) chez les patients du groupe recevant la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP et de 2,4 mois (allant de 0 à 24,0) chez ceux du groupe recevant le DCP.

(Le rapport d'orientation de l'ACMTS renferme certains renseignements cliniques que le promoteur a demandé de tenir confidentiels, en vertu des lignes directrices de divulgation d'information de l'ACMTS. Ces renseignements demeureront caviardés jusqu'à ce que le promoteur autorise leur diffusion publique.)

La répartition aléatoire des patients, centralisée, était stratifiée en fonction du type histologique (épidermoïde ou non), du sexe (homme ou femme), et degré d'expression du PD-L1 (< 1 % ou ≥ 1 %). En cas de degré d'expression du PD-L1 jugé « non quantifiable », les patients étaient tout de même admissibles et placés dans la catégorie de PD-L1 de moins de 1 %.

Population étudiée : âge médian de 65 ans; indice fonctionnel ECOG de 1, CPNPC non épidermoïde et degré d'expression du PD-L1 de moins de 1 % chez la majorité des patients

Au total, 719 patients ont été répartis au hasard dans l'essai CheckMate 9LA : 361 dans le groupe recevant la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP et 358, dans le groupe recevant le DCP. Les caractéristiques démographiques et pathologiques au début de l'étude sont bien équilibrées entre les deux groupes de traitement, à l'exception du pourcentage des patients présentant des métastases au foie, moins élevé dans le groupe de la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP (18,8 %) par rapport au groupe du DCP (24,0 %). L'âge médian des patients des deux groupes est de 65 ans. La majorité des patients sont de race blanche (88,7 %) et de sexe masculin (70,1 %), viennent d'Europe (59,1 %), ont un indice fonctionnel ECOG de 1 (68,4 %), sont ou ont déjà été fumeurs (86,2 %), sont atteints de CPNPC non épidermoïde (68,8 %) de stade IV (92,9 %). L'expression du PD-L1 est de moins de 1 % chez 36,7 % des patients, de 1 % à 49 % chez 32,4 % des patients et de 50 % ou plus chez 24,1 % d'entre eux. La majorité des patients (93,5 %) n'a pas reçu de traitement systémique antérieur de leur cancer. Chez ceux qui en ont déjà reçu (6,5 %), aucune différence notable n'a été observée entre les groupes quant au recours aux traitements systémiques ou à leur type, qu'il s'agisse de traitement adjuvant () ou néoadjuvant (). À l'exception de deux patients du groupe recevant le DCP, tous les patients qui avaient reçu un traitement systémique antérieur l'avaient terminé au moins six mois avant la répartition aléatoire dans l'essai CheckMate 9LA. (Le rapport d'orientation de l'ACMTS renferme certains renseignements cliniques que le promoteur a demandé de tenir confidentiels, en vertu des lignes directrices de divulgation d'information de l'ACMTS. Ces renseignements demeureront caviardés jusqu'à ce que le promoteur autorise leur diffusion publique.)

Principaux résultats quant à l'efficacité : supériorité du nivolumab combiné à l'ipilimumab avec un DCP par rapport au DCP seul pour tous les critères d'évaluation de l'efficacité

Les résultats d'efficacité présentés reposent sur une analyse intermédiaire prédéfinie (verrouillage de la base de données le 3 octobre 2019) comprenant un suivi minimum de 8,1 mois. Une mise à jour de l'analyse (verrouillage de la base de données le 9 mars 2020) comprenait, elle, un suivi minimum de 12,7 mois, mais elle n'était pas prédéfinie dans le protocole de l'essai.

Les importants critères d'évaluation de l'efficacité sur lesquels se penche le CEEP sont la SG, soit le critère d'évaluation principal de l'essai, la SSP et le TRO par ECII, soit les critères d'évaluation secondaires prévus au protocole, et des critères exploratoires, notamment la QVLS et l'innocuité.

À l'analyse intermédiaire, le principal critère d'évaluation est rempli en fonction du seuil prédéterminé de supériorité et cette analyse est considérée comme étant l'analyse primaire de l'essai. À l'analyse primaire, la SG médiane est de 14,1 mois (IC à 95 % de 13,24 à 16,16) chez les patients du groupe de la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP, par rapport à 10,7 mois (IC à 95 % de 9,46 à 12,45) chez les patients du groupe du DCP; il se dégage un allongement statistiquement significatif de la SG pour la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP par rapport à la SG pour le DCP seul (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,69; IC à 95 % de 0,55 à 0,87; P = 0,0006).

À l'analyse mise à jour comprenant 4,6 mois de suivi supplémentaire, les résultats de l'évaluation de la SG concordent et le bénéfice de la SG est maintenu dans le groupe de la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP comparativement au groupe du DCP seul (RRI = 0,66; IC à 95 % de 0,55 à 0,80).

Le bénéfice de la SG chez les patients recevant la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP est observé, quel que soit le type histologique ou le degré d'expression du PD-L1. La majorité des autres analyses par sous-groupe prédéfinies de la SG révèlent aussi un bénéfice de la SG dans le groupe de la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP par rapport au groupe du DCP seul, tant à l'analyse primaire des données qu'à la mise à jour, à l'exception des patients âgés de 75 ans ou plus, de ceux d'autres races, qui n'ont jamais fumé ou dont le degré d'expression du PD-L1 est non quantifiable. Cependant, les résultats des analyses par

sous-groupe doivent être interprétés avec prudence en raison de la nature exploratoire des analyses et de la petite taille des échantillons de certains groupes.

Tous les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité de l'essai indiquent que l'efficacité du traitement par la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP est supérieure à celle du traitement par DCP seul :

- SSP évaluée par ECII :
 - À l'analyse primaire, la SSP médiane est de 6,83 mois (IC à 95 % de 5,55 à 7,66) dans le groupe de la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP, et de 4,96 mois (IC à 95 % de 4,27 à 5,55) dans le groupe du DCP seul (RRI = 0,70; IC à 95 % de 0,57 à 0,86; P = 0,0001).
 - À l'analyse mise à jour, le bénéfice clinique de la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP est maintenu; la SSP médiane est de 6,74 mois (IC à 95 % de 5,55 à 7,75) dans le groupe de la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP, et de 4,96 mois dans le groupe du DCP seul (IC à 95 % de 4,27 à 5,55) (RRI = 0,68; IC à 95 % de 0,57 à 0,82).
- TRO évalué par ECII :
 - À l'analyse primaire, le TRO est de 37,7 % (IC à 95 % de 32,7 % à 42,9 %) dans le groupe de la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP, et de 25,1 % dans le groupe du DCP seul (IC à 95 % de 20,7 % à 30,0 %; P = 0,0003).
 - À l'analyse mise à jour, le TRO demeure plus élevé dans le groupe de la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP, à 38,2 % (IC à 95 % de 33,2 % à 43,5 %) que dans le groupe du DCP seul, à 24,9 % (IC à 95 % de 20,5 % à 29,7 %).

Résultats rapportés par les patients : aucune différence importante sur le plan clinique entre les groupes pour les mesures de la QV évaluée selon la variation du score par rapport au score au début de l'étude

L'évaluation de la QVLS est effectuée à l'aide de l'indice du fardeau moyen associé aux symptômes (ASBI pour *Average Symptom Burden Index*) et de l'indice global à trois items (3-IGI pour *Three-Item Global Index*) à l'échelle des symptômes du cancer du poumon (LCSS pour *Lung Cancer Symptom Scale*), et le score d'utilité (SU) et l'échelle visuelle analogue (ÉVA) au questionnaire EQ-5D-3L (EuroQol à 5 dimensions et 3 niveaux). Les taux de réponse au questionnaire de l'échelle LCSS, de plus de 90 % au début de l'étude, diminuent au fil du temps, mais ils demeurent à 80 % ou plus au moment de la plupart des évaluations au cours du traitement comportant suffisamment de données (défini dans l'essai comme étant 10 % ou plus des patients). Ces taux, plus faibles pendant la période de suivi, varient de 60 % à 72 % dans les deux groupes. Les taux de réponse au questionnaire EQ-5D-3L (ÉVA et SU) sont semblables. Les résultats sont issus de l'analyse mise à jour et sont tirés d'analyses descriptives ne comportant pas d'évaluation des différences entre les groupes.

Au début de l'étude, les patients recevant la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP affichent des scores moyens à l'ASBI de l'échelle LCSS légèrement moins élevés (donc un fardeau des symptômes moindre) que les patients recevant le DCP seul. Aux moments d'évaluation en cours de traitement, ces scores ont diminué dans les deux groupes, ce qui indique une atténuation des symptômes du cancer du poumon; cependant, dans aucun groupe, à aucun moment, les scores n'ont franchi le seuil de la différence minimale d'importance clinique (DMIC) établi à 10. De même, le score 3-IGI, sur l'échelle à trois items (détresse associée aux symptômes, perturbation du niveau d'activité et QVLS) tend à s'améliorer dans les deux groupes, comme le changement moyen depuis le début de l'étude augmente au fil du temps; cependant, dans aucun groupe le seuil de DMIC de 30 n'a été franchi.

Les scores d'utilité dans les deux groupes au questionnaire EQ-5D-3L étaient semblables au début de l'étude. Aux moments d'évaluation en cours de traitement, ces scores ont augmenté dans les deux groupes; cependant, dans aucun groupe le changement moyen depuis le début de l'étude a franchi le seuil de DMIC de 0,08,

[REDACTED]. Lors des deux visites de suivi, le changement moyen des scores d'utilité au questionnaire EQ-5D-3L est une diminution dans les deux groupes, ce qui indique une détérioration de l'état de santé global des patients. (*Le rapport d'orientation de l'ACMTS renferme certains renseignements cliniques que le promoteur a demandé de tenir confidentiels, en vertu des lignes directrices de divulgation d'information de l'ACMTS. Ces renseignements demeureront caviardés jusqu'à ce que le promoteur autorise leur diffusion publique.*)

Au début de l'étude, les scores moyens sur l'échelle visuelle analogue comprise dans le questionnaire EQ-5D-3L étaient légèrement plus élevés (soit un meilleur état de santé global à l'autoévaluation) chez les patients du groupe de la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP que ceux des patients du groupe du DCP seul. Aux moments d'évaluation en cours de traitement, ces scores ont augmenté dans les deux groupes jusqu'à la 84^e semaine chez les patients recevant la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP, et jusqu'à la 78^e semaine chez les patients recevant le DCP seul, ce qui reflète l'amélioration de l'état de santé à l'autoévaluation chez les patients des deux groupes. Ces améliorations par rapport au début de l'étude sont considérées comme étant importantes sur le plan clinique, étant donné que le seuil de DMIC préétabli de 7 points était atteint ou franchi aux 72^e et 84^e semaines dans le groupe de la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP, et à la 72^e semaine dans le groupe du DCP

seul. Aux visites de suivi, le changement moyen des scores à l'échelle visuelle analogue comprise dans le questionnaire EQ-5D-3L est une diminution chez les patients des deux groupes, ce qui dénote une détérioration de l'état de santé des patients à l'autoévaluation.

Une analyse du délai de détérioration a été menée pour les scores ASBI et 3-IGI de l'échelle LCSS, ainsi que les scores au SU et à l'ÉVA du questionnaire EQ-5D-3L. L'analyse de chaque échelle montre un délai de détérioration plus long dans le groupe de la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP que dans le groupe du DCP seul, ainsi qu'une probabilité accrue de détérioration de l'état des patients dans le groupe du DCP seul.

Innocuité : effets toxiques de la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP plus importants, mais profil de toxicité maîtrisable

Des données relatives à l'innocuité sont présentées pour tous les patients (N = 707), soit les 358 patients du groupe de la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP et les 349 patients du groupe du DCP seul. Les résultats de l'analyse mise à jour de l'innocuité concordent avec ceux de l'analyse primaire. Aucune autre préoccupation n'est soulevée quant à l'innocuité de la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP à l'analyse mise à jour; par conséquent, les résultats de cette dernière sont présentés.

Les EI sont fréquents dans les deux groupes (99,4 % dans le groupe de la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP et 98,0 % dans le groupe du DCP seul); la plupart sont de gravité faible (grade 1 ou 2). Les EI les plus fréquents dans le groupe recevant la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP sont l'anémie (■), la nausée (■), la diarrhée (■), l'asthénie (■) et la perte d'appétit (■). Dans le groupe recevant le DCP seul, les EI les plus fréquents sont l'anémie (■), la nausée (■), l'asthénie (■), la perte d'appétit (■) et la constipation (■). La nausée et l'anémie sont les EI associés au traitement les plus fréquents dans chaque groupe, mais ils surviennent moins fréquemment dans le groupe de la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP que dans le groupe du DCP seul (26,8 % comparativement à 35,8 % et 23,2 % comparativement à 37,8 %). *(Le rapport d'orientation de l'ACMTS renferme certains renseignements cliniques que le promoteur a demandé de tenir confidentiels, en vertu des lignes directrices de divulgation d'information de l'ACMTS. Ces renseignements demeureront caviardés jusqu'à ce que le promoteur autorise leur diffusion publique.)*

En général, davantage d'EI sont observés chez les patients recevant la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP que chez les patients recevant le DCP seul. Les EI associés au traitement (91,6 % par rapport à 87,7 %), les EI de grade 3 ou 4 (68,4 % par rapport à 53,9 %), les EI de grade 3 ou 4 associés au traitement (46,9 % par rapport à 37,8 %), les EIG (60,1 % par rapport à 42,7 %), et les EIG associés au traitement (29,6 % par rapport à 17,8 %) sont tous survenus plus fréquemment chez les patients du groupe de la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP que chez ceux du groupe du DCP seul. Dans chaque groupe, la neutropénie et l'anémie sont les EI de grade 3 ou 4 associés au traitement les plus fréquents; toutefois, la neutropénie (6,7 % par rapport à 9,2 %) et l'anémie (5,9 % par rapport à 14,3 %) sont survenues moins fréquemment dans le groupe de la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP que dans le groupe du DCP seul. Les EI donnant lieu à l'arrêt du traitement sont survenus chez un nombre plus élevé de patients traités par la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP que chez ceux traités par le DCP seul; 28,2 % des patients du groupe de la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP ont éprouvé un EI entraînant l'arrêt du traitement; 22,6 % de ces EI étaient de grade 3 ou 4. Dans le groupe du DCP, 17,5 % des patients ont éprouvé un EI entraînant l'arrêt du traitement, 12,3 % de ces EI étaient de grade 3 ou 4.

L'essai n'évalue que certains EI, définis pour l'occasion comme étant des EI possiblement à médiation immunitaire. La plupart de ces EI sont de faible gravité (grade 1 ou 2) et associés au traitement, selon les chercheurs. Ces EI, associés au traitement ou non, surviennent plus fréquemment chez les patients recevant la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP que chez ceux recevant le DCP seul. Dans le groupe de patients traités par la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP, les EI de grade 3 ou 4 les plus fréquents de cette catégorie sont des événements gastro-intestinaux (5,6 %), cutanés et hépatiques (4,5 % chacun). Ces EI évalués, tous grades confondus, survenus dans le groupe de la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP sont pour la plupart disparus (68 % et plus), à l'exception des événements endocriniens (à peine 39 %).

L'évaluation des EI à médiation immunitaire portait sur des événements survenus dans les 100 jours suivant l'administration de la dernière dose du médicament à l'étude, quelle qu'en soit la cause, et déclarés chez tous les patients ayant besoin de traitement immunomodulateur desdits EI (à l'exception des événements endocriniens, inclus dans l'analyse sans égard au traitement, car il arrive souvent que des événements endocriniens ne soient pas traités par immunosuppression). La plupart des EI à médiation immunitaire sont de faible gravité (grade 1 ou 2) et surviennent dans le groupe de la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP. Les éruptions cutanées (■), l'hypothyroïdie ou la thyroïdite (■), l'hyperthyroïdie (■), la pneumonite (■) et l'hépatite (■) sont les EI à médiation immunitaire les plus fréquents, tous grades confondus, survenus dans le groupe de la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP. L'hypothyroïdie ou la thyroïdite (■) est l'EI à médiation immunitaire le plus fréquent dans le groupe du DCP seul. La majorité des EI à médiation immunitaire survenus dans le groupe de la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP ont été pris en charge en mettant en place des algorithmes établis; ils se sont résorbés par suite de l'administration

d'immunomodulateurs, le plus souvent des corticostéroïdes systémiques. *(Le rapport d'orientation de l'ACMTS renferme certains renseignements cliniques que le promoteur a demandé de tenir confidentiels, en vertu des lignes directrices de divulgation d'information de l'ACMTS. Ces renseignements demeureront caviardés jusqu'à ce que le promoteur autorise leur diffusion publique.)*

Le décès associé aux effets toxiques du médicament est survenu chez sept patients (2,0 %) du groupe de la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP et chez six patients (1,7 %) du groupe du DCP. Chez les patients du premier groupe, les chercheurs ont déterminé que les décès étaient liés au DCP (■■■■), à la combinaison nivolumab-ipilimumab (■■■■), à l'ipilimumab, à l'ipilimumab avec un DCP ou à la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP (■■■■■■■■■■). *(Le rapport d'orientation de l'ACMTS renferme certains renseignements cliniques que le promoteur a demandé de tenir confidentiels, en vertu des lignes directrices de divulgation d'information de l'ACMTS. Ces renseignements demeureront caviardés jusqu'à ce que le promoteur autorise leur diffusion publique.)*

Limites : devis ouvert, données relatives à la SG incomplètes, absence de comparaison au traitement de référence actuel

Les principales limites et les sources de biais potentiels associées à l'essai CheckMate 9LA et aux données probantes complémentaires figurant dans la présentation (c.-à.-d. CheckMate 227) sont résumées ci-après :

- Étant donné le devis ouvert de l'essai CheckMate 9LA, les chercheurs et les patients connaissent le traitement que les patients reçoivent. La SG, le critère d'évaluation principal, est une mesure objective peu susceptible d'être soumise à un biais malgré le devis ouvert. Quant aux principaux critères d'évaluation secondaires de l'efficacité, la SSP et le TRO, l'ECII sert à atténuer le risque de biais qu'entraîne ce type de devis. Cependant, le risque de biais découlant de l'absence d'insu est surtout préoccupant pour les critères d'évaluation subjectifs, notamment la QVLS et l'innocuité, car la connaissance par le patient et le chercheur du traitement attribué pourrait influencer sur leur évaluation et leur déclaration.
- L'analyse de certains critères d'évaluation secondaire de l'efficacité (SSP et TRO) a été ajustée pour tenir compte de la multiplicité des tests statistiques et du risque d'erreur de type I, bien que les résultats obtenus pour d'autres critères d'évaluation de l'efficacité (délai de réponse, durée de la réponse, efficacité en fonction de l'expression du PD-L1) ne font pas partie de l'analyse statistique hiérarchique. De plus, des analyses prédéterminées par sous-groupe ont porté sur plusieurs critères d'évaluation. Ces analyses devraient être jugées exploratoires puisque l'essai n'a pas la puissance nécessaire pour vérifier des hypothèses dans des sous-groupes pour ces critères.
- Les données de l'essai concernant la SG sont incomplètes. L'analyse mise à jour fournit un temps de suivi supplémentaire de 4,6 mois et la durée médiane du suivi est de 12,7 mois. Cette analyse imprévue ne comporte pas de considérations d'ordre statistique pour tenir compte de la multiplicité des tests.
 - Étant donné la courte durée du suivi dans l'essai CheckMate 9LA, des données issues de l'essai CheckMate 227, incluses à l'appui de la présentation du promoteur, servent à guider son modèle pharmacoeconomique de l'efficacité à long terme de la combinaison nivolumab-ipilimumab (sans DCP) par rapport à celle du DCP seul. Dans cet essai, l'analyse finale de la SG des patients, sans égard à l'expression du PD-L1, démontre la supériorité de la combinaison nivolumab-ipilimumab par rapport au DCP; toutefois, il semble y avoir des risques non proportionnels. Chez les patients traités par la combinaison nivolumab-ipilimumab, on a observé une légère diminution de la SG au cours des trois premiers mois de traitement, puis un bénéfice à long terme de SG soutenu par rapport au DCP. Les résultats sont semblables pour la SSP. Selon l'hypothèse de risques non proportionnels, l'estimation de l'effet thérapeutique de l'essai a été interprétée comme une estimation globale de l'effet thérapeutique moyen. Dans un essai positif, ces estimations pourraient être biaisées, avoir tendance à surestimer l'amplitude du bénéfice clinique et, dans ce cas, le bénéfice clinique associé à la combinaison nivolumab-ipilimumab. Les plus récentes données tirées de l'essai, reposant sur un suivi d'une durée de 43,1 mois, révèlent un bénéfice soutenu du traitement par la combinaison nivolumab-ipilimumab par rapport au traitement par le DCP et ce, chez les patients dont l'expression du PD-L1 est de 1 % ou plus comme chez ceux dont l'expression du PD-L1 est de moins de 1 %. Comme les essais comportent des critères d'admissibilité semblables, les distributions de la plupart des caractéristiques de départ sont aussi semblables. Outre l'ajout de deux cycles de DCP à la combinaison nivolumab-ipilimumab, on remarque des différences notables dans les schémas thérapeutiques évalués, notamment le moment d'administration et la posologie du nivolumab (une posologie fixe de 360 mg par voie intraveineuse toutes les trois semaines dans l'essai CheckMate 9LA et une posologie calculée en fonction du poids de 3 mg/kg par voie intraveineuse toutes les deux semaines dans l'essai CheckMate 227) et le type de DCP administré aux patients atteints de CPNPC épidermoïde. La survie prolongée chez les patients du groupe témoin de l'essai CheckMate 227 traités par le DCP (d'après les estimations de la survie au terme d'un an) laisse croire à des effets différentiels des traitements par un DCP dans chaque essai. Dans l'ensemble, une comparaison visuelle des courbes de Kaplan-Meier (KM) des deux essais pour la SG et la SSP montre que l'ajout d'un traitement de courte durée par un DCP à la combinaison nivolumab-ipilimumab dans l'essai CheckMate 9LA évite la détérioration de la SG observée dans la première période de l'essai CheckMate 227. Cependant, en l'absence d'une comparaison directe dans le cadre de l'essai du traitement par la combinaison nivolumab-ipilimumab au traitement par la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP, il est

impossible de présumer de l'efficacité à long terme équivalente des traitements contenant la combinaison nivolumab-ipilimumab en raison de différences entre les essais et des limites associées à l'essai CheckMate 227.

- La censure de l'analyse de la SG, le critère d'évaluation principal, ne tient pas compte du recours à des traitements subséquents chez les patients après la fin du traitement à l'étude. Le type de traitements subséquents n'était pas le même selon le groupe; le traitement systémique subséquent le plus courant dans le groupe de la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP est une chimiothérapie tandis que, dans le groupe du DCP seul, c'est une immunothérapie. Selon toute probabilité, les patients traités par un DCP recevant par la suite une immunothérapie pourraient retirer davantage de bénéfice clinique, ce qui pourrait fausser les résultats de l'analyse de la SG et sous-estimer le véritable effet du traitement par la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP par rapport au traitement par un DCP seul.
- Les taux de réponse des patients des deux groupes aux questionnaires chutent jusqu'à environ 72 % à 60 % au cours de l'essai. Les patients participant toujours aux essais qui répondent aux questionnaires d'évaluation au moment des dernières visites ne sont probablement pas représentatifs de tous les patients répartis dans les deux groupes (ils ont possiblement une meilleure QVLS). Dans ce scénario, les données manquantes ne sont pas aléatoires, car les patients qui ont interrompu leur participation à l'essai sont probablement plus malades que les autres ou sont décédés; par conséquent, les résultats associés aux réponses recueillies tard dans l'essai sont probablement faussés. En outre, il n'y a actuellement pas de DMIC établie pour orienter l'analyse et l'interprétation des données au moyen de l'ASBI de l'échelle LCSS chez les patients atteints de CPNPC métastatique. Il est également difficile de savoir si le seuil déterminé dans l'essai (une DMIC de 10 points) est approprié et représentatif d'un changement d'importance clinique dans la population de l'essai.
- L'essai CheckMate 9LA compare le traitement par la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP à un traitement par un DCP seul. Actuellement, le pembrolizumab, avec ou sans DCP, est le traitement de référence au Canada dans le traitement du CPNPC métastatique ou récidivant sans aberration des gènes *EGFR* ou *ALK*; le DCP n'est donc pas le traitement comparateur le plus pertinent.

Renseignements sur les comparateurs : comparaison de traitements indirecte entre la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP et les traitements à base de pembrolizumab

En l'absence de données comparatives directes issues d'un essai clinique, le promoteur a présenté une comparaison de traitements indirecte (CTI) comparant l'efficacité de la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP et la norme de référence, les traitements comprenant une immunothérapie actuellement remboursés au Canada. La CTI fournit les intrants sur l'efficacité comparative du modèle pharmacoéconomique du promoteur afin d'évaluer le rapport cout/efficacité et l'impact budgétaire de la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP par rapport à ces volets pour d'autres traitements remboursés au Canada. La CTI effectuée à partir de l'essai pivot CheckMate 9LA sur la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP et de quatre essais menés sur les comparateurs, ce qui a permis de faire trois comparaisons, entre le traitement à l'étude et : le pembrolizumab avec un DCP chez les patients atteints de CPNPC non épidermoïde (KEYNOTE 189), le pembrolizumab avec un DCP chez les patients atteints de CPNPC épidermoïde (KEYNOTE 407) et le pembrolizumab en monothérapie chez les patients atteints de CPNPC avec un degré élevé d'expression du PD-L1 ($\geq 50\%$), de divers types histologiques (KEYNOTE 024 et KEYNOTE 042). Les données sur la population totale en intention de traiter issues de l'essai CheckMate 9LA ont servi à la CTI malgré les différences dans les populations de patients par rapport à celles des essais menés sur les comparateurs quant à l'expression du PD-L1 et au type histologique; l'hypothèse invoquée est que le type histologique et le degré d'expression du PD-L1 n'influent pas sur l'effet thérapeutique. Les résultats de l'analyse primaire des CTI révèlent que la SG, la SSP et le TRO sont comparables, sans différences statistiquement significatives entre la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP et un traitement à base d'immunothérapie, pour chaque comparaison. En ce qui a trait aux analyses de sensibilité, il n'y a pas de changement significatif des résultats quand les données de l'essai CheckMate 9LA sur le degré d'expression du PD-L1 ($\geq 1\%$, $< 1\%$) et le type histologique sont utilisées (forme épidermoïde ou non). Compte tenu des limites de la CTI, notamment l'hétérogénéité des populations, les effets différentiels des traitements comparateurs communs des chimiothérapies, les divers plans des essais et les durées de suivi, les résultats doivent être interprétés avec prudence.

Besoin et fardeau de la maladie : maladie incurable; besoin d'autres options de traitement qui offrent des choix aux patients

Le cancer du poumon figure au deuxième rang des cancers les plus fréquents au Canada, tant chez les femmes que chez les hommes, et il est la principale cause de décès attribuables au cancer. En 2020, environ 29 800 nouveaux cas de cancer du poumon et 21 200 décès causés par le cancer du poumon auront été rapportés. Le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) représente environ 85 % de ces cas et de ceux-ci, 70 % sont des adénocarcinomes. Autour de 50 % des patients sont atteints de CPNPC de stade IV au moment du diagnostic, alors que 20 % à 25 % d'entre eux sont atteints de CPNPC localement avancé de stade III. Chez seulement 20 % à 25 % des patients, le CPNPC au stade précoce au diagnostic et se prête à une résection chirurgicale. La prévalence du CPNPC augmente avec l'âge; l'âge médian des patients au diagnostic est de 70 ans. Compte tenu de

la forte proportion des patients dont la maladie a atteint un stade avancé au moment du diagnostic, le taux de survie après cinq ans n'est que de 19 %.

De récents progrès en matière de profilage moléculaire du CPNPC ont révélé la présence mutations conductrices oncogènes sous-jacentes. Les anomalies moléculaires les plus fréquentes sont les mutations du gène *EGFR* et les translocations touchant le gène *ALK*. Ces deux types d'anomalies forment des sous-types distincts d'adénocarcinomes pulmonaires dont la fréquence combinée est d'environ 20 %. L'administration par voie orale d'inhibiteurs de la tyrosine kinase ciblant ces anomalies constitue le traitement initial le plus efficace de ces sous-types de CPNPC. Cependant, la plupart des patients atteints de CPNPC métastatique ont des tumeurs sans anomalies moléculaires à cibler. Le traitement chez ces patients dépend alors du type histologique de la tumeur et de son degré d'expression du PD-L1. De nombreux essais randomisés ont permis d'établir le traitement par un inhibiteur de points de contrôle immunitaires, seul ou combiné à la chimiothérapie, comme étant le traitement de référence utilisé d'emblée dans la prise en charge du CPNPC localement avancé ou métastatique. Les données d'essais sur le pembrolizumab ont montré une prolongation de la survie médiane, qui passe d'environ un an à environ 18 ou 24 mois. En outre, un patient sur trois est encore en vie après trois ans. Malgré cette prolongation de la survie, le CPNPC localement avancé ou métastatique demeure incurable. Il faut de meilleures options de traitement non seulement plus efficace ou moins toxique, mais qui répondent le mieux aux besoins et aux préférences des patients.

Commentaires de cliniciens inscrits : la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP constitue une option de traitement supplémentaire qui permet de réduire l'exposition à la chimiothérapie

Deux exposés de cliniciens inscrits ont été présentés pour orienter l'évaluation par l'ACMTS de la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP : deux cliniciens s'exprimant au nom du comité consultatif sur les médicaments contre les maladies pulmonaires d'Action cancer Ontario (ACO) et 15 au nom de Cancer pulmonaire Canada (CPC). Les cliniciens inscrits affirment qu'il y a plus d'un traitement de référence dans le traitement de première intention du CPNPC sans aberration des gènes EGFR ou ALK, en fonction du degré d'expression du PD-L1 et du type histologique. Pour les tumeurs au degré d'expression du PD-L1 inconnu, de quatre à six cycles de DCP combiné au pembrolizumab sont habituellement administrés. Pour le CPNPC épidermoïde, le DCP administré, une association de carboplatine et de paclitaxel, est suivi d'un traitement d'entretien par le pembrolizumab. Pour le CPNPC non épidermoïde, le DCP administré, le cisplatine ou le carboplatine combiné au pémétréxed, est suivi d'un traitement d'entretien par le pembrolizumab et le pémétréxed. Dans le cas de tumeur dont le degré d'expression du PD-L1 est d'au moins 50 %, le pembrolizumab en monothérapie constitue une autre option de traitement remboursé. Les deux groupes de cliniciens indiquent que la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP procure une option de rechange dans le traitement de première intention du CPNPC métastatique nouvellement diagnostiqué sans mutation conductrice ou dans les cas où l'immunothérapie n'est pas contraindiquée. Les cliniciens de CPC souhaitent vivement pouvoir offrir la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP aux patients sans expression du PD-L1. Pour leur part, les cliniciens d'ACO expriment leur préférence pour y recourir chez les patients déjà traités par le durvalumab. Les deux groupes de cliniciens préconiseraient la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP chez les patients cherchant à réduire au minimum la durée de la chimiothérapie et ses effets toxiques, en raison du faible nombre de cycles de chimiothérapie. En ce qui concerne les circonstances où la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP serait à privilégier par rapport aux autres traitements actuellement offerts, les cliniciens d'ACO indiquent que le choix des patients et leur désir d'éviter deux cycles supplémentaires de chimiothérapie seraient des facteurs justificatifs. D'après les cliniciens de CPC, la plupart des cliniciens seraient disposés à administrer le pembrolizumab en monothérapie aux patients ayant des tumeurs dont le degré d'expression du PD-L1 est élevé, soit de 50 % ou plus. Il existe cependant une exception : les patients pour lesquels le fardeau de la maladie est lourd; dans ces cas, il est hautement souhaitable d'obtenir une réponse objective dès les premiers moments du traitement (là où le pembrolizumab et le pembrolizumab combiné à la chimiothérapie sont offerts aux patients ayant un degré élevé d'expression du PD-L1). Les patients ayant des tumeurs dont le degré d'expression du PD-L1 est de moins de 50 % recevraient quant à eux une chimiothérapie combinée à l'immunothérapie en raison du bénéfice que procure l'immunothérapie.

Valeurs et attentes des patients

Expérience des patients atteints de CPNPC métastatique : les symptômes nuisent à la qualité de vie; la préférence va à des options de traitement durable qui réduisent le recours à la chimiothérapie

Deux groupes de défense des intérêts des patients, CPC et la FSP, ont transmis des observations dans le cadre de l'évaluation par l'ACMTS du traitement par la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP. CPC a présenté de l'information tirée d'examen antérieurs du PPEA portant sur la chimiothérapie et l'immunothérapie, ainsi que des observations au sujet de deux patientes du Canada ayant reçu un diagnostic de CPNPC de stade IV. La FSP a formulé des commentaires par suite d'une entrevue téléphonique d'une patiente de l'Ontario. Aucun des groupes de défenses des intérêts des patients n'a été en mesure de communiquer avec des patients ayant déjà été traités par la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP; toutefois, CPC a relayé l'expérience de deux patients traités par la combinaison nivolumab-ipilimumab sans DCP. Les patients ont mentionné plusieurs symptômes importants de la maladie qui nuisent à la QV, notamment la fatigue, la perte de poids, la toux violente, la

respiration difficile et l'épanchement pleural. Souvent, la chimiothérapie, l'immunothérapie ou une combinaison des deux constitue le traitement de référence du CPNPC avancé sans mutation du gène *EGFR* ou translocation touchant le gène *ALK*. D'après les patients, la chimiothérapie traite le cancer, mais elle s'accompagne d'effets secondaires bien connus comme la nausée, les vomissements et la fatigue, tous plus ou moins graves en fonction de la posologie reçue. Le maintien de la réponse au traitement préoccupe les patients, étant donné que nombre d'entre eux répondent à la chimiothérapie avant de voir leur maladie progresser et d'avoir besoin de traitement supplémentaire. De plus, la chimiothérapie est associée à des effets toxiques hématologiques qui réduisent l'immunité des patients et entrave leurs activités sociales. Les patients expriment ne pas vouloir recevoir une chimiothérapie plus longtemps que nécessaire; CPC précise que le maintien de la réponse au traitement est un besoin non comblé des patients ne recevant pas de traitement ciblé. Les patients déclarent que l'immunothérapie est associée à des effets secondaires moins nombreux que la chimiothérapie. La plupart des patients formulant des commentaires indiquent que les effets secondaires associés à l'immunothérapie sont légers, tolérables et facilement maîtrisés de telle sorte qu'ils interfèrent peu avec les activités de la vie quotidienne. Le traitement combiné de chimiothérapie et immunothérapie à base dedans le traitement contenant du pembrolizumab atténue les symptômes de la maladie (p. ex. l'épanchement pleural) et maîtrise la maladie, tout en occasionnant des effets secondaires maîtrisables.

Valeurs des patients par rapport au traitement : réduire les symptômes et les effets secondaires, retarder la progression de la maladie et améliorer la QV

En général, les patients veulent de nouveaux traitements qui atténuent ou éliminent les symptômes (p. ex. la douleur, la fatigue, la nausée et l'essoufflement), qui arrêtent, ralentissent ou retardent la progression de la maladie, et qui améliorent l'appétit et la QV suffisamment pour leur apporter une autonomie fonctionnelle. L'un des deux patients ayant déjà été traités par la combinaison nivolumab-ipilimumab (sans DCP), a reçu la combinaison thérapeutique pendant un an, mais il a cessé le traitement en raison de problèmes de santé touchant le pancréas. Son état est tout de même demeuré stable et aucun traitement du cancer du poumon ne lui a été administré depuis l'arrêt du traitement. L'autre patient, dans le cadre d'un essai de deux ans, a reçu la combinaison nivolumab-ipilimumab; depuis, il n'a reçu qu'une radiothérapie contre des métastases au cerveau, son état est jugé stable depuis l'arrêt du traitement combiné. Les patients ont eu une fatigue occasionnelle au cours de leur traitement par la combinaison nivolumab-ipilimumab, mais elle n'a pas entravé les activités de la vie quotidienne. Tous deux ont indiqué être autonomes, fonctionnels et actifs physiquement.

ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

Le schéma posologique supposé par le promoteur du nivolumab est de 4,5 mg/kg, jusqu'à un maximum de 360 mg, administré par perfusion intraveineuse toutes les trois semaines. L'ipilimumab est administré par perfusion intraveineuse à raison de 1 mg/kg toutes les six semaines. Deux cycles de DCP sont administrés à trois semaines d'intervalle. Après la fin du DCP, le traitement par la combinaison nivolumab-ipilimumab se poursuit durant un maximum de 24 mois, ou encore jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables. Aux prix indiqués par le promoteur du nivolumab (782 \$ le flacon de 40 mg et 1 955 \$ le flacon de 100 mg) et de l'ipilimumab (5 800 \$ le flacon de 50 mg), avec deux cycles de DCP (646 \$ le cycle), le coût total du cycle de traitement est de 16 178 \$.

Le promoteur présente une analyse coût/utilité comparant la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP à quatre traitements comparateurs (le DCP seul, le pembrolizumab en monothérapie, le pembrolizumab avec un DCP et le pembrolizumab combiné à la chimiothérapie) dans le traitement du CPNPC métastatique ou récidivant sans aberration connue des gènes *EGFR* ou *ALK*, chez l'adulte jamais traité auparavant. Le modèle à survie partitionnée du promoteur comprend trois états de santé : SSP, progression de la maladie et décès. Le temps passé dans chaque état se fonde sur la modélisation directe des courbes de la SG et de la SSP, extrapolées sur l'horizon temporel de l'analyse au moyen de méthodes paramétriques. Selon ce modèle, le patient pourrait aussi cesser le traitement, après quoi le traitement ne comporte plus de coût. On suppose que la durée du traitement est égale à la SSP. L'essai CheckMate 9LA et l'essai CheckMate 227 ont servi à déterminer l'efficacité du traitement par la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP et par le DCP seul. On a eu recours à une CTI pour servir de base à la comparaison à tous les traitements contenant du pembrolizumab.

Voici les aspects qui, de l'avis de l'ACMTS, constituent les principales limites de l'analyse économique du promoteur :

- Dans son examen clinique, l'ACMTS relève plusieurs limites de la CTI présentée par le promoteur et en conclut que l'applicabilité des résultats de la CTI doit être interprétée avec prudence.
- La durée du traitement pour chaque comparateur observée dans les essais et les commentaires des cliniciens experts consultés laissent croire que la SSP surestime la durée du traitement.

- L'examen clinique de l'ACMTS soulève des préoccupations en matière de généralisabilité des données de l'essai CheckMate 227, à savoir s'il est possible d'en étendre la portée aux résultats à long terme chez les patients de l'essai CheckMate 9LA.
- L'hypothèse de modélisation de la posologie n'est pas conforme à la monographie du nivolumab ou aux hypothèses de partage de flacons, ce qui entraîne une sous-estimation du coût par dose de nivolumab combiné à l'ipilimumab.
- Les hypothèses du promoteur concernant les pertes de médicament (ipilimumab) semblent considérablement sous-estimées selon les commentaires des experts cliniques et des régimes d'assurance médicaments adhérent à l'ACMTS.
- Le modèle du promoteur offre peu de la souplesse permettant à l'ACMTS de procéder à une analyse de sensibilité des résultats du traitement.

L'ACMTS a réalisé une nouvelle analyse qui exclut les comparaisons indirectes, utilise la posologie dans la monographie du nivolumab, exclut le partage de flacons de nivolumab et d'ipilimumab, a recours à une nouvelle méthode de modélisation de la durée du traitement, et tire ses extrapolations de SG exclusivement sur les données l'essai CheckMate 9LA.

D'après les nouvelles analyses de l'ACMTS, le rapport coût/efficacité différentiel de la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP par rapport à celui du DCP seul est de 146 827 \$ l'AVAQ gagnée (coût différentiel de 73 063 \$; gain différentiel d'AVAQ de 0,50). L'ACMTS a effectué une analyse de scénarios pour évaluer le rapport coût/efficacité de la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP, par rapport au DCP seul, au pembrolizumab en monothérapie, au pembrolizumab combiné à la chimiothérapie et au pembrolizumab avec un DCP. Selon les analyses séquentielles, le traitement par la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP est plus coûteux et produit plus d'AVAQ que le traitement par le DCP, le pembrolizumab en monothérapie et le pembrolizumab combiné à la chimiothérapie. Dans ce cas, la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP n'est pas rentable, car fortement dominée par le pembrolizumab en monothérapie et le pembrolizumab avec un DCP (c'est-à-dire que le rapport coût/efficacité différentiel du traitement est supérieur à celui d'un traitement rentable précédent et du deuxième traitement le plus efficace). Au seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée, une réduction de prix de 28 % du nivolumab et de l'ipilimumab est nécessaire pour que la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP soit considérée comme rentable.

Les limites associées à la structure et aux données empêchent l'ACMTS de traiter de l'incertitude associée à la CTI du promoteur, à la méthodologie de dérivation des résultats liés à la survie en ce qui concerne certains comparateurs, ainsi qu'à l'omission de comparateurs pertinents. Par conséquent, les résultats de l'analyse de l'ACMTS doivent être interprétés avec prudence.

FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : impact budgétaire éminemment incertain

Le Comité discute enfin de l'analyse d'impact budgétaire et constate que les facteurs qui influent le plus sur l'estimation de l'impact budgétaire sont l'estimation de la durée du traitement, le coût du traitement et les hypothèses quant au remplacement d'autres traitements. Il fait remarquer que des nouvelles analyses de l'ACMTS se dégagent un coût allant de 83 230 349 \$ de moins à 20 508 252 \$ de plus sur trois ans.

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

* N'est plus membre du CEEP de l'ACMTS.

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

- Les D^{rs} Kelvin Chan et Matt Cheung, qui n'étaient pas présents à la discussion concernant la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP lors de la réunion.
- Le D^r Anil Abraham Joy, qui a été exclu du vote en raison d'un conflit d'intérêts.
- La D^{re} Maureen Trudeau, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de présidente du Comité.

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

- La D^{re} Maureen Trudeau, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de présidente du Comité.

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 divulguer les conflits d'intérêts au fur et à mesure. En ce qui concerne l'examen de la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP, un membre est en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu, et conformément aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts du PPEA, ce membre a été exclu du vote sur la recommandation initiale.

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 patients, 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 en sa qualité de propriétaire principal des données, n'a pas consenti à la divulgation de certains renseignements sur l'essai CheckMate 9LA; en conséquence, ces renseignements ont été caviardés dans le rapport de la recommandation et les rapports d'orientation d'accès 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

L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques 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. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge de patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du promoteur, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices de divulgation d'information dans le cadre du PPEA.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

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

Question du GCP	Recommandation du CEEP
Population de patients admissibles	
<ul style="list-style-type: none"> • Demande de précision : les patients ayant des caractéristiques suivantes sont-ils admissibles au traitement par la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP? <ul style="list-style-type: none"> ○ Indice fonctionnel ≥ 2 ○ Pas de résultats quant au degré d'expression du PD-L1 ○ Métastases au SNC non traitées ○ CPNPC de stade IIIB ○ CPNPC non métastatique ou non récidivant ne se prêtant pas à la résection ○ Progression de la maladie malgré un traitement dirigé contre PD-L1 (p. ex. durvalumab) contre le CPNPC de stade III, ou progression de la maladie malgré une chimiothérapie contre un CPNPC de stade III dans les six mois après la fin du traitement, ou CPNPC de stade III avec progression de la maladie plus de six mois après la fin du traitement ○ CPNPC non épidermoïde qui progresse en cours de traitement d'entretien par le pémétréxed ○ Sous-types rares de cancer du poumon (p. ex. carcinoïde typique ou atypique) 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Il arrive souvent que les cliniciens extrapolent les données probantes d'un essai aux patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 2. En outre, dans le cadre de demandes d'examen antérieures ayant trait au cancer du poumon, l'ACMTS a généralisé ses recommandations aux patients dont l'indice fonctionnel ECOG est de 2. À l'instar du GOC, le CEEP est d'avis que la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP ne devrait pas être administrée si l'indice fonctionnel ECOG est de 3 ou 4. ○ Dans l'essai CheckMate 9LA, on observe un bénéfice clinique de la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP sans égard au degré d'expression du PD-L1. Par conséquent, le CEEP juge que les patients dont on ne connaît pas le degré d'expression du PD-L1 sont aussi admissibles à ce traitement. ○ L'essai CheckMate 9LA exclut les patients ayant des métastases non traitées au cerveau. Toutefois, le GOC constate que les patients ayant des métastases asymptomatiques au cerveau ont été inclus dans d'autres essais portant sur l'immunothérapie contre le CPNPC. Par conséquent, tout comme le GOC, le CEEP estime que les patients ayant des métastases asymptomatiques au cerveau devraient aussi être admissibles à la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP. ○ L'essai CheckMate 9LA inclut des patients atteints de CPNPC de stade IIIB inadmissibles au traitement radical; ces patients seraient donc admissibles à la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP. ○ À l'instar du GOC, le CEEP est d'avis que les patients atteints de CPNPC non métastatique ou non récidivant ne se prêtant pas à la résection ou à la radiothérapie radicale devraient être admissibles à la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP. ○ Le CEEP abonde dans le sens du GOC, soit que les patients atteints de CPNPC de stade III connaissant une progression pendant la prise de durvalumab en traitement de consolidation ou dans les six mois après la fin du traitement devraient être inadmissibles à la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP. Cependant, les patients chez lesquels la maladie a progressé six mois après la fin du traitement par le durvalumab devraient être admissibles au traitement examiné, selon la logique d'autres immunothérapies remboursées, comme le pembrolizumab. ○ À l'instar du GOC, le CEEP croit que les patients dont la maladie progresse en cours de traitement d'entretien par le pémétréxed sont inadmissibles à la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP, car ils ont déjà reçu un DCP dans le traitement du CPNPC localement avancé ou métastatique. ○ Le CEEP évalue, tout comme le GOC, que les patients ayant une tumeur carcinoïde typique ou atypique devraient être inadmissibles à la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP, car ces sous-types de cancer du poumon sont traités différemment que le CPNPC. Cependant, les patients ayant une tumeur neuroendocrine à grandes cellules ou un

	<p>autre sous-type rare de CPNPC devraient être admissibles s'ils reçoivent un traitement contre le CPNPC.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Les sous-groupes de patients particuliers définis en fonction du degré d'expression du PD-L1 ($\geq 50\%$, tout degré, inconnu, autre) ou du type histologique (épidermoïde ou non épidermoïde) devraient-ils recevoir différents traitements? 	<ul style="list-style-type: none"> Les patients dont le degré d'expression du PD-L1 est de 50 % ou plus reçoivent le plus souvent un traitement par le pembrolizumab en monothérapie. Toutefois, ces patients peuvent recevoir un traitement par le pembrolizumab combiné à la chimiothérapie à base de sels de platine. Par conséquent, à l'instar du GOC, le CEEP les juge admissibles à la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP.
<ul style="list-style-type: none"> Est-il juste d'affirmer que les patients ayant d'autres mutations conductrices (p. ex. des gènes <i>ROS1</i> ou <i>NTRK</i>) devraient aussi être exclus une fois les résultats d'analyse obtenus? 	<ul style="list-style-type: none"> L'essai CheckMate 9LA exclut les patients en cas de mutation du gène <i>EGFR</i> ou translocation touchant le gène <i>ALK</i>; par conséquent, le CEEP, en accord avec le GOC, est d'avis que ces patients devraient être inadmissibles à la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP. Toutefois, puisque l'essai n'exclut pas les patients ayant d'autres anomalies moléculaires rares (p. ex. touchant <i>ROS1</i>, <i>NTRK</i>), ces patients devraient être admissibles à ce traitement. <ul style="list-style-type: none"> En réponse aux demandes de précisions du GCP au sujet de la recommandation initiale du CEEP, portant sur l'admissibilité des patients ayant des mutations du gène <i>ROS1</i>, et à savoir si leur inclusion est cohérente avec les recommandations portant sur le pembrolizumab dans ce contexte : au réexamen de sa recommandation initiale, le CEEP reconnaît les divergences entre les recommandations quant à l'inclusion des patients exprimant une mutation du gène <i>ROS1</i>. Cependant, en fonction des critères d'admissibilité de tous les essais guidant lesdites recommandations, seuls les patients présentant une mutation du gène <i>EGFR</i> ou une translocation touchant le gène <i>ALK</i> sont exclus. Le CEEP souligne aussi que la plupart des provinces ont limité le remboursement du pembrolizumab uniquement chez les patients présentant une aberration des gènes <i>EGFR</i> ou <i>ALK</i>. Par conséquent, les seuls patients qui devraient être inadmissibles à la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP sont ceux exclus de l'essai CheckMate 9LA (mutation du gène <i>EGFR</i> ou translocation touchant le gène <i>ALK</i>); les patients exprimant une mutation du gène <i>ROS1</i> devraient être admissibles.
<h3>Facteurs de mise en œuvre</h3>	
<ul style="list-style-type: none"> Après deux cycles de traitement d'induction, la combinaison nivolumab-ipilimumab (360 mg de nivolumab par intraveineuse toutes les trois semaines et 1 mg/kg d'ipilimumab par intraveineuse toutes les six semaines) se poursuit jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'effets toxiques inacceptables ou l'arrêt pour d'autres raisons. Quelle est la définition de « progression de la maladie », et quelles seraient les « autres raisons » de mettre fin au traitement? 	<ul style="list-style-type: none"> À l'instar du GOC, le CEEP affirme que les critères de progression de la maladie et d'abandon du traitement devraient concorder avec les critères RECIST et iRECIST.
<ul style="list-style-type: none"> Dans l'essai CheckMate 9LA, les patients étaient traités par la combinaison nivolumab-ipilimumab pendant une période maximale de deux ans. Est-il exact de dire que les patients doivent être des candidats appropriés à deux cycles de DCP avant d'envisager de les traiter par la combinaison nivolumab-ipilimumab? 	<ul style="list-style-type: none"> Avant d'envisager de traiter les patients avec la combinaison nivolumab-ipilimumab, ceux-ci doivent être admissibles à deux cycles de DCP. Le CEEP reconnaît, comme le GOC, que dans le cas où un patient subirait des effets toxiques graves du premier cycle de DCP, en particulier s'ils mènent à l'hospitalisation, il devrait y avoir un processus pour poursuivre l'administration de la combinaison nivolumab-ipilimumab sans le second cycle de DCP.
<ul style="list-style-type: none"> L'option de posologie selon le poids du nivolumab (4,5 mg/kg), plafonnée ou non à 360 mg est-elle adéquate? L'administration 	<ul style="list-style-type: none"> L'essai a évalué le nivolumab à dose fixe de 360 mg toutes les trois semaines. Le GOC souligne que ce schéma posologique n'est pas autorisé, bien qu'il corresponde à la même intensité de dose moyenne. Le CEEP fait

<p>toutes les trois semaines (q3w) et la dose fixe de 360 mg sont différentes des schémas posologiques autorisés de nivolumab en monothérapie (dose fixe de 240 mg toutes les deux semaines ou de 480 mg toutes les quatre semaines), ce qui pourrait être source de confusion.</p>	<p>remarquer qu'il n'y a pas de données probantes directes montrant la supériorité de la posologie fixe par rapport à la posologie selon le poids. Toutefois, pour plusieurs patients, la posologie fixe est synonyme de plus grandes quantités de médicament, et donc de coût supérieur. Les autorités sanitaires devront choisir entre la posologie fixe de 360 mg de nivolumab toutes les trois semaines, conformément à l'essai CheckMate 9LA, ou encore conformément aux schémas posologiques autorisés de nivolumab en monothérapie.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Demande d'information sur l'utilisation du nivolumab-ipilimumab en combinaison avec des chimiothérapies autres que celles à base de sels de platine. 	<ul style="list-style-type: none"> • Il n'y a pas de données probantes au sujet de l'utilisation de nivolumab-ipilimumab en combinaison des chimiothérapies qui ne sont pas à base de sels de platine. En conséquence, comme le GOC, le CEEP estime que la combinaison nivolumab-ipilimumab ne devrait pas être utilisée avec des chimiothérapies à un ou deux agents qui ne sont pas à base de sels de platine. Cependant, le GOC indique qu'un agent à base de sels de platine et la gemcitabine ont été combinés au durvalumab-trémélimumab dans les essais CCTG IND 226 et BR342. Comme aucun problème d'innocuité n'est soulevé dans ces essais, le CEEP, à l'instar du GOC, juge que les autorités sanitaires pourraient envisager d'autoriser les agents à base de sels de platine et la gemcitabine en combinaison avec nivolumab-ipilimumab.
<ul style="list-style-type: none"> • Davantage de surveillance est nécessaire, car il est probable que des effets toxiques importants se produisent en présence des deux médicaments d'immunothérapie. Devrait-on ajuster la dose ou arrêter d'administrer l'un des deux médicaments si surviennent des effets toxiques importants? 	<ul style="list-style-type: none"> • Les cliniciens connaissent bien les EI associés aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire. De même que le GOC, le CEEP estime que les EI risquent de se produire plus souvent avec une double immunothérapie, mais qu'il s'agirait du même type d'EI. Si un EI grave se produit, on devrait omettre l'ipilimumab et envisager de poursuivre le traitement par nivolumab en monothérapie, conformément à l'essai CheckMate 9LA.
<ul style="list-style-type: none"> • Y a-t-il des facteurs particuliers à prendre en compte chez les patients âgés ayant des comorbidités? 	<ul style="list-style-type: none"> • À l'instar du GOC, le CEEP estime que les patients âgés ou ceux ayant des comorbidités sont plus susceptibles de subir un EI lié au traitement, mais ne voit pas d'autres facteurs préoccupants particuliers.
<ul style="list-style-type: none"> • Demande de précisions : la pseudoprogression est-elle connue ou probable dans ce traitement? Si c'est le cas, le GCP souligne que l'accès rapide à des examens d'imagerie plus fréquents pourrait être nécessaire aux réévaluations. 	<ul style="list-style-type: none"> • Le GOC indique que la pseudoprogression est possible et qu'elle est toujours préoccupante; toutefois, sa fréquence est moindre en cas de cancer du poumon que pour d'autres tumeurs malignes. Par conséquent, le CEEP est d'avis que les cliniciens devraient avoir une marge de manœuvre pour poursuivre le traitement en cas de pseudoprogression soupçonnée. Alors, comme le recommande le GOC, des examens d'imageries devraient être répétés dans les deux mois pour confirmer l'état. <ul style="list-style-type: none"> ○ En réponse aux demandes de précisions du GCP quant à la fréquence des examens d'imagerie pour détecter une pseudoprogression et à savoir si elle concorde avec les autres recommandations dans ce contexte (c.-à-d. le pembrolizumab) : au réexamen de sa recommandation initiale, le CEEP confirme que les recommandations sur le pembrolizumab ne traitent pas de l'imagerie pour détecter la pseudoprogression. La pratique et les données scientifiques en matière d'imagerie en détection de la pseudoprogression chez un patient recevant une immunothérapie est un domaine en pleine évolution qui progresse en fonction de l'expérience.
<ul style="list-style-type: none"> • Est-il juste d'affirmer que les patients ayant entrepris une chimiothérapie à base de sels de platine devraient arrêter la chimiothérapie après deux cycles supplémentaires en combinaison avec nivolumab-ipilimumab? 	<ul style="list-style-type: none"> • Si les patients admissibles à l'immunothérapie ont reçu seulement un ou deux cycles de DCP, le CEEP s'accorde avec le GOC pour dire qu'il est raisonnable d'offrir deux autres cycles de DCP au début du traitement par la combinaison nivolumab-ipilimumab.

Ordre et priorité des traitements	
<ul style="list-style-type: none"> • Quelle est la place appropriée dans le traitement de la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP et quel est l'ordre des traitements? Le GCP s'intéresse particulièrement aux questions suivantes. 	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Quels facteurs justifient de privilégier le recours à la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP, le pembrolizumab en monothérapie ou le pembrolizumab avec un DCP? 	<ul style="list-style-type: none"> ○ La majorité des patients atteints de CPNPC avec expression du PD-L1 (SPT ≥ 50 %) sont traités par le pembrolizumab en monothérapie. Comme le souligne le GOC, il pourrait y avoir des patients présentant une charge tumorale élevée chez lesquels privilégier le pembrolizumab avec un DCP ou la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP. Chez les patients dont l'expression du PD-L1 est de moins de 50 %, aucun facteur clinique ne prévoit une plus grande efficacité de la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP ou du pembrolizumab avec un DCP. Toutefois, certains facteurs dépendants du patient ou du médecin (p. ex. le souhait de limiter la chimiothérapie) influent sur le choix entre ces deux traitements.
<ul style="list-style-type: none"> ○ Est-ce exact qu'un traitement dirigé contre le PD1/PD-L1 ne peut être administré après progression de la maladie pendant un traitement par la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP? 	<ul style="list-style-type: none"> ○ À l'instar du GOC, le CEEP estime que si sa maladie progresse pendant le traitement par la combinaison nivolumab-ipilimumab, le patient ne peut pas recevoir d'immunothérapie par la suite.
<ul style="list-style-type: none"> ○ Un retraitement par la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP ou un traitement par le pembrolizumab sont-ils appropriés en cas de récurrence après le traitement de deux ans? Si c'est le cas, à quel moment traiter? 	<ul style="list-style-type: none"> ○ L'essai CheckMate 9LA ne permet pas de retraitement par la combinaison nivolumab-ipilimumab après deux ans. Cependant, au Canada, les patients recevant le pembrolizumab qui ont terminé leur traitement de deux ans puis voient leur maladie progresser sont admissibles au retraitement. À l'instar du GOC, le CEEP souligne le besoin de cohérence entre les options d'immunothérapies et est d'avis que le retraitement par la combinaison nivolumab-ipilimumab durant un an devrait être une option en cas de progression de la maladie après la fin du traitement initial de deux ans. <ul style="list-style-type: none"> ▪ En réponse aux demandes de précisions du GCP à savoir si le retraitement devrait être limité au nivolumab en monothérapie : au réexamen de sa recommandation initiale, le CEEP appuie l'évaluation du GOC selon laquelle le retraitement devrait être offert pour offrir une certaine cohérence dans les choix d'immunothérapie de première intention remboursés. Dans les essais portant sur le pembrolizumab et la combinaison nivolumab-ipilimumab, l'arrêt du traitement après deux ans est arbitraire. Le CEEP juge aussi que les patients qui présentent toujours une réponse après deux ans et cessent le traitement devraient avoir le même accès au retraitement si leur maladie progresse. L'offre d'un retraitement après une bonne réponse et une période sans traitement d'une durée raisonnable respecte les principes d'oncologie. Le CEEP précise que le retraitement devrait utiliser la combinaison nivolumab-ipilimumab plutôt que le nivolumab en monothérapie, selon les données probantes de l'essai CheckMate 026, où l'on compare le nivolumab seul et la chimiothérapie à base de sels de platine, sans parvenir à faire la démonstration du bénéfice de survie du nivolumab en monothérapie. Le protocole de l'essai CheckMate 9LA ne permet pas de retraitement; l'essai n'a donc pas produit de données à ce sujet. Par conséquent, il n'est pas possible de dire s'il est recommandable. Toutefois, le CEEP rappelle que, au moment d'émettre sa recommandation au sujet du pembrolizumab, bien que les protocoles des essais retenus permettaient le retraitement, ces essais ne fournissaient pas non plus de données à ce sujet.

<ul style="list-style-type: none"> ○ Pourrait-on ajouter la combinaison nivolumab-ipilimumab à toute chimiothérapie de première intention en cours et arrêter celle-ci après deux cycles supplémentaires (c.-à-d. induction)? 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Encore une fois, il n'y a pas de données sur les sels de platine et la gemcitabine combinés à nivolumab-ipilimumab. Cependant, ces deux agents chimiothérapeutiques ont été combinés à durvalumab-trémélimumab dans les essais CCTG IND 226 et BR34. Comme aucun problème d'innocuité n'est soulevé dans ces essais, les autorités sanitaires pourraient envisager d'autoriser ces agents en combinaison avec nivolumab-ipilimumab.
<ul style="list-style-type: none"> ○ Quel est le choix optimal de chimiothérapie de deuxième intention en cas de progression de la maladie? 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Le CEEP est d'avis qu'en cas de progression de la maladie pendant un traitement par la combinaison nivolumab-ipilimumab et deux cycles de DCP, les patients devraient recevoir une chimiothérapie comme prochain traitement. Si la progression se produit plus de six mois après la fin du traitement par le DCP, le retraitement par un DCP adapté au type histologique est recommandé. En cas de progression dans les six mois suivant la fin du traitement, le docetaxel serait probablement l'option à privilégier. Le GOC indique que le retraitement par le pémétréxed pourrait poser des problèmes de remboursement dans certaines provinces et certains territoires; il faut traiter de cet enjeu au cours de la mise en œuvre. À l'instar du GOC, le CEEP estime que les patients atteints de CPNPC non épidermoïde ayant reçu seulement deux cycles de pémétréxed devraient avoir accès au DCP le plus efficace (c.-à-d. les sels de platine combinés au pémétréxed).
<ul style="list-style-type: none"> ○ Lors de traitement de deuxième intention, une chimiothérapie complète à base de sels de platine est-elle appropriée malgré les deux cycles de DCP administrés lors du traitement par la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP en phase d'induction? 	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Le retraitement par les agents utilisés en DCP au cours du traitement par la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP en phase d'induction (p. ex. pémétréxed, paclitaxel, cisplatine, carboplatine) est-il approprié? 	
<p>Test diagnostique compagnon</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Est-il exact que l'analyse de l'expression du PD-L1 n'est pas nécessaire? 	<ul style="list-style-type: none"> • Dans l'essai CheckMate 9LA, on observe un bénéfice de la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP par rapport au DCP, sans égard au degré d'expression du PD-L1. Par conséquent, le CEEP et le GOC estiment que ce facteur ne devrait pas servir à déterminer si un patient est admissible à la combinaison nivolumab-ipilimumab avec un DCP. Cependant, comme il est écrit ci-dessus, les patients dont le degré d'expression du PD-L1 est d'au moins 50 % sont susceptibles de recevoir un traitement par le pembrolizumab en monothérapie; l'analyse de l'expression du PD-L1 est donc tout de même nécessaire dans les processus d'évaluation des patients atteints de CPNPC.

CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (CEEP) de l'ACMTS; CPNPC = cancer du poumon non à petites cellules; DCP = doublet de chimiothérapie à base de sels de platine; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EI = évènement indésirable; GCP = Groupe consultatif provincial; gène *ALK* = gène de la kinase du lymphome anaplasique; gène *EGFR* = gène du récepteur du facteur de croissance épidermique; GOC = Groupe d'orientation clinique; NTRK = récepteur tyrosine-kinase de la neurotrophine; PD-L1 = ligand de mort cellulaire programmée 1; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SNC = système nerveux central; SPT = score de proportion tumorale