

COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)

Recommandation finale au sujet du pembrolizumab (Keytruda) dans le traitement du carcinome urothélial avancé localement ou métastatique

Médicament	Pembrolizumab (Keytruda)
Critère de remboursement demandé	En monothérapie pour traiter un carcinome urothélial avancé localement ou métastatique chez l'adulte qui n'est pas admissible à la chimiothérapie renfermant du cisplatine et dont la tumeur exprime PD-L1 (à un degré correspondant à un score combiné positif [CPS] ≥ 10) selon un test validé, ou chez le patient qui n'est pas admissible à une chimiothérapie à base de platine, quelle que soit l'expression de PD-L1.
Demandeur	Merck Canada
Fabricant	Merck Canada
Date de l'avis de conformité	Le 11 avril 2019
Date de présentation de la demande	Le 20 février 2019
Parution de la recommandation initiale	Le 18 juillet 2019
Parution de la recommandation finale	Le 3 octobre 2019

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

Recommandation finale du CEEP

La présente recommandation finale du CEEP se fonde sur le réexamen de la recommandation initiale et la prise en compte de la rétroaction des parties prenantes admissibles; elle remplace la recommandation initiale.

Cout du médicament	
Cout approximatif du médicament par patient, par mois (28 jours) :	Le pembrolizumab coute 2 200 \$ le flacon de 50 mg et 4 400 \$ le flacon de 100 mg. À la posologie de 200 mg toutes les trois semaines, le traitement par le pembrolizumab revient à 11 733 \$ par cycle de 28 jours.

<p>Recommandation du CEEP</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Rembourser <input type="checkbox"/> Rembourser sous réserve de critères cliniques ou de conditions* <input checked="" type="checkbox"/> Ne pas rembourser <p>* Si les conditions ne sont pas respectées, le CEEP recommande alors de ne pas rembourser le médicament.</p>	<p>Le CEEP recommande de ne pas rembourser le pembrolizumab (Keytruda) dans le traitement du carcinome urothélial avancé localement ou métastatique chez l'adulte qui n'est pas admissible à la chimiothérapie renfermant du cisplatine et dont la tumeur exprime le ligand du récepteur de mort programmée 1 (PD-L1) à un degré correspondant à un score combiné positif (CPS) ≥ 10 selon un test validé, ou chez l'adulte qui n'est pas admissible à une chimiothérapie à base de platine, quelle que soit l'expression de PD-L1.</p> <p>Le CEEP formule cette recommandation, car il n'est pas convaincu du bénéfice clinique net du pembrolizumab par comparaison avec celui que procure la gemcitabine utilisée avec le carboplatine ou en monochimiothérapie en raison des limites des données probantes issues de l'essai clinique de phase II disponible. Bien qu'il convienne du besoin à combler en matière de traitements efficaces dans ce contexte, il conclut que l'étendue du bénéfice clinique du pembrolizumab eu égard à des résultats importants dans la prise de décisions, notamment la survie globale (SG), la survie sans progression (SSP) et la qualité de vie (QV), est éminemment incertaine comparativement au bénéfice associé aux comparateurs pertinents.</p> <p>Le pembrolizumab comble des attentes des patients en ce que ses effets secondaires sont maîtrisables, qu'il pourrait maintenir la QV et qu'il constitue une option de traitement supplémentaire. Toutefois, le Comité n'est pas en mesure de tirer une conclusion quant à l'ampleur du bénéfice clinique de ce médicament par comparaison avec d'autres options.</p> <p>Le CEEP ne peut rien conclure non plus quant au rapport cout/efficacité comparatif du pembrolizumab et de la gemcitabine utilisée avec le carboplatine ou en monochimiothérapie en raison de l'incertitude du bénéfice de survie différentiel dont il est question dans le modèle économique.</p>
<p>Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes</p>	<p>Possibilité de présenter une nouvelle demande d'évaluation en vue du remboursement du médicament</p> <p>Sous-groupe de patients inadmissibles à la chimiothérapie par cisplatine et dont les tumeurs expriment PD-L1 selon un CPS ≥ 10</p> <p>Un essai comparatif randomisé de phase III est en cours auprès de patients atteints d'un carcinome urothélial (CU) localement avancé ou métastatique qui ne sont pas des candidats à la chimiothérapie renfermant du cisplatine et dont les tumeurs expriment PD-L1 selon un CPS ≥ 10; l'essai compare le pembrolizumab aux traitements offerts actuellement au Canada. Ces nouvelles données cliniques sur la comparaison entre le pembrolizumab et des traitements de référence pourraient constituer le fondement d'une nouvelle demande d'évaluation adressée au PPEA si elles comprennent des données sur l'efficacité comparative du pembrolizumab sous des aspects importants dans la prise de décisions comme la SSP, la SG et la QV.</p>

Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes**Sous-groupes de patients inadmissibles à une chimiothérapie à base de platine, quelle que soit l'expression de PD-L1**

Des données probantes de meilleure qualité, dont des données sur l'efficacité qui revêtent de l'importance dans la prise de décisions comme la SSP, la SG et la QV, pourraient constituer le fondement d'une nouvelle demande d'évaluation présentée au PPEA. Des données probantes issues d'essais cliniques de phase II de haute qualité seraient acceptables vu que l'exécution d'un essai clinique de phase III comparant le pembrolizumab aux traitements de référence (soins palliatifs ou gemcitabine en monothérapie) chez ce sous-groupe de patients ne serait probablement pas envisageable.

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

En 2017, on a dénombré au Canada 8 900 nouveaux cas de cancer de la vessie et environ 2 400 décès des suites du carcinome urothélial (CU). Ce cancer figure parmi les dix principales causes de décès par cancer; il est le quatrième cancer le plus fréquent chez l'homme et le dixième chez la femme. Le CU est la forme de cancer de la vessie la plus courante. Au stade métastatique, la maladie est incurable. Le traitement de référence est alors la polychimiothérapie renfermant du cisplatine. Toutefois, de 30 % à 50 % des patients ne sont pas des candidats à ce traitement en raison d'affections comorbides. En outre, certains patients de ce groupe ne sont admissibles à aucune chimiothérapie renfermant un dérivé du platine; ils recevront de la gemcitabine ou le traitement symptomatique optimal seulement. La SG qu'offrent les traitements actuels à ces patients est très brève, allant de sept à dix mois. Le CEEP convient qu'il y a un grand besoin à combler en matière de traitements efficaces et tolérables pour les patients atteints d'un CU localement avancé ou métastatique qui sont inadmissibles au traitement par le cisplatine, notamment pour ceux qui ne peuvent recevoir aucune chimiothérapie à base de platine.

Le CEEP se penche sur un essai clinique de phase II ouvert à un seul groupe, l'essai KEYNOTE 052, qui évalue l'innocuité et l'efficacité du pembrolizumab dans le traitement de première intention du CU localement avancé ou métastatique en cas d'inadmissibilité au cisplatine. Il examine surtout les résultats d'une analyse par sous-groupe et d'une analyse ultérieure de KEYNOTE 052. L'analyse par sous-groupe porte sur les patients qui ne sont pas des candidats à la polychimiothérapie renfermant du cisplatine et dont les tumeurs expriment PD-L1 selon un CPS ≥ 10 . L'analyse ultérieure porte sur les patients inadmissibles à une chimiothérapie contenant un dérivé du platine, quelle que soit l'expression de PD-L1. Même si les réponses tumorales objectives au pembrolizumab sont importantes dans leur ampleur et leur durée, il n'en reste pas moins que l'étendue du bénéfice clinique du médicament est éminemment incertaine en raison des limites des données probantes issues de l'essai clinique de phase II non comparatif. Plus précisément, le Comité est préoccupé par le fait que ni la taille de l'effectif suffisant ni le seuil de portée clinique n'ont été déterminés, ainsi que par la nature exploratoire de l'analyse par sous-groupe ultérieure et l'absence d'une mise à l'épreuve d'hypothèses en bonne et due forme dans les analyses de données descriptives. De plus, le taux de réponse objective (TRO) est un indicateur de substitution incertain de la survie pour la plupart des tumeurs solides, et l'essai n'offre pas de données probantes comparatives sur la SSP, principal facteur déterminant dans le choix du traitement alors que de nombreux anti-PD-1, anti-PD-L1 et anti-PD-L2 sont à l'étude (essais cliniques) dans le traitement du CU localement avancé ou métastatique.

Au réexamen de sa recommandation initiale, le Comité aborde la rétroaction du promoteur voulant que des sources soutiennent que le TRO est un indicateur de substitution de la SG des patients traités par les inhibiteurs de PD-1. À l'appui de sa position, le promoteur cite la documentation rapportant que la SG des patients traités par un inhibiteur de PD-1 (pembrolizumab ou nivolumab) qui manifestent une réponse complète ou partielle est plus longue que celle des patients qui ne répondent pas au traitement. Le Comité appuie l'équipe des spécialistes de la méthodologie du PPEA, qui, dans le rapport d'orientation clinique, souligne la difficulté à confirmer le caractère approprié du TRO en tant qu'indicateur substitutif de la SG dans la population de patients visée par la demande de remboursement en raison des nombreuses limites relevées dans les données probantes présentées. Plus précisément, le CEEP convient que 1) les analyses transmises par le promoteur n'offrent pas de données probantes statistiques suffisamment solides pour valider le TRO à titre d'indicateur de substitution de la SG, car les écrits scientifiques indiquent que l'indicateur de substitution doit démontrer un lien avec le paramètre à « l'échelle individuelle » et à « l'échelle de l'essai » conformément à une technique métaanalytique ou à une corrélation établie; 2) les résultats des essais KEYNOTE 045 et CheckMate 040 pourraient ne pas être généralisables aux patients de l'essai KEYNOTE 052 en raison de plusieurs différences entre les études sur le plan du devis et des caractéristiques des patients; 3) les analyses sont soit de nature exploratoire soit non prévues au protocole, et il reste à voir si elles ont fait l'objet d'un ajustement pour tenir compte de la multiplicité des tests et si elles ont la puissance suffisante.

L'ampleur de l'effet du pembrolizumab comparativement à l'effet des traitements offerts dans cette indication ne peut être déterminée précisément en raison de l'absence de données comparatives et de l'incertitude qui teinte les résultats à long terme importants pour les patients, notamment la SG, la SSP et la QV. Sans compter que les essais de phase II servent en général à formuler des hypothèses, que leur intention est de déterminer si le médicament est suffisamment prometteur pour passer à l'essai de phase III qui confirmera son potentiel. De plus, l'essai de phase III comparatif randomisé est faisable dans ce contexte. Des essais cliniques de phase III portant sur le pembrolizumab sont en cours auprès des deux groupes de patients visés dans l'indication; ils pourraient permettre de préciser l'efficacité clinique comparative du pembrolizumab et d'autres options de traitement. Toutefois, le Comité convient qu'un essai de phase III comparant le pembrolizumab au traitement de référence (soins palliatifs ou gemcitabine en

monothérapie) chez des patients inadmissibles à toute chimiothérapie renfermant un dérivé du platine n'est vraisemblablement pas faisable, car l'état de ces patients se détériore rapidement et pour des motifs ayant trait à l'incertitude absolue. Il n'en demeure pas moins que le Comité ne peut conclure en toute assurance que le pembrolizumab répond au besoin d'options de traitement efficaces dans cette population de patients en raison de l'incertitude qui plane sur les résultats de l'essai clinique de phase II mis à sa disposition.

Au réexamen de sa recommandation initiale, le Comité aborde la rétroaction du promoteur, d'un groupe de défense des patients et de cliniciens inscrits selon laquelle il y a un besoin urgent de meilleures options de traitement de la maladie qui ne peut être traitée par le cisplatine, un besoin particulièrement criant pour les patients qui ne peuvent recevoir de chimiothérapie à base de platine, car il n'y a pas d'options de traitement efficaces pour eux. Le Comité partage cet avis, mais devant la grande incertitude à propos des résultats de l'essai clinique de phase II mis à sa disposition et l'absence de données comparatives robustes au sujet de résultats importants dans la prise de décisions, il ne peut conclure en toute assurance que le pembrolizumab répond au besoin d'options de traitement efficaces pour cette population de patients.

Pour ce qui est de l'innocuité du pembrolizumab, le groupe d'orientation clinique (GOC) juge que les réactions indésirables, sous l'angle de leur incidence et de leur gravité, semblent maîtrisables et qu'elles sont semblables à celles observées avec le pembrolizumab dans d'autres essais cliniques en oncologie. Les événements indésirables (EI) apparus au traitement les plus fréquents sont la fatigue, le prurit, l'éruption cutanée et la baisse de l'appétit. Les EI apparus au traitement de grade 3 à 5 les plus courants sont la fatigue, la colite, la hausse du taux sérique de phosphatase alcaline, la faiblesse musculaire et l'hépatite. Aucun nouvel EI de nature immunitaire n'a été rapporté. Cependant, le Comité estime qu'en raison du plan d'étude sans répartition aléatoire de l'essai KEYNOTE 052, il est difficile d'interpréter les événements indésirables attribuables au pembrolizumab, les patients ayant tous reçu le même traitement.

En ce qui a trait aux résultats rapportés par les patients, paramètre exploratoire de l'essai KEYNOTE 052, ils donnent à penser que le pembrolizumab a le potentiel de maintenir la QV. Les scores de QV demeurent stables, certains patients faisant même état d'une amélioration. Mais, au vu du devis ouvert de l'essai, de l'absence de groupe comparateur et du suivi trop bref, une incertitude considérable persiste quant aux résultats ayant trait à la QV.

Somme toute, le CEEP n'est pas convaincu que le pembrolizumab procure un bénéfice clinique net comparativement à la gemcitabine utilisée avec le carboplatine ou en monochimiothérapie en raison des limites des données probantes issues de l'essai clinique de phase II examiné. Bien qu'il convienne du besoin à combler en matière de traitements efficaces dans ce contexte, il conclut que l'étendue du bénéfice clinique du pembrolizumab eu égard à des résultats importants dans la prise de décisions, notamment la SG, la SSP et la QV, comparativement à l'étendue du bénéfice de comparateurs pertinents, est éminemment incertaine.

Au réexamen de sa recommandation initiale, le Comité se penche sur la rétroaction du promoteur voulant que dans d'autres évaluations fondées sur des études non comparatives où le TRO était le principal critère d'évaluation, le Comité ait conclu à un bénéfice clinique net de l'anticancéreux à l'étude. Il est vrai que des données probantes provenant d'études non comparatives ont déjà été acceptées dans des évaluations du PPEA pour des raisons liées au contexte (médicament et maladie). Par principe, le Comité étudie une évaluation en fonction de ses caractéristiques propres et des données probantes présentées sur le médicament à l'étude. Outre le taux de réponse et le plan d'étude, d'autres considérations entrent en jeu dans la formulation d'une recommandation, notamment – mais sans s'y limiter – la faisabilité de la tenue d'un essai clinique randomisé et l'offre de traitements dans l'indication en question. Dans le cas qui nous occupe, le Comité n'est pas convaincu que le pembrolizumab procure un bénéfice clinique net comparativement à la gemcitabine utilisée avec le carboplatine ou en monochimiothérapie en raison des limites des données probantes issues de l'essai clinique de phase II examiné.

Selon les commentaires d'un groupe de défense des patients, les principaux symptômes du CU localement avancé ou métastatique sont l'hématurie, la fatigue et les problèmes de miction. Peu de patients interrogés ont été traités par le pembrolizumab, et ceux qui l'ont été rapportent que les effets secondaires sont plus légers que ceux de la chimiothérapie de référence, que le médicament a amélioré la maîtrise de la maladie, atténué les symptômes et amélioré la QV en général. Les attentes des patients à l'égard des traitements sont la maîtrise de la maladie, l'allongement de l'espérance de vie et le maintien de la QV. Le Comité estime que le pembrolizumab comble des attentes des patients en ce sens que ses effets secondaires sont maîtrisables, qu'il a le potentiel de maintenir la QV et qu'il constitue une option de traitement additionnelle. Toutefois, il ne peut rien conclure quant à l'étendue du bénéfice du pembrolizumab sous les aspects de la réponse tumorale, de la SSP, de la SG ou de la QV comparativement aux traitements de référence.

Au réexamen de sa recommandation initiale, le Comité aborde la rétroaction du groupe de défense des patients, Cancer de la vessie Canada, selon laquelle la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis et l'Agence européenne des médicaments ont autorisé l'usage du pembrolizumab dans l'indication en question ici. Il faut savoir que le rôle des organismes de réglementation dans

l'autorisation de l'usage d'un médicament se limite à déterminer si le rapport entre les bénéfices et les risques est favorable. Or le rôle de l'ACMTS en tant qu'organisme d'évaluation des technologies de la santé est plus large en ce qu'il consiste à examiner l'efficacité clinique comparative de diverses stratégies thérapeutiques en tenant compte de multiples dimensions en vue d'établir un équilibre entre les valeurs, les besoins, les préférences et les points de vue des patients et ceux de la société.

Quant au rapport cout/efficacité comparatif du pembrolizumab et de la gemcitabine utilisée avec le carboplatine ou en monothérapie, le CEEP ne peut rien conclure en raison des limites considérables des données cliniques provenant d'un seul essai clinique de phase II non comparatif et de l'absence d'estimations de l'efficacité comparative indirectes robustes sur les plans de la SSP et de la SG. Le promoteur a fourni des comparaisons de traitements indirectes (CTI) pour étayer des estimations de l'effet thérapeutique relatif des comparateurs en l'absence de données provenant de comparaisons directes. À l'instar de l'équipe des spécialistes de la méthodologie et du groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA, le Comité estime que l'efficacité comparative du pembrolizumab et des comparateurs demeure incertaine en raison de plusieurs limites, dont des biais en quantité inconnue dans les estimations de l'effet en l'absence de comparateur commun. Les estimations de l'efficacité clinique différentielle reposent en grande partie sur une hypothèse clinique fondamentale voulant que les résultats en matière d'efficacité constatés dans l'essai KEYNOTE 052 et les CTI soumises se traduisent par une prolongation réelle et importante de la SSP et de la SG avec le pembrolizumab comparativement aux traitements offerts actuellement. Toutefois, au vu des limites des estimations de l'effet du traitement fondées sur l'essai clinique de phase II disponible et les analyses des CTI et de l'incapacité du modèle économique soumis à tenir compte de l'incertitude qui en découle dans l'estimation des paramètres, le Comité est d'avis que les estimations de l'efficacité clinique ne peuvent étayer l'estimation de rapports cout/utilité différentiels (RCUD) crédibles. Par conséquent, il ne peut rien conclure quant au rapport cout/efficacité du pembrolizumab ni déterminer les RCUD du pembrolizumab comparativement à la gemcitabine utilisée avec le carboplatine ou en monothérapie dans le traitement du CU localement avancé ou métastatique chez l'adulte qui n'est pas un candidat à la chimiothérapie renfermant du cisplatine et dont les tumeurs expriment PD-L1 selon un CPS ≥ 10 déterminé par un test validé ou chez le patient qui n'est pas admissible à une chimiothérapie à base de platine, quelle que soit l'expression de PD-L1.

Le CEEP examine la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement du pembrolizumab dans le traitement du CU localement avancé ou métastatique chez l'adulte qui n'est pas admissible à la chimiothérapie renfermant du cisplatine et dont les tumeurs expriment PD-L1 à un degré correspondant à un CPS ≥ 10 , ou chez l'adulte qui n'est pas admissible à une chimiothérapie à base de platine, quelle que soit l'expression de PD-L1. Le Groupe consultatif provincial (GCP) estime que l'offre continue de flacons de 50 mg et l'arrivée de flacons de 25 mg faciliteraient la mise en œuvre étant donné que le partage du contenu de flacons n'est pas toujours possible. Par ailleurs, le cout du traitement par le pembrolizumab est élevé, et l'analyse d'impact budgétaire soumise s'appliquant à l'échelle du Canada sous-estime probablement l'impact budgétaire. Les facteurs ayant une incidence sur l'impact budgétaire sont la proportion de patients admissibles au pembrolizumab conformément aux critères de remboursement examinés ici, le cout des médicaments et le nombre d'analyses de l'expression de PD-L1. Cette analyse n'est actuellement pas effectuée chez les patients atteints d'un CU localement avancé ou métastatique, mais elle serait nécessaire chez les patients qui ne sont pas des candidats au traitement par le cisplatine. Le Comité est d'avis qu'un court délai d'exécution (de la prescription de l'analyse à l'obtention des résultats) serait essentiel à la mise en œuvre de l'analyse de l'expression de PD-L1 dans ce contexte.

LES PREUVES EN BREF

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

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

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

- un groupe de défense des patients, Cancer de la vessie Canada;
- des cliniciens inscrits;
- le GCP;
- le promoteur, Merck Canada.

Dans sa recommandation initiale, le CEEP préconise de ne pas rembourser le pembrolizumab (Keytruda) dans le traitement du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique chez l'adulte qui n'est pas candidat à la chimiothérapie renfermant du cisplatine et dont les tumeurs expriment PD-L1 (CPS \geq 10) selon un test validé ou chez le patient qui ne peut pas recevoir de chimiothérapie à base de platine, quelle que soit l'expression de PD-L1.

D'après la rétroaction au sujet de cette recommandation, le GCP et les cliniciens inscrits y sont favorables, tandis que le groupe de défense des patients et le promoteur sont en désaccord avec le CEEP à ce propos.

Bénéfice clinique global

Portée de la revue systématique du PPEA

Le but de la revue systématique consiste à évaluer l'innocuité et l'efficacité du pembrolizumab dans le traitement du CU localement avancé ou métastatique chez l'adulte qui n'est pas admissible à la chimiothérapie renfermant du cisplatine et dont les tumeurs expriment PD-L1 (CPS \geq 10) selon un test validé ou chez l'adulte qui n'est pas candidat à une chimiothérapie à base de platine, quelle que soit l'expression de PD-L1.

Étude retenue : un essai clinique de phase II ouvert à un seul groupe

La revue systématique du PPEA porte sur un essai clinique de phase II ouvert, multicentrique (y compris au Canada) et à un seul groupe, KEYNOTE 052 (N = 374), qui remplit les critères d'inclusion établis. L'essai évalue l'innocuité et l'efficacité du pembrolizumab dans le traitement de première intention du CU localement avancé et inopérable ou métastatique chez des patients inadmissibles au traitement par le cisplatine. La demande de remboursement adressée au PPEA s'applique à deux sous-groupes de patients de l'essai KEYNOTE 052 : les patients inadmissibles au cisplatine dont les tumeurs expriment PD-L1 (CPS \geq 10) et les patients qui ne peuvent recevoir de chimiothérapie à base de platine, quelle que soit l'expression de PD-L1. Une analyse par sous-groupe porte sur les patients inadmissibles à la chimiothérapie renfermant du cisplatine et dont les tumeurs expriment PD-L1 (CPS \geq 10). Une analyse ultérieure porte sur les patients inadmissibles à toute chimiothérapie à base de platine, quelle que soit l'expression de PD-L1.

Tous les patients sélectionnés sont traités par le pembrolizumab à la dose de 200 mg toutes les trois semaines. Le traitement se poursuit jusqu'à la progression de la maladie déterminée en fonction des critères Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), l'apparition d'effets toxiques intolérables, la décision du médecin ou du patient d'abandonner le traitement, l'impossibilité de poursuivre le traitement en raison d'une maladie intercurrente, une grossesse confirmée, la non-conformité au protocole de l'essai, la perte de vue au suivi ou au terme de 24 mois de traitement. Les investigateurs peuvent poursuivre le traitement même si la maladie progresse s'ils jugent que le patient en retirera un bénéfice clinique.

La durée de traitement médiane est de 3,4 mois (fourchette : 0,03 à 27,89 mois) dans tout le groupe de patients.

Les principaux critères d'inclusion sont un CU du bassin rénal, de l'uretère, de la vessie ou de l'urètre localement avancé et inopérable ou métastatique confirmé par un examen histologique ou cytologique; l'inadmissibilité au traitement par le cisplatine; aucune chimiothérapie systémique pour traiter le cancer au stade avancé; une maladie mesurable conformément à la version 1.1 des critères RECIST et confirmée par un comité central indépendant; un indice fonctionnel Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 à 2; un fonctionnement organique suffisant. Les patients considérés comme n'étant pas des candidats au traitement par un dérivé du platine ont un indice fonctionnel de 2, une métastase viscérale ou plus, un âge avancé (80 ans ou plus) ou un débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 ml par minute.

Population étudiée : âge moyen de 73 ans; insuffisance rénale et indice fonctionnel ECOG de 2 comme principaux motifs de l'inadmissibilité au cisplatine

L'âge moyen des patients recrutés est de 73 ans (écart type : 9,9); 77,3 % des participants sont des hommes, 88,6 % sont de race blanche, et 35,9 % ont un indice fonctionnel ECOG de 1 et 42,2 % un indice fonctionnel de 2. Les principales raisons de l'inadmissibilité au cisplatine sont l'insuffisance rénale (49,2 %) et l'indice fonctionnel ECOG de 2 (32,4 %). Pour la majorité des patients (94 %, N = 349), le type histologique prédominant est le CU.

Principaux résultats quant à l'efficacité : taux de réponse importants, mais incertains

Le principal critère d'évaluation de l'essai clinique est le TRO évalué par un examen radiologique indépendant (ERI) selon la version 1.1 des critères de réponse tumorale RECIST. Les critères d'évaluation secondaires sont la durée de la réponse (DR) évaluée par un ERI selon les critères RECIST 1.1, la SG, la SSP évaluée par un ERI selon les critères RECIST 1.1 et des paramètres de l'innocuité. La qualité de vie liée à la santé fait partie des résultats analysés à titre exploratoire.

Quatre échéances de collecte de données sont mentionnées dans la revue systématique du PPEA : le 1^{er} septembre 2016, le 9 mars 2017, le 30 novembre 2017 et le 26 septembre 2018. Nous présentons ici les résultats en date du 30 novembre 2017; à ce moment, le suivi médian est de 11,5 mois, ce qui correspond à la période couverte par les données utilisées aux fins d'analyse dans le modèle économique soumis.

Le TRO dans l'ensemble de la population de l'essai au 30 novembre 2017 est de 29,1 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 24,3 à 33,8). Il est de 47,3 % (IC à 95 % de 37,3 à 57,0) chez les patients dont le degré d'expression de PD-L1 correspond à un CPS \geq 10 % et de 26,2 % (IC à 95 % de 19,3 à 34,2) chez les patients inadmissibles au traitement par un dérivé du platine. La DR médiane n'était pas connue encore dans la population globale ni chez les patients dont les tumeurs expriment PD-L1 selon un CPS \geq 10 %. Les données sur la DR médiane, évaluée par un ERI selon les critères RECIST 1.1, chez les patients inadmissibles au platine ne sont pas présentées.

Au 30 novembre 2017, 66,8 % des patients (N = 247) sont décédés et la SG médiane est de 11,5 mois (IC à 95 % de 10,0 à 13,3). Dans le groupe de patients dont les tumeurs expriment PD-L1 selon un CPS \geq 10 %, [REDACTED] sont décédés (N = [REDACTED]), et la SG médiane est de 18,5 mois (IC à 95 % de 12,2 à une valeur non indiquée [VNI]); 74,5 % des patients inadmissibles au platine sont décédés (N = 108) et la SG médiane est de 9,2 mois (IC à 95 % de 5,3 à 11,3). *(Le rapport d'orientation du PPEA a pris en considération certains renseignements que le fabricant a demandé de tenir confidentiels, en vertu des lignes directrices de divulgation d'information dans le cadre du PPEA. Ces renseignements demeureront caviardés jusqu'au 1^{er} janvier 2020, à moins que le fabricant n'autorise leur diffusion publique avant.)*

La SSP médiane évaluée par un ERI en fonction des critères RECIST 1.1 est de 2,3 mois (IC à 95 % de 2,1 à 3,4); 81,4 % des patients ont vu leur maladie évoluer ou sont décédés (N = 301). Dans le groupe de patients dont les tumeurs expriment PD-L1 selon un CPS \geq 10 %, [REDACTED] des patients ont vu leur maladie évoluer ou sont décédés (N = [REDACTED]) et la SSP médiane est de [REDACTED] mois ([REDACTED]). *(Le rapport d'orientation du PPEA a pris en considération certains renseignements que le fabricant a demandé de tenir confidentiels, en vertu des lignes directrices de divulgation d'information dans le cadre du PPEA. Ces renseignements demeureront caviardés jusqu'au 1^{er} janvier 2020, à moins que le fabricant n'autorise leur diffusion publique avant.)* D'autre part, 82,8 % des patients inadmissibles au platine ont vu leur maladie évoluer ou sont décédés (N = 120) et la SSP médiane est de 2,1 mois (IC à 95 % de 2,0 à 2,8).

Au réexamen de sa recommandation initiale, le Comité aborde la rétroaction du promoteur voulant que le rapport clinique fasse état d'une DR médiane incorrecte de 2,1 mois dans le sous-groupe de patients inadmissibles au platine. Le promoteur précise que la DR médiane exacte dans ce sous-groupe n'était pas connue encore (fourchette de 2,8 à 27,6 mois ou plus). Le CEEP et l'équipe des spécialistes de la méthodologie conviennent de l'erreur, et l'équipe de la méthodologie la corrige dans le rapport. Même si le pembrolizumab produit une réponse durable chez les patients inadmissibles au cisplatine ou à tout dérivé du platine, le Comité n'est pas convaincu de son bénéfice clinique net comparativement à celui que procure la gemcitabine utilisée avec le carboplatine ou en monothérapie en raison de l'incertitude élevée entourant les données probantes issues de l'essai clinique de phase II examiné et de l'absence de données comparatives robustes au sujet de résultats importants dans la prise de décisions.

Résultats rapportés par les patients : possibilité de maintenir la QV

Les résultats rapportés par les patients sont des paramètres exploratoires dans l'essai KEYNOTE 052; ils sont mesurés à l'aide du questionnaire sur la qualité de vie QLQ-C30 de l'Organisation européenne de recherche sur le traitement du cancer (OERTC) et du questionnaire EuroQoL Five-Dimensions 3-Levels (EQ-5D-3L). L'analyse porte sur les résultats rapportés par 367 patients. À la semaine 9, la majorité des patients constatent une amélioration de 10 points ou plus (29 %) ou la stabilité de leur état de santé/QV en général (43 %). Il en va de même à la semaine 15. Les scores observés après la semaine 9 sont à interpréter avec prudence en raison de l'effectif peu nombreux. Le promoteur mentionne que le score EQ-5D-3L et le score à l'échelle visuelle analogique EQ-5D demeurent stables au fil du temps. Selon l'équipe des spécialistes de la méthodologie, le principal indicateur de résultat en ce qui a trait à la qualité de vie liée à la santé est la variation des scores dans la période allant du début de l'étude à la semaine 9, ce qui n'illustre probablement pas avec exactitude l'expérience du patient traité longtemps par le pembrolizumab. Par ailleurs, il n'y a pas de répartition aléatoire des patients dans l'essai, et on ignore l'incidence du pembrolizumab sur la QV par rapport à celle d'autres traitements.

Innocuité : profil de toxicité maîtrisable

Au 30 novembre 2017, 97,6 % des patients ont subi des EI, des EI de grade 3 à 5 pour 62,7 %; 68 % des patients ont subi des EI attribuables au traitement (EIAT) tous grades confondus et 20,3 % des EIAT de grade 3 à 5. Les EI les plus fréquents sont la fatigue (18 %), le prurit (18 %) et l'éruption cutanée (12 %). Pour ce qui est du taux d'abandon de traitement pour cause d'EI ou d'EI graves, il est respectivement de 17 % et de 11,6 %. La proportion de patients subissant des EI graves ou des EIAT graves est respectivement de 50,5 % et de 11,1 %. Des EI de nature immunitaire surviennent chez 29 % des patients, et les plus fréquents de

ces EI de grade 3 ou 4 sont la colite (2 %), la pneumonite (1 %) et l'insuffisance surrénalienne (1 %). On rapporte un décès attribuable au médicament, causé par une myosite.

Limites : pas de données issues de comparaisons directes avec des options de traitement en usage actuellement

Le PPEA a procédé à l'évaluation critique de la métaanalyse en réseau (MR) présentée par le promoteur, laquelle offre des données probantes sur l'efficacité du pembrolizumab comparativement à celle d'autres anticancéreux dans le traitement de première intention du CU avancé, inopérable ou métastatique chez des patients qui ne sont pas des candidats à la chimiothérapie renfermant du cisplatine. Bien que les résultats de la MR appuient en général l'efficacité du pembrolizumab dans ce contexte, ils sont entachés par plusieurs limites. D'abord, l'utilisation de comparaisons sans comparateur commun dans la MR est une grave lacune en raison de la présence de facteurs pronostiques inconnus ou non mesurés. À noter que le biais découlant de facteurs pronostiques manquants est très difficile à quantifier et que, de ce fait, l'incidence de ces facteurs sur les résultats de la MR est inconnue. En deuxième lieu, les essais cliniques qu'englobe la MR ne rapportent pas tous la valeur initiale de facteurs pris en compte dans les modèles prévisionnels. Les valeurs manquantes sont imputées par la technique bootstrap (rééchantillonnage), mais cette méthode peut accroître l'incertitude des résultats prévus. Troisièmement, l'analyse par sous-groupes évaluant l'effet de l'admissibilité au traitement par un dérivé du platine devrait être interprétée avec prudence, car les modèles n'effectuent qu'un ajustement partiel pour les facteurs pronostiques connus en raison de la définition choisie de l'admissibilité au platine. Ces limites font en sorte que les estimations de l'efficacité comparative sont probablement faussées, et il est impossible de quantifier le biais ou d'en déterminer la direction. Par conséquent, l'effet véritable du traitement par le pembrolizumab pourrait être soit sous-estimé, soit surestimé.

Besoin et fardeau de la maladie : besoin d'options de traitement efficaces

En 2017, on a dénombré au Canada 8 900 nouveaux cas de cancer de la vessie et environ 2 400 décès des suites du carcinome urothélial (CU). Ce cancer figure parmi les dix principales causes de décès par cancer; il est le quatrième cancer le plus fréquent chez l'homme et le dixième chez la femme. Le CU est la forme de cancer de la vessie la plus courante. Au stade métastatique, la maladie est incurable. Le traitement de référence est alors la polychimiothérapie renfermant du cisplatine. Toutefois, de 30 % à 50 % des patients ne sont pas des candidats à ce traitement en raison d'affections comorbides. En outre, certains patients de ce groupe ne sont admissibles à aucune chimiothérapie renfermant un dérivé du platine; ils recevront de la gemcitabine ou le traitement symptomatique optimal seulement. La SG qu'offrent les traitements actuels à ces patients est très brève, allant de sept à dix mois. Il y a donc un grand besoin à combler en matière de traitements efficaces et tolérables pour les patients atteints d'un CU métastatique qui sont inadmissibles au traitement par le cisplatine.

Commentaires de cliniciens inscrits : besoin à combler; options thérapeutiques actuelles sous-optimales; le pembrolizumab peut procurer un bénéfice important et durable

Le PPEA a reçu des commentaires individuels de trois cliniciens et des commentaires transmis par un groupe de trois cliniciens d'Action Cancer Ontario. Les cliniciens soulignent le besoin manifeste à combler en matière de traitements du CU avancé, l'arsenal thérapeutique actuel étant sous-optimal. Comme de nombreux patients sont atteints d'autres affections, ils ne sont pas des candidats à la chimiothérapie toxique. Les cliniciens voient le pembrolizumab comme une option moins toxique qui peut amener un bénéfice important et durable. Ils s'entendent pour dire que ce médicament devrait être le traitement de première intention de prédilection dans cette population de patients. Suivrait la chimiothérapie si le patient y devenait admissible. Les contre-indications au pembrolizumab ne sont pas aussi nombreuses que celles à la chimiothérapie, mais les troubles auto-immuns devraient être pris en charge. Des cliniciens indiquent que l'analyse de l'expression de PD-L1 n'est pas courante dans tous les milieux et qu'elle devrait être offerte à plus grande échelle.

Valeurs et attentes des patients

Valeurs des patients atteints d'un CU localement avancé ou métastatique : maîtrise de la maladie, prolongation de l'espérance de vie et maintien de la qualité de vie

Un groupe de défense des patients, Cancer de la vessie Canada, a fait parvenir au PPEA des commentaires de patients sur le pembrolizumab dans le traitement du CU localement avancé ou métastatique.

Selon les patients, les symptômes les plus courants du CU sont, dans l'ordre, l'hématurie, la fatigue et les problèmes de miction. Presque tous les patients interrogés par l'organisme ont subi une forme ou une autre de chimiothérapie qui a accentué leur fatigue et occasionné des nausées, de la constipation et d'autres effets secondaires connus, dont certains sont difficiles à tolérer.

Les patients souhaiteraient avoir à leur disposition d'autres options de traitement qui permettraient de maîtriser la maladie, de prolonger l'espérance de vie et de maintenir la QV. La plupart des patients ayant été traités par le pembrolizumab le recommandent dans le traitement du CU.

Valeurs des patients au sujet du traitement : expérience positive, amélioration de la maîtrise de la maladie et de la qualité de vie, et atténuation des symptômes

L'organisme Cancer de la vessie Canada a transmis le point de vue de 15 patients qui ont été traités par le pembrolizumab. À la grande satisfaction de ceux-ci, les effets secondaires du médicament sont plus légers que ceux d'autres options. Chez les patients qui passent au pembrolizumab, l'effet net est une amélioration subjective de la maîtrise de la maladie et des symptômes, et de la QV en général. L'administration du médicament moins fréquente et la courte durée du traitement sont vues comme des avantages du pembrolizumab par rapport aux autres traitements.

Au réexamen de sa recommandation initiale, le Comité aborde la rétroaction du groupe de défense des patients selon laquelle la FDA et l'Agence européenne des médicaments ont autorisé l'usage du pembrolizumab dans l'indication en question ici. Le rôle des organismes de réglementation dans l'autorisation de l'usage d'un médicament se limite à déterminer si le rapport entre les bénéfices et les risques est favorable. Or le rôle de l'ACMTS en tant qu'organisme d'évaluation des technologies de la santé est plus large en ce qu'il consiste à examiner l'efficacité clinique comparative de diverses stratégies thérapeutiques en tenant compte de multiples dimensions pour en arriver à établir un équilibre entre les valeurs, les besoins, les préférences et les points de vue des patients et ceux de la société.

ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

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

Le GOE a évalué une analyse cout/utilité (cout de l'année de vie gagnée ajustée en fonction de la qualité) et une analyse cout/efficacité (cout de l'année de vie gagnée) comparant le pembrolizumab à la gemcitabine utilisée avec le carboplatine et en monothérapie dans le traitement du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique chez des patients adultes inadmissibles au traitement par le cisplatine.

Fondement du modèle économique : intrants cliniques et économiques

Les principaux résultats cliniques pris en compte dans l'analyse cout/utilité sont la SSP, la SG et les valeurs d'utilité.

Les couts pris en considération dans l'analyse sont les couts d'acquisition et d'administration des médicaments, et les couts de la surveillance du traitement, des ressources en soins de santé utilisées, du traitement subséquent et des soins palliatifs de fin de vie.

Couts liés au médicament : cout du pembrolizumab et des comparateurs

- Le pembrolizumab coute 2 200 \$ le flacon de 50 mg ou 4 400 \$ le flacon de 100 mg.
Posologie : 200 mg toutes les trois semaines.
Cout par cycle de 28 jours : 11 733 \$.
- La gemcitabine en monothérapie coute 6 \$ le flacon de 200 mg ou 30 \$ le flacon de 1 000 mg.
Posologie : trois doses de 1 200 mg/m² toutes les quatre semaines.
Cout par cycle de 28 jours : 216 \$.
- La gemcitabine avec le carboplatine : la gemcitabine coute 6 \$ le flacon de 200 mg ou 30 \$ le flacon de 1 000 mg. Le carboplatine coute 18,80 \$ le flacon de 150 mg ou 56,39 \$ le flacon de 450 mg.
Posologie : gemcitabine : 1 000 mg/m² toutes les trois semaines; carboplatine : SSC = 5, toutes les trois semaines.
Cout par cycle de 28 jours : 326,39 \$.

Estimation du rapport cout/utilité : grande incertitude des estimations de l'efficacité clinique

L'analyse économique fournie par le promoteur évalue le rapport cout/efficacité du pembrolizumab dans le traitement du CU localement avancé ou métastatique chez des patients qui ne sont pas des candidats au traitement par le cisplatine. Elle comprend deux analyses de référence selon les caractéristiques des patients : l'une pour les patients inadmissibles au cisplatine dont les tumeurs expriment PD-L1 (CPS ≥ 10), l'autre pour les patients qui ne peuvent recevoir de traitement contenant un dérivé du platine, quel que soit le degré d'expression de PD-L1. Dans la population exprimant PD-L1, le pembrolizumab est comparé à la gemcitabine utilisée avec le carboplatine et en monothérapie. Dans l'autre groupe, le pembrolizumab est comparé à la gemcitabine en monothérapie.

Dans ses propres analyses cout/utilité, le GOE présente des RCUD à la limite inférieure, mais pas de RCUD à la limite supérieure en raison de l'incertitude au sujet de l'efficacité clinique comparative des traitements. Les RCUD établis dans les analyses de référence soumises sont inférieurs à ceux du GOE, lesquels représentent la limite inférieure (RCUD probabilistes soumis comparativement aux RCUD probabilistes à la limite inférieure selon l'analyse du GOE : 100 632 \$ contre 108 468 \$ dans la comparaison avec le carboplatine et la gemcitabine chez les patients au CPS ≥ 10; 68 179 \$ contre 76 010 \$ dans la comparaison avec la gemcitabine en

monothérapie chez les patients inadmissibles à tout traitement par un dérivé du platine). L'écart s'explique principalement par les facteurs énumérés ci-dessous.

- Un horizon temporel plus court (5 ans au lieu de 10). Tenant compte de la survie escomptée dans cette population de patients, le GOC estime que l'horizon temporel de cinq ans est plus juste.
- Modification du coût des EI : passer de l'hospitalisation à la consultation en oncologie médicale pour les événements de grade 3 ou plus, car le GOE estime que la plupart des EI seraient traités en consultation externe. À noter toutefois que certains cas de neutropénie fébrile nécessiteront une hospitalisation. Ainsi, le coût d'une hospitalisation (7 599 \$) est appliqué dans 10 % des cas, alors que les honoraires d'une consultation (157 \$) sont appliqués pour le reste.

Le GOE a relevé plusieurs limites dans l'analyse économique soumise, en particulier l'incertitude des données sur l'efficacité clinique comparative. Le promoteur a fourni des CTI pour étayer ses estimations de l'effet thérapeutique relatif des comparateurs en l'absence de données provenant de comparaisons directes. L'équipe des spécialistes de la méthodologie et le GOE estiment que l'efficacité comparative du pembrolizumab et des comparateurs demeure incertaine en raison de plusieurs limites, dont des biais en quantité inconnue dans les estimations de l'effet en l'absence de comparateur commun (pour plus de renseignements sur les CTI, voir le paragraphe sur les limites). Les estimations de l'efficacité clinique différentielle reposent en grande partie sur une hypothèse clinique fondamentale voulant que les résultats en matière d'efficacité constatés dans l'essai KEYNOTE 052 et les CTI soumises se traduisent par une prolongation réelle et importante de la SSP et de la SG avec le pembrolizumab comparativement aux traitements offerts actuellement. Toutefois, au vu des limites des estimations de l'effet du traitement fondées sur l'essai clinique de phase II disponible et les CTI et de l'incapacité du modèle économique soumis à tenir compte de l'incertitude qui en découle dans l'estimation des paramètres, le GOE juge que les RCU estimés dans ses analyses sont incertains et il choisit de ne pas établir de limite supérieure.

Au réexamen de sa recommandation initiale, le Comité discute de la rétroaction du promoteur selon laquelle le RCU estimé dans le meilleur des cas par le GOE pour ce qui est de la population inadmissible au platine soit surestimé du fait que le GOE fait passer la durée maximale de traitement par le pembrolizumab de deux à trois ans, ce qui augmente les coûts du traitement sans accroître le bénéfice clinique attendu. En réponse, le GOE précise dans son rapport d'orientation qu'il n'a pas effectué d'analyse où il augmente la durée de traitement par le pembrolizumab, mais que la possibilité d'une telle analyse a été étudiée dans une version préliminaire du rapport, avant d'être éliminée à la recommandation du GOC. Cependant, le texte des tableaux 11 et 43 du rapport n'a pas été modifié lors de la révision de la version finale du rapport. Le Comité et le GOE prennent acte de ces erreurs, qui sont corrigées.

FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

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

Les facteurs à prendre en compte dans la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement du pembrolizumab dans le traitement du CU localement avancé ou métastatique chez l'adulte qui n'est pas admissible à la chimiothérapie renfermant du cisplatine et dont les tumeurs expriment PD-L1 à un degré correspondant à un CPS ≥ 10 , ou chez l'adulte qui n'est pas admissible à une chimiothérapie à base de platine, quelle que soit l'expression de PD-L1, d'après le Groupe consultatif provincial (GCP), sont l'offre continue de flacons de 50 mg et l'arrivée de flacons de 25 mg, éléments qui faciliteraient la mise en œuvre étant donné que le partage du contenu de flacons n'est pas toujours possible. Les facteurs ayant une incidence sur l'impact budgétaire sont la proportion de patients admissibles au pembrolizumab conformément aux critères de remboursement dont il est question ici, le coût des médicaments et le nombre d'analyses de l'expression de PD-L1. À l'heure actuelle, cette analyse n'est pas effectuée couramment chez les patients atteints d'un CU localement avancé ou métastatique, mais elle serait nécessaire chez les patients qui ne sont pas des candidats au traitement par le cisplatine. Un court délai d'exécution (de la prescription de l'analyse à l'obtention des résultats) serait essentiel à sa mise en œuvre dans ce contexte.

Au sujet de la recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA

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

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

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 substitut	D ^{re} Christine Kennedy, médecin de famille
D ^r Kelvin Chan, oncologue	D ^r Christian Kollmannsberger, oncologue
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	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 Henry Conter, oncologue	D ^{re} Marianne Taylor, oncologue
D ^r Avram Denburg, oncologue pédiatre	D ^{re} W. Dominika Wranik, économiste de la santé

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

- Le D^r Kelvin Chan, qui était absent.
- Le D^r Christian Kollmannsberger, qui a été exclu du vote en raison d'un conflit d'intérêts.
- Daryl Bell, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de patient substitut.

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

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 substitut	D ^{re} Christine Kennedy, médecin de famille
D ^r Kelvin Chan, oncologue	D ^r Christian Kollmannsberger, oncologue
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	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 Henry Conter, oncologue	D ^{re} Marianne Taylor, oncologue
D ^r Avram Denburg, oncologue pédiatre	D ^{re} W. Dominika Wranik, économiste de la santé

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

- Le D^r Matthew Cheung, qui était absent.
- Le D^r Christian Kollmannsberger, qui a été exclu du vote en raison d'un conflit d'intérêts.
- Daryl Bell, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de patient substitut.

Conflits d'intérêts

Tous les membres du Comité d'experts en examen du PPEA sont tenus de se conformer aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts dans le cadre du PPEA; la déclaration de conflits d'intérêts de chaque membre paraît à la page du site Web de l'ACMTS et les membres du CEEP doivent l'actualiser le cas échéant et divulguer les conflits d'intérêts au fur et à mesure. En ce qui concerne l'examen du pembrolizumab (Keytruda) dans le traitement du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, un membre est en conflit d'intérêts réel, potentiel ou apparent et, conformément aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts dans le cadre du PPEA, il a été exclu du vote.

Sources d'information consultées

Pour éclairer ses délibérations, le CEEP a à sa disposition le rapport d'orientation clinique et le rapport d'orientation économique du PPEA, qui comprennent le résumé des observations de groupes de défense des intérêts de 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. Merck Canada, en sa qualité de propriétaire principal des données, n'a pas consenti à la divulgation de certains renseignements cliniques; en conséquence, ces renseignements ont été caviardés dans le rapport de la recommandation et les rapports d'orientation accessibles au public.

Usage de la présente recommandation

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

Avis de non-responsabilité

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