

COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)

Recommandation finale au sujet du pembrolizumab (Keytruda) dans le traitement adjuvant du mélanome

Médicament	Pembrolizumab (Keytruda)
Critère de remboursement demandé	Dans le traitement adjuvant du mélanome de stade III après résection; dans la reprise de traitement en cas de récurrence locorégionale ou à distance plus de six mois après la fin d'un traitement adjuvant de pembrolizumab.
Demandeur	Merck Canada
Fabricant	Merck Canada
Date de l'avis de conformité	Le 2 avril 2019
Date de présentation de la demande	Le 13 décembre 2018
Parution de la recommandation initiale	Le 31 mai 2019
Parution de la recommandation finale	Le 1 ^{er} août 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 Comité d'experts en examen du PPEA (CEEP) repose sur un nouvel examen de la recommandation initiale et sur les commentaires d'intervenants admissibles. Elle remplace la recommandation initiale émise par le CEEP.

Coût du médicament	
Coût approximatif du médicament par patient, par mois (28 jours) :	<ul style="list-style-type: none"> Le coût du pembrolizumab est de 2 200 \$ le flacon de 50 mg* et de 4 400 \$ le flacon de 100 mg. À la dose recommandée de 200 mg administrée en 30 minutes par voie intraveineuse toutes les 3 semaines pour un total de 18 prises (environ un an), le coût du pembrolizumab est de 8 800 \$ par cycle de traitement mensuel. <p>* Format de flacon disponible jusqu'au milieu de 2019</p>

<p>Recommandation du CEEP</p> <p><input type="checkbox"/> Rembourser</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Rembourser sous réserve de critères cliniques ou de conditions*</p> <p><input type="checkbox"/> Ne pas rembourser</p> <p>* Si les conditions ne sont pas respectées, le CEEP recommande alors de ne pas rembourser le médicament.</p>	<p>Le CEEP recommande de rembourser le pembrolizumab (Keytruda) utilisé dans le traitement adjuvant des patients présentant un mélanome cutané de stade IIIA (métastases aux ganglions lymphatiques > 1 mm) à IIID (d'après la 8^e édition de la classification de l'American Joint Committee on Cancer [AJCC]) sous réserve des critères cliniques suivants : 1) les tumeurs doivent être complètement réséquées, mais la présence de micrométastases dans les ganglions lymphatiques détectée lors d'une biopsie des ganglions sentinelles est acceptée; 2) les patients doivent avoir un indice fonctionnel satisfaisant. Le remboursement est recommandé à condition qu'il y ait :</p> <ul style="list-style-type: none"> amélioration du rapport coût/efficacité à un niveau acceptable; prise en compte de la faisabilité de l'adoption (l'impact budgétaire). <p>Le traitement par le pembrolizumab devrait se poursuivre jusqu'à l'administration d'un maximum de 18 prises, ou jusqu'à l'apparition d'effets toxiques intolérables ou la récurrence de la maladie, moment où la visée du traitement (adjuvant ou métastatique) devra être réévaluée en fonction de l'importance de la récurrence.</p> <p>Le CEEP formule cette recommandation, car il est convaincu que le pembrolizumab offre un bénéfice clinique net, compte tenu de l'amélioration statistiquement significative et cliniquement importante de la survie sans rechute en comparaison du placebo (observation), ainsi que de son profil de toxicité gérable (même si non négligeable) ne nuisant pas à la qualité de vie. De plus, le pembrolizumab rejoint les valeurs des patients, car il répond à un besoin de traitements efficaces qui préviennent une récurrence, ont des effets secondaires maîtrisables et maintiennent la qualité de vie.</p> <p>Le Comité conclut que, compte tenu du degré d'incertitude relatif au bénéfice obtenu sur la survie globale, le pembrolizumab, au prix indiqué, n'offre pas un rapport coût/efficacité avantageux par rapport à l'observation. Il est également préoccupé par la capacité des autorités compétentes de mettre en œuvre le remboursement du pembrolizumab en raison de l'importance de l'impact budgétaire potentiel (coût élevé par patient).</p>
<p>Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes</p>	<p>Négociations sur le prix pour améliorer le rapport coût/efficacité et l'impact budgétaire</p> <p>Puisque le CEEP est convaincu que le pembrolizumab offre un bénéfice clinique net comme traitement adjuvant pour les patients présentant un mélanome cutané de stade IIIA-D (8^e édition de l'AJCC), les autorités compétentes pourraient envisager de conclure des ententes en matière de prix ou de structures de coûts pour amener le rapport coût/efficacité et l'impact budgétaire du pembrolizumab à un niveau acceptable.</p>

Reprise de traitement par le pembrolizumab

La partie 2 de l'essai KEYNOTE-054 porte sur la reprise du traitement par le pembrolizumab pendant une période maximale de deux ans chez les patients présentant une récurrence avérée de la maladie plus de six mois après avoir terminé un traitement adjuvant de pembrolizumab. Les données de ce sous-groupe de patients ne sont toutefois pas disponibles actuellement, car la partie 2 de l'essai est toujours en cours. Le CEEP est ouvert à évaluer les résultats lorsque les données seront disponibles et à faire une recommandation, le cas échéant.

Posologie basée sur le poids, jusqu'à un maximum

L'essai KEYNOTE-054 évalue le pembrolizumab à une dose de 200 mg administrée toutes les trois semaines jusqu'à un maximum de 18 prises, mais il n'existe pas de données indiquant si cette dose est préférable à celle de 2 mg/kg (la dose utilisée dans les essais initiaux sur le pembrolizumab). Pour nombre de patients, la dose fixe est plus élevée et représente un coût supérieur. Le CEEP considère que les deux méthodes posologiques sont raisonnables et laisse aux autorités provinciales le soin de choisir entre celles-ci.

Disponibilité de formats de flacon

Le pembrolizumab est associé à un coût élevé et à un risque de gaspillage. Le maintien des flacons de 50 mg et l'éventuelle offre d'un flacon plus petit réduiraient les obstacles à la mise en œuvre, comme le gaspillage du médicament, en particulier si les autorités compétentes optaient pour une posologie basée sur le poids (2 mg/kg jusqu'à un maximum de 200 mg).

Absence de données relatives à la séquence optimale

Il n'existe pas de données comparatives directes étudiant l'efficacité, l'innocuité ou la séquence appropriée des traitements adjuvants du mélanome cutané de stade IIIA-D. Par ailleurs, on ignore la séquence optimale de traitements adjuvants de pembrolizumab subséquents chez les patients présentant un mélanome métastatique en raison de la progression de la maladie. En conséquence, le CEEP ne peut formuler une recommandation fondée sur des données probantes concernant la séquence des traitements. Les provinces devront se pencher sur cette question lors de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement du pembrolizumab et il serait d'un grand intérêt que celles-ci collaborent pour développer une approche nationale uniforme.

Note : Les questions du Groupe consultatif provincial (GCP) sont traitées en détail dans le résumé des délibérations du CEEP et dans un tableau récapitulatif à l'annexe 1.

Résumé des délibérations du CEEP

En vertu du cadre de délibération du CEEP , la recommandation au sujet du remboursement d'un médicament se fonde sur quatre critères :	
Le bénéfice clinique	Les valeurs et les attentes des patients
L'évaluation économique	La faisabilité de l'adoption

Le mélanome malin est un cancer de la peau relativement peu fréquent, mais d'évolution rapide, dont l'incidence au Canada est estimée à 7 200 cas par année. Au Canada, il est en hausse constante et il est le cancer le plus couramment diagnostiqué chez les personnes de 20 à 29 ans. Une certaine proportion de patients présentent au diagnostic un cancer localement avancé qui, même s'il peut être traité par chirurgie, n'en demeure pas moins à risque élevé de récurrence et de décès. Chez les patients à risque élevé (stade IIIA d'après la 8^e édition de la classification de l'American Joint Committee on Cancer [AJCC]), les taux de survie spécifiques sont de 32 % à cinq ans et de 24 % à dix ans. Au Canada, une forte dose d'interféron (IFN)-alpha est indiquée comme adjuvant au traitement chirurgical chez les patients âgés de 18 ou plus qui présentent un mélanome malin et sont exempts de maladie, mais demeurent à risque élevé de récurrence systémique. En pratique toutefois, l'IFN n'est pas souvent prescrit en raison de son profil de toxicité important et de son efficacité incertaine, et la plupart des patients refusent le traitement, optant plutôt pour une observation vigilante (appelée également surveillance active). Malgré le nombre d'immunothérapies et d'agents à ciblage moléculaire qui sont à l'étude pour ce contexte, les options de traitements adjuvants sont actuellement limitées pour les patients ayant subi la résection d'un mélanome de stade III, en particulier en ce qui a trait aux traitements systémiques. Il y a donc grand besoin d'options efficaces de traitements curatifs adjuvants à l'intention des patients ayant subi la résection d'un mélanome de stade III.

Le CEEP se penche sur les résultats d'un essai contrôlé randomisé (ECR) international de phase III mené à double insu (KEYNOTE-054), qui évalue l'innocuité et l'efficacité du pembrolizumab en comparaison d'un placebo apparié (observation) comme traitement adjuvant chez des patients ayant subi la résection complète d'un mélanome cutané de stade III (AJCC, 7^e édition). L'essai fait la preuve d'une amélioration statistiquement significative et cliniquement importante de la survie sans rechute (SSR) avec le pembrolizumab par rapport au placebo, amélioration observée sans égard au statut mutationnel du gène BRAF ni à l'expression tumorale de la PD-L1. La durée médiane du suivi de l'essai est de 15,1 mois, et est plus courte que pour d'autres essais sur les adjuvants (COMBI-AD [dabrafénib-tramétinib], durée médiane de suivi de 34 mois; Checkmate 238 [nivolumab], durée médiane de suivi de 19 mois). Les données relatives aux critères secondaires principaux, notamment la survie globale (SG) et la survie sans métastases à distance (SSMD), sont fragmentaires et, en conséquence, non disponibles. Le CEEP examine aussi le profil de toxicité du pembrolizumab. Les événements indésirables (EI) de grade ≥ 3 (liés ou non au traitement), les événements indésirables graves (EIG), et les EI menant à l'arrêt du traitement étaient tous plus importants dans le groupe du pembrolizumab en comparaison du placebo. Même si le profil de toxicité du pembrolizumab s'avère gérable chez la plupart des patients, il peut être non négligeable chez certains. Les cliniciens ont toutefois l'expérience de la prise en charge des effets nocifs particuliers associés au pembrolizumab. Par ailleurs, l'analyse des données sur la qualité de vie (QDV) liée à la santé, qui se limite à la période (48 semaines) précédant l'éventuel changement de traitement, indique que malgré des effets toxiques plus importants avec le pembrolizumab, l'état de santé global/QDV n'est pas significativement différent entre les deux groupes de traitement. À partir des données probantes de l'essai KEYNOTE-054, le CEEP conclut que le pembrolizumab offre un bénéfice clinique net vu les résultats cliniquement significatifs obtenus concernant la SSR, de même que l'absence de détérioration de la QDV, un profil de toxicité gérable (quoique non négligeable), et le besoin d'options thérapeutiques plus efficaces et supportables.

Le CEEP discute les opinions du groupe d'orientation clinique (GOC) en ce qui a trait à la généralisation des données probantes à des sous-groupes particuliers de patients non inclus dans l'essai KEYNOTE-054. Le CEEP est d'avis que l'admissibilité des patients au traitement adjuvant de pembrolizumab devrait reposer sur les critères utilisés dans l'essai KEYNOTE-054, qui inclut des patients ayant un mélanome cutané de stade IIIA-C selon la 7^e édition de l'AJCC (l'équivalent des stades IIIA-D dans la 8^e édition de l'AJCC) sans récurrences nodulaires sous-cutanées intermédiaires et ayant un indice fonctionnel satisfaisant (de 0 ou 1 sur l'échelle du Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]). Le CEEP examine la conclusion du GOC conseillant d'offrir le pembrolizumab en traitement adjuvant à tous les patients au stade IIIA, sans égard à l'importance des métastases ganglionnaires; il est toutefois d'avis que le traitement devrait être offert dans le respect du critère établi dans l'essai, à savoir aux patients au stade IIIA présentant des métastases aux ganglions lymphatiques > 1 mm. Cette décision se base sur le faible risque de récurrence chez les patients dont la maladie est au stade IIIA (taux de survie à 10 ans de 88 % selon la 8^e édition de l'AJCC). Par ailleurs, l'essai KEYNOTE-054 a pour exigence que tous les patients montrant une atteinte aux ganglions lymphatiques détectée lors de la biopsie d'un ganglion sentinelle subissent une lymphadénectomie. Cependant, puisque des données probantes récentes font en sorte que cette pratique a changé et que l'observation attentive est maintenant acceptée comme solution de remplacement au curage ganglionnaire complet, le CEEP est d'accord avec le GOC que les résultats de l'essai sont généralisables aux patients n'ayant pas subi de curage ganglionnaire complet.

Au moment du réexamen de la recommandation initiale, le CEEP discute des commentaires reçus de la part du demandeur et des cliniciens concernant l'ajout d'autres sous-groupes de patients qui devraient être pris en compte pour l'administration du pembrolizumab en traitement adjuvant. Le demandeur propose que, comme dans la recommandation du CEEP au sujet du nivolumab en traitement adjuvant, les patients pédiatriques et les patients ayant une affection auto-immune puissent être admissibles au traitement adjuvant par le pembrolizumab sur une base individuelle et à la discrétion de l'oncologue traitant. Par ailleurs, le GOC considère également que les résultats de l'essai KEYNOTE-054 sont généralisables à ces groupes de patients. Par conséquent, le CEEP conclut que le pembrolizumab en traitement adjuvant peut être offert sur une base individuelle aux patients pédiatriques et aux patients ayant une affection auto-immune préexistante, s'ils répondent aux autres critères d'admissibilité de l'essai KEYNOTE-054. De plus, le Comité est d'accord avec les cliniciens quant à la recommandation d'offrir le pembrolizumab en traitement adjuvant aux patients ayant un mélanome des extrémités, ce dernier étant un sous-type de mélanome cutané. Dans leurs commentaires, les cliniciens demandent également que le CEEP envisage d'aligner la recommandation relative au pembrolizumab en traitement adjuvant sur celle du nivolumab en traitement adjuvant (vu l'équivalence thérapeutique perçue) et rende les patients au stade IV ayant subi une résection admissibles à recevoir le pembrolizumab en traitement adjuvant; toutefois, le CEEP et le GOC sont tous deux d'avis que le pembrolizumab en traitement adjuvant postopératoire ne doit pas être administré à ces patients en l'absence de données d'essais cliniques.

Le CEEP examine la demande visant que les critères de remboursement exigés pour le pembrolizumab s'appliquent à la reprise de traitement chez les patients présentant une récurrence locorégionale ou à distance plus de six mois après avoir terminé un traitement adjuvant de pembrolizumab. Cependant, puisque la partie 2 de l'essai KEYNOTE-054 (qui évalue la reprise de traitement par le pembrolizumab) est en cours, il n'y a actuellement pas de données disponibles pour soutenir une recommandation. Le CEEP est d'accord le GOC, qui conclut qu'en l'absence de résultats il n'est pas possible d'émettre une recommandation sur le sujet.

Au moment du réexamen de la recommandation initiale, le CEEP se penche sur les commentaires du demandeur concernant la possibilité de permettre une reprise de traitement adjuvant par le pembrolizumab. Cette utilisation serait conforme à l'énoncé de la monographie du produit et aux autres recommandations émises sur le pembrolizumab dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC), cas où des recommandations en faveur de la reprise de traitement ont été formulées sans données probantes. Les recommandations sur le CPNPC auxquelles le demandeur fait référence concernent des cas de cancers métastatiques; or, le bénéfice attendu d'une reprise de traitement dans de tels cas ne doit pas être extrapolé à un traitement adjuvant. Par conséquent, le Comité conclut qu'il faudra attendre les résultats de la partie 2 de l'essai KEYNOTE-054 avant de formuler une recommandation sur la reprise de traitement.

Le CEEP délibère sur les commentaires reçus de la part de deux groupes de défense des intérêts des patients. Les patients atteints d'un mélanome de stade III souhaitent avoir accès à différents choix de traitements efficaces qui préviennent la récurrence, prolongent la survie, ont des effets secondaires gérables et sont abordables. Ils indiquent que le manque d'options thérapeutiques efficaces après l'opération est une source de stress intense et d'anxiété pour eux et leurs soignants. Les patients traités par l'IFN signalent avoir subi des effets secondaires importants jugés ingérables et menant à l'arrêt du traitement. Le Comité note que les patients qui ont reçu du pembrolizumab ont signalé des EI différents, moins nombreux et moins graves que ceux signalés par les patients traités par l'IFN, et que le pembrolizumab est bien toléré dans l'ensemble. À partir des résultats de l'essai KEYNOTE-054, qui montrent une amélioration statistiquement significative de la SSR, un profil de toxicité gérable et aucun préjudice à la qualité de vie liée à la santé (QVLS), le Comité estime que le pembrolizumab répond aux attentes des patients.

Le CEEP délibère sur le rapport cout/efficacité du pembrolizumab en comparaison du placebo, à partir de l'évaluation économique soumise et la nouvelle analyse fournie par le groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA. Il se penche sur la principale limite relevée par le GOE dans le modèle soumis, à savoir l'extrapolation du bénéfice clinique au-delà de la période de l'essai (durée médiane du suivi de 15,1 mois) sur l'horizon temporel d'une vie (46 années). Selon le GOE, le modèle soumis ne permet pas de modifier les probabilités de transition de l'état de santé « métastases locorégionales » ou « métastases à distance » à un autre et, par conséquent, toutes les analyses de référence et de sensibilité réalisées supposent d'emblée que le bénéfice clinique se maintient durant l'entièreté de l'horizon temporel. Le GOE estime que l'extrapolation des résultats sur un horizon temporel aussi long constitue la plus grande source d'incertitude du modèle. Par ailleurs, il existe d'autres sources d'incertitude, notamment les hypothèses concernant les traitements subséquents du mélanome avancé, la méthode d'extrapolation des résultats en matière de survie, et le choix des valeurs d'utilité. Le Comité conclut donc qu'en raison de l'incertitude entourant le bénéfice relatif à survie globale, le pembrolizumab ne présente pas un rapport cout/efficacité avantageux au prix indiqué.

Au cours du réexamen de la recommandation initiale, le CEEP se penche sur la rétroaction du demandeur selon laquelle le pembrolizumab en traitement adjuvant est avantageux au prix courant, si l'on se réfère à la meilleure estimation du rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du GOE (limite inférieure), qui est de 51 289 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ), et que le recours à l'horizon temporel d'une vie est approprié vu l'âge relativement jeune de la population de patients et les visées curatives du traitement adjuvant. Le Comité réitère que le recours à cet horizon temporel a déjà été unanimement jugé

inapproprié par le GOC et le GOE étant donné la durée du suivi de l'essai, décision appuyée par les horizons temporels plus courts utilisés dans les autres examens du PPEA sur les traitements adjuvants du mélanome. De plus, selon le GOE, la meilleure estimation de la limite supérieure est de 114 584 \$ par AVAQ; l'étendue de la fourchette de rapports cout/utilité différentiels reflète le degré d'incertitude de l'ampleur du bénéfice à long terme du pembrolizumab en traitement adjuvant. Par conséquent, le Comité maintient sa conclusion selon laquelle le pembrolizumab n'offre pas un rapport cout/efficacité avantageux au prix indiqué.

Le CEEP se penche sur la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement du pembrolizumab en traitement adjuvant du mélanome cutané allant du stade IIIA (limité aux métastases aux ganglions lymphatiques > 1 mm) au stade IIID (selon la 8^e édition de l'AJCC) chez les patients ayant subi une résection chirurgicale. Il se peut que l'impact budgétaire soit sous-évalué en raison d'une sous-estimation de la part de marché des traitements et de l'expansion du marché du pembrolizumab, ainsi que de la proportion de patients au stade III de la maladie. Étant donné l'impact budgétaire potentiellement considérable du pembrolizumab, les provinces devront envisager certaines démarches pour limiter celui-ci en prévoyant des ententes en matière de prix ou de structures de coûts. Par ailleurs, il y a actuellement un grand nombre d'immunothérapies en évaluation du côté des médicaments adjuvants. Le CEEP appuie l'évaluation du GOC, selon laquelle il n'existe aucune preuve directe tirée d'ECR susceptibles d'éclairer le choix à faire en matière de traitements adjuvants parmi les immunothérapies ou les thérapies ciblant les mutations du gène BRAF pour les patients atteints d'un mélanome et ayant subi une résection. En l'absence de preuve directe, le CEEP estime que le choix d'un traitement repose surtout sur le profil de toxicité, la préférence du patient pour ce qui est de l'administration du traitement (voie orale ou intraveineuse), les schémas posologiques (la fréquence), le fardeau de la maladie, l'intervalle avant la récurrence (l'intervalle avant la progression ou sans maladie), les affections comorbides, et le financement provincial.

Enfin, le CEEP délibère sur la rétroaction du Groupe consultatif provincial (GCP), en particulier sur les facteurs relatifs aux traitements actuellement remboursés, la population admissible, les facteurs de mise en œuvre, ainsi que l'ordre et les priorités de traitements. Pour plus de détails, voir le 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 fabricant;
- les conseils des groupes d'orientation clinique et économique du PPEA;
- les observations de deux groupes de défense des intérêts des patients, le Réseau mélanome Canada (RMC) et la Fondation Sauve ta peau (FSTP);
- les commentaires de cliniciens inscrits;
- les commentaires du Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA.

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

- un groupe de cliniciens, le comité consultatif sur les médicaments pour la peau d'Action Cancer Ontario (ACO);
- le GCP;
- le demandeur, Merck Canada.

La recommandation initiale du CEEP consistait à permettre le remboursement du pembrolizumab, sous réserve d'une amélioration du rapport cout/efficacité à un niveau acceptable et d'un examen de la faisabilité de l'adoption (l'impact budgétaire). Les commentaires reçus sur la recommandation initiale du CEEP révèlent que le demandeur, le groupe de cliniciens inscrits et le GCP sont d'accord en partie avec la recommandation initiale.

Bénéfice clinique global

Portée de la revue systématique du PPEA

Le but de cette revue consiste à évaluer l'innocuité et l'efficacité du pembrolizumab (Keytruda) : 1) dans le traitement adjuvant de patients présentant un mélanome de stade III avec atteinte régionale aux ganglions lymphatiques et ayant subi une résection; 2) dans la reprise de traitement chez les patients présentant une récurrence locorégionale ou à distance plus de six mois après avoir terminé un traitement adjuvant de pembrolizumab.

Étude retenue : un essai comparatif contre placebo à répartition aléatoire de phase III – l'essai KEYNOTE-054

La revue systématique du PPEA couvre un essai comparatif contre placebo à répartition aléatoire de phase III, mené à double insu et international (123 centres dans 23 pays), qui évalue les effets du pembrolizumab en traitement adjuvant par rapport à un placebo chez des patients présentant un mélanome de stade III réséqué et à risque élevé. L'essai KEYNOTE-054 comporte deux parties. Dans la partie 1, un total de 1 019 patients ont été répartis aléatoirement dans deux groupes : un recevant du pembrolizumab 200 mg toutes les trois semaines, 18 fois (approximativement un an; n = 514), l'autre recevant une solution saline en guise de placebo (n = 505). Les patients présentant une récurrence avérée de la maladie durant la partie 1 étaient admissibles à participer à la partie 2 de l'essai. Dans la partie 2, les patients qui s'étaient vu assigner aléatoirement du pembrolizumab pouvaient en recevoir de nouveau (reprise du traitement) si une période de six mois s'était écoulée depuis la fin du premier traitement adjuvant. Ceux qui avaient reçu le placebo pouvaient passer au pembrolizumab. Les résultats de la partie 2 sont attendus en 2023.

Population étudiée : patients ayant subi la résection complète d'un mélanome cutané de stade IIIA-C (selon la 7^e édition du AJCC)

Les principaux critères d'admissibilité des patients sont les suivants : être âgé d'au moins 18 ans; présenter un mélanome cutané avéré par examen histologique, avec métastases aux ganglions lymphatiques régionaux; avoir soit un mélanome de stade IIIA (avec au moins une micrométastase > 1 mm en son diamètre le plus large), de stade IIIB, ou de stade IIIC, sans récurrences nodulaires sous-cutanées intermédiaires (d'après la 7^e édition du système de classification du AJCC). Tous les patients doivent avoir subi une lymphadénectomie régionale totale dans les 13 semaines précédant le début du traitement et présenter un indice fonctionnel de 0 ou 1 sur l'échelle ECOG. Les patients sont exclus de l'essai s'ils ont une maladie auto-immune, une infection non contrôlée, font usage de glucocorticoïdes systémiques ou ont déjà reçu un traitement systémique contre leur mélanome.

L'âge médian des patients de l'essai est de 54 ans (de 19 à 88 ans). La plupart sont de sexe masculin (62 %), en sont au stade IIIB (46 %), ont un ganglion lymphatique testé pathologiquement positif (46 %), ont une atteinte macroscopique aux ganglions lymphatiques (66 %), et se sont révélés positifs aux mutations du gène BRAF (50 %) et à l'expression de la PD-L1 (84 %). Approximativement 40 % des patients montrent une ulcération tumorale.

Principaux résultats quant à l'efficacité : amélioration statistiquement significative de la SSR d'après la courte durée médiane du suivi

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité est la SSR. Les principaux critères d'évaluation secondaires sont la SSMD et la SG, et la QVLS est considérée comme un indicateur de résultat exploratoire. À la fin de la collecte des données pour l'analyse primaire de l'efficacité, le 2 octobre 2017, la durée médiane du suivi des patients est de 15,1 mois. Une mise à jour (non prévue) de l'analyse de la SSR réalisée le 2 mai 2018 ajoute sept mois de données au suivi (durée médiane de 21,6 mois). Les données de l'essai relatives à la SG et à la SSMD ne sont pas disponibles pour aucune des deux dates de fin de collecte des données.

Au 2 octobre 2017, date de fin de collecte des données, 135 patients (26 %) du groupe avec pembrolizumab avaient eu leur première récurrence de la maladie ou étaient décédés, contre 216 patients (43 %) dans le groupe avec placebo. La SSR médiane n'a pas été atteinte dans le groupe avec pembrolizumab (non atteinte [NA]; intervalle de confiance [IC] à 95 % de NA à NA) et est de 20,4 mois (IC à 95 % de 16,2 à NA) dans le groupe avec placebo. Le traitement par le pembrolizumab est associé à une prolongation statistiquement significative de la SSR en comparaison du placebo (rapport des risques instantanés [RRI] : 0,57; IC à 98,4 % de 0,43 à 0,74; P = 0,0001). L'analyse d'un sous-groupe pré-spécifié réalisée à partir de l'expression de la PD-L1 par la tumeur (par un score de 2 ou plus [c.-à-d., coloration de plus de 1 % des cellules]) démontre de façon semblable que le pembrolizumab procure un bénéfice comparativement au placebo (RRI : 0,54; IC à 95 % de 0,42 à 0,69; P < 0,001). Des résultats semblables sont rapportés chez les patients présentant une tumeur négative à la PD-L1 (RRI : 0,47; IC à 95 % de 0,26 à 0,85; P = 0,01), mais on ne note pas de différence significative chez ceux dont l'expression de la PD-L1 par la tumeur est indéterminée (RRI : 0,88; IC à 95 % de 0,29 à 2,72; P = 0,7709).

Au moment de la mise à jour de l'analyse, qui repose sur 404 cas (30,7 % du groupe avec pembrolizumab et 48,7 % du groupe avec placebo), le bénéfice du traitement observé avec le pembrolizumab concorde avec celui constaté dans l'analyse primaire sur l'efficacité (RRI : 0,56; IC à 98,4 % de 0,44 à 0,72; P < 0,0001).

Résultats rapportés par les patients : pas de différence significative entre le pembrolizumab et le placebo pour ce qui est de la QVLS, selon l'EORTC QLQ-30 et l'EQ-5D-3L

La QVLS a été mesurée à l'aide du questionnaire EORTC QLQ-C30 et du questionnaire EQ-5D-3L. Le QLQ-C30 comporte cinq échelles de fonctionnement (physique, du rôle, émotionnel, social et cognitif), trois échelles relatives aux symptômes (la fatigue, les nausées et vomissements, et la douleur), une échelle sur l'état de santé général, et six éléments particuliers (la dyspnée, l'insomnie,

la perte d'appétit, la constipation, la diarrhée et les difficultés financières). Le questionnaire EQ-5D-3L, qui comprend un score relatif aux capacités fonctionnelles et une échelle visuelle analogique (EVA), permet d'évaluer l'état de santé général et les capacités fonctionnelles liées à la santé. Il touche cinq dimensions de l'état de santé : la mobilité, l'autoprise en charge de la santé, les activités habituelles, la douleur/les malaises, et l'anxiété/la dépression.

La QVLS a été évaluée au début de l'essai, toutes les 12 semaines après la répartition aléatoire pendant deux ans, puis tous les six mois par la suite. La date de fin de collecte des données pour l'analyse de la QVLS est le 2 octobre 2017. Le taux de réponse aux questionnaires a diminué au fil du temps en raison du transfert de patients vers le traitement par le pembrolizumab dans la partie 2 de l'essai. Par conséquent, le PPEA s'est essentiellement axé sur les résultats de la QVLS obtenus à la semaine 48, moment de la dernière évaluation avant le changement de traitement. Le principal critère d'évaluation de la QVLS a été la variation du score de l'échelle relative à l'état de santé global/QDV du questionnaire QLQ-C30 au cours de la période de 48 semaines; une baisse \geq 10 points entre les deux groupes de traitements a été considérée comme étant la différence minimale jugée importante (DMI). Les patients étaient inclus dans l'analyse s'ils avaient reçu au moins une dose du traitement à l'étude et répondu à au moins un questionnaire sur la QVLS.

Les taux de réponse au questionnaire EORTC QLQ-C30 étaient de 96,5 % dans le groupe avec pembrolizumab et de 97,0 % dans le groupe avec placebo au début de l'essai, puis de 81,8 % et 82,4 % à la semaine 48. Les scores de référence de l'état de santé global/QDV se sont avérés semblables chez les patients des deux groupes (pembrolizumab et placebo) et sont demeurés stables au fil du temps. Il n'y a eu aucune différence significative entre les deux groupes de traitement dans les scores relatifs à l'état de santé global/QDV à la semaine 48, et la DMI n'a pas été rapportée. Des résultats similaires ont été observés avec le questionnaire EQ-5D 3L pour les scores et l'EVA.

Limites : absence de données comparatives directes avec les comparateurs valables que sont le nivolumab et le dabrafénib-tramétinib

Il n'y a pas de données probantes directes provenant d'ECR comparant les traitements adjuvants actuels du mélanome de stade III. Le demandeur a fourni une métaanalyse en réseau (MR) inédite qui compare de façon indirecte le pembrolizumab à différentes préparations d'IFN et à l'observation, mais sans les comparateurs les plus appropriés que sont le nivolumab et le dabrafénib-tramétinib, lesquels sont approuvés par Santé Canada, mais actuellement non remboursés au Canada. Le demandeur déclare avoir été incapable de comparer le pembrolizumab au nivolumab et au dabrafénib-tramétinib dans la MR en raison des différences significatives entre les essais pivots en ce qui a trait à l'administration des médicaments et aux populations de patients. Même si l'analyse économique n'incluait pas non plus le nivolumab ni le dabrafénib-tramétinib comme comparateurs, le GOE a réalisé plusieurs nouvelles analyses pour en arriver à pouvoir comparer l'analyse économique actuelle du pembrolizumab et celle du nivolumab effectuée précédemment par le PPEA.

Innocuité : fréquence plus élevée d'évènements indésirables de grade 3 ou plus, d'évènements indésirables graves et d'arrêts de traitement avec le pembrolizumab

Au 2 octobre 2017, date de fin de la collecte des données, les patients avaient reçu un nombre médian de 18 prises de pembrolizumab (écart interquartile [EIQ] : de 9 à 18) ou un nombre médian de 18 prises de placebo (EIQ : de 8 à 18); le nombre médian de jours de traitement était de 357 jours (écart : de 1 à 478) dans le groupe avec pembrolizumab, et de 357 jours (écart : de 1 à 424) dans le groupe avec placebo.

Les EI tous grades confondus étaient de même fréquence chez les patients traités au pembrolizumab et ceux prenant le placebo (93,3 % contre 90,2 %), tandis que les évènements indésirables liés au traitement (EILT) tous grades confondus étaient plus fréquents dans le groupe du pembrolizumab (77,8 % contre 66,1 %). Dans les deux groupes, respectivement le pembrolizumab et le placebo, les EILT les plus courants étaient la fatigue (37,1 % contre 33,3 %), les réactions cutanées (28,3 % contre 18,3 %), la diarrhée (19,1 % contre 16,7 %), l'arthralgie (12,0 % contre 11,0 %) et les nausées (11,4 % contre 8,6 %). En comparaison du placebo, un plus grand nombre d'EI liés à l'immunité (tous les grades) sont survenus dans le groupe avec pembrolizumab (37,3 % contre 9,0 %; la majorité étant liés au système endocrinien). Il en va de même pour l'incidence des EI de grade 3 ou plus (31,6 % contre 18,5 %), des EILT de grade 3 ou plus (14,7 % contre 3,4 %), des EIG (25,1 % contre 16,3 %) et des EIG liés au traitement (13 % contre 1,2 %). Par ailleurs, le nombre d'arrêts de traitement en raison des EI était supérieur chez les patients recevant le pembrolizumab (13,8 %) par rapport à ceux recevant le placebo (3,6 %), tout comme le nombre d'arrêts dus aux EILT (12,2 % contre 1,6 %).

Deux décès sont survenus dans le groupe avec pembrolizumab; l'un à cause d'une myosite auto-immune liée au traitement et touchant les muscles respiratoires; l'autre attribué à une réaction médicamenteuse (éosinophilie et symptômes systémiques) à la suite de l'administration de vemurafénib et de cobimétinib. Aucun décès n'est survenu dans le groupe avec placebo.

Besoin et fardeau de la maladie : besoins non comblés chez les patients au stade III de la maladie et à risque élevé de récurrence après chirurgie

Le mélanome malin est un cancer de la peau relativement peu fréquent mais d'évolution rapide, dont l'incidence au Canada est estimée à 7 200 cas par année. Au Canada, il est en hausse constante et il est le cancer le plus couramment diagnostiqué chez les personnes de 20 à 29 ans. Une certaine proportion de patients présentent au diagnostic un cancer localement avancé qui, même s'il peut être traité par chirurgie, comporte un risque élevé de récurrence et de décès. Chez les patients à risque élevé (stade IIID d'après la 8^e édition de la classification de l'American Joint Committee on Cancer [AJCC]), les taux de survie spécifiques sont de 32 % à cinq ans et de 24 % à dix ans. Au Canada, une forte dose d'interféron (IFN)-alpha est indiquée comme adjuvant au traitement chirurgical chez les patients âgés de 18 ans ou plus qui présentent un mélanome malin et qui sont exempts de maladie, mais demeurent à risque élevé de récurrence systémique. Toutefois, en pratique, l'IFN n'est pas souvent prescrit en raison de son profil de toxicité important, et la plupart des patients le refusent, optant plutôt pour une observation vigilante (appelée également surveillance active). Malgré le nombre d'immunothérapies et d'agents à ciblage moléculaire qui sont à l'étude pour ce contexte, les options de traitement sont actuellement limitées chez les patients ayant subi la résection d'un mélanome de stade III, en particulier en ce qui a trait aux traitements systémiques. Ainsi, il y a grand besoin d'options efficaces de traitements curatifs adjuvants à l'intention des patients ayant subi la résection d'un mélanome de stade III.

Commentaires de cliniciens inscrits : besoins d'options de traitement adjuvant

Des rétroactions de cinq cliniciens inscrits ont été reçues : une, déposée conjointement par quatre oncologues, et une autre, par un oncologue à titre individuel. Les cliniciens conviennent tous qu'il existe un besoin en matière d'options de traitements adjuvants et déclarent que l'essai KEYNOTE-054 fait la preuve d'un bénéfice cliniquement significatif quant à la SSR en faveur du pembrolizumab, et ce, avec un degré raisonnable de toxicité. Selon eux, le pembrolizumab est très sûr et tolérable pour les patients. Le nivolumab, même s'il n'est actuellement pas remboursé, est considéré par les cliniciens comme étant le traitement comparateur le plus approprié en tant qu'adjuvant contre le mélanome, de même que le dabrafénib-tramétinib chez les patients positifs au gène BRAF. Les cliniciens soulignent que les populations de patients des essais pivots du pembrolizumab et du nivolumab sont différentes, et que le remboursement du pembrolizumab augmenterait l'accessibilité à l'immunothérapie pour tous les patients au stade III, puisque l'essai sur le nivolumab porte sur des patients de stades IIIB-C et de stade IV, mais non de stade IIIA. Par ailleurs, les cliniciens demandent également que les patients de stade IV ayant subi une résection de la tumeur soient pris en compte dans la demande de financement, de manière semblable à ce qui est indiqué dans l'examen du PPEA pour le nivolumab en adjuvant contre le mélanome. La raison de cette demande d'inclusion se fonde sur la possibilité de divergences dans les critères d'admissibilité à l'immunothérapie en ce qui a trait aux traitements adjuvants. D'après les cliniciens, le pembrolizumab pourrait fort probablement remplacer l'IFN ou l'observation et être utilisé chez les patients à risque élevé et faible, sans égard au statut mutationnel du BRAF. Ils rappellent l'importance d'avoir accès aux deux options d'immunothérapie pour offrir une solution de rechange aux patients qui développent de la résistance (c.-à-d. les patients positifs au gène BRAF) ou de l'intolérance. Le choix d'immunothérapie relèverait des préférences du clinicien et du patient, en prenant en compte les affections comorbides, mais le pembrolizumab pourrait être préféré au nivolumab, car il est administré moins souvent (toutes les trois semaines plutôt que toutes les deux semaines). Par ailleurs, les cliniciens estiment qu'une période de six mois ou plus constitue un intervalle sans traitement qui est raisonnable après un traitement adjuvant. Cette période dépendrait toutefois de plusieurs facteurs, dont le site de la récurrence, la vitesse d'évolution de la maladie, le moment de la rechute et le statut du gène BRAF. Dans le cas de patients qui rechutent plus de six mois après avoir terminé le traitement adjuvant, les cliniciens aimeraient avoir l'option de reprendre le traitement par le pembrolizumab.

Valeurs et attentes des patients

Valeurs des patients atteints d'un mélanome de stade III : peur et anxiété face au manque de traitements efficaces

La rétroaction des patients provient de deux groupes de défense des intérêts des patients : le RMC et la FSTP. Les patients échantillonnés confirment qu'il y a un besoin important d'options de traitement efficaces qui empêchent la maladie de récidiver, prolongent la survie, ont des effets secondaires gérables et sont abordables. Les nouvelles thérapies ont amélioré leur qualité de vie, en comparaison de l'IFN, qui n'est plus proposé dans la plupart des cas. En effet, tous les patients qui ont été traités par IFN rapportent que les effets secondaires (fatigue importante, nausées, vomissements, perte de cheveux, dépression) n'étaient pas gérables, ce qui a conduit à l'arrêt du traitement chez la majorité d'entre eux. Le manque d'options thérapeutiques efficaces après une chirurgie est une source de stress intense, d'anxiété et de dépression pour les patients et leurs soignants. Parmi les autres effets secondaires courants associés à la maladie, on note la fatigue, les cicatrices et le défigement. Ces effets néfastes ont des répercussions sur les activités quotidiennes des patients et leur capacité de travailler, et nombre de patients ont confié avoir perdu leur emploi et subi d'autres conséquences financières. Une proportion des patients échantillonnés (~ 14 %) doivent composer seuls avec leur diagnostic de mélanome et les traitements, sans le soutien d'aidants.

Valeurs des patients au sujet du traitement : volonté de tolérer les effets secondaires en retour d'un bénéfice clinique

Les patients ayant un mélanome souhaitent grandement avoir accès à un éventail de traitements adjuvants efficaces et abordables pouvant soulager la tension mentale que la maladie et le manque d'options imposent aux patients et à leur famille. Les patients qui ont été traités au pembrolizumab indiquent que le médicament était bien toléré et, en comparaison de l'IFN, associé à divers effets secondaires plus doux et moins toxiques dans l'ensemble. Ces derniers incluent notamment : la fatigue, des problèmes gastro-intestinaux (diarrhée), des réactions cutanées et des maux de tête. Certains patients n'ont éprouvé aucun effet secondaire. La majorité des patients déclarent que les avantages du traitement surpassent les effets secondaires.

ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

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

Le modèle économique présenté évalue le rapport cout/efficacité (les effets cliniques mesurés selon les années de vie gagnées) et le rapport cout/utilité (les effets cliniques mesurés selon les AVAQ gagnées) du pembrolizumab, en comparaison du placebo, chez les patients ayant subi la résection d'un mélanome de stade III. Le demandeur compare aussi le pembrolizumab à l'IFN; cependant, vu la toxicité importante de ce dernier et son faible bénéfice clinique limitant son usage en pratique clinique, le GOE soumet de nouvelles analyses visant seulement la comparaison entre le pembrolizumab et le placebo.

Fondement du modèle économique : cohorte de Markov et modèle à survie partitionnée

Le modèle à survie partitionnée présenté se compose de quatre états de santé mutuellement exclusifs : sans récurrence, avec récurrence locorégionale, avec métastases à distance et décès. L'évaluation économique se fonde sur les données relatives à la SSR et à l'innocuité tirées de l'essai KEYNOTE-054. On n'utilise pas de données probantes directes de l'essai KEYNOTE-054 pour estimer la SG, car les données de survie de l'essai sont incomplètes : très peu de patients sont décédés durant la période de l'essai (deux dans le groupe avec pembrolizumab et un dans le groupe témoin). Cependant, la SSR est considérée comme étant un critère de substitution approprié à partir duquel on peut conclure à un bénéfice clinique net en ce qui a trait à l'efficacité dans les cas de mélanome de stade III. Les probabilités de transition sont dérivées des analyses primaires des données à l'échelle des patients de l'essai KEYNOTE pour ce qui est de l'état de santé « sans récurrence », et de sources externes pour ce qui est des états de santé « métastases locorégionales » et « métastases à distance ». On s'est servi de modèles paramétriques pour estimer les risques spécifiques par cause de chaque transition au fil du temps entre les groupes avec pembrolizumab en traitement adjuvant et avec témoin. Quant aux données d'utilité, elles proviennent directement de l'essai KEYNOTE-054.

Les éléments de couts pris en compte dans l'évaluation économique comprennent : les médicaments et leur administration (dans le traitement adjuvant et le traitement du mélanome avancé), la prise en charge de la maladie (services médicaux, tests diagnostiques, médicaments prescrits aux patients ambulatoires, services hospitaliers pour la surveillance des récurrences, chirurgie de sauvetage en cas de récurrence), les EI et leur prise en charge, ainsi que les soins de fin de vie.

Couts liés au médicament : cout élevé du médicament

Le pembrolizumab coûte 2 200 \$ le flacon de 50 mg et 4 400 \$ le flacon de 100 mg. À la dose fixe recommandée de 200 mg toutes les trois semaines, ce médicament coûte 8 800 \$ par cycle de traitement mensuel.

Aucun cout n'est associé à l'observation en tant que stratégie de traitement adjuvant.

Estimation de l'effet clinique : incertitude relative au bénéfice clinique du pembrolizumab à long terme

Dans l'ensemble, le GOE considère que le modèle soumis est complexe, mais approprié, en ce qui a trait à sa structure et à la plupart des hypothèses. Il appuie la plupart des choix faits pour le scénario de référence. Toutefois, le modèle soumis ne permet pas de modifier les probabilités de transition de l'état « métastases locorégionales » ou « métastases à distance » à un autre et, par conséquent, toutes les analyses de référence et de sensibilité réalisées supposent d'emblée que le bénéfice clinique se maintient sur l'entièreté de l'horizon temporel. Ainsi, le GOE estime que l'extrapolation des résultats au-delà de la période de l'essai (durée médiane du suivi de 15,1 mois) durant l'horizon temporel d'une vie (46 ans) constitue la plus grande source d'incertitude du modèle. Le GOE a fait certains changements au modèle pour prendre en compte l'incertitude introduite par l'extrapolation du bénéfice clinique, et par quelques autres limites relevées; les changements ayant le plus de répercussions sur le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) sont notamment :

- Un horizon temporel plus court (5, 10 et 25 ans) pour représenter un scénario plus réaliste sur le plan clinique et s'aligner sur les horizons temporels précédemment utilisés par le PPEA dans les examens de traitements adjuvants du mélanome (nivolumab, dabrafénib-tramétinib);

- Le recours à une autre combinaison de modèles paramétriques pour l'extrapolation de la SG (Gompertz et Weibull) pour obtenir des estimations de survie plus plausibles à 20 et 30 ans;
- L'utilisation d'une approche de RRI constant dans le temps pour estimer le bénéfice relatif à la SG et permettre la comparaison avec l'évaluation économique du nivolumab faite par le PPEA;
- L'utilisation d'une répartition différente des traitements subséquents du mélanome avancé qui est plus représentative de la pratique clinique au Canada.

FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

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

Le GCP a répertorié des facteurs pouvant affecter la mise en œuvre du pembrolizumab : le coût supérieur du schéma posologique fixe; un temps au fauteuil plus long et un besoin plus grand en ressources pour l'administration du médicament; des consultations et des analyses sanguines plus nombreuses; un besoin plus grand de ressources en soins infirmiers et en pharmacie pour assurer la surveillance et le traitement des effets secondaires. Par ailleurs, le Groupe demande des éclaircissements sur certaines questions relatives à la mise en œuvre, dont : les critères d'admissibilité ou d'inadmissibilité au pembrolizumab (autres sous-types histologiques, patients de stade IIB-C ayant subi une résection et présentant des lésions T4, patients dont la maladie est au stade IV ayant subi une résection, ou patients ayant subi une résection de récurrences nodulaires sous-cutanées intermédiaires); l'ordre de priorité des traitements adjuvants (y compris l'intervalle approprié de la période sans traitement qui suit l'administration d'un traitement adjuvant); et la séquence des traitements dans les cas de maladie avancée/métastatique.

Le demandeur a déposé une analyse de l'impact budgétaire (AIB) au Canada évaluant la faisabilité de l'adoption d'une recommandation de remboursement du pembrolizumab en traitement adjuvant chez les patients ayant subi la résection d'un mélanome de stade III. Le GOE considère les hypothèses et les estimations utilisées dans cette AIB comme étant valables. Sur la base des résultats soumis, l'impact budgétaire du pembrolizumab s'avère considérable. Les principaux facteurs relevés influant le plus sur l'impact budgétaire sur une période de trois ans sont le nombre de patients admissibles au traitement par le pembrolizumab et l'importance de l'expansion du marché. De plus, les résultats de l'AIB sont très sensibles à l'exclusion des coûts de traitements subséquents à la suite d'une récurrence, ainsi qu'à la proportion de patients ayant un mélanome de stade III, à la proportion de patients aiguillés vers des oncologues médicaux, au taux de traitement de ces derniers, au temps nécessaire pour que l'utilisation du pembrolizumab atteigne son niveau maximal, et au scénario dans lequel le traitement des patients ayant rechuté avec des métastases à distance ne touche que les patients admissibles à l'immunothérapie.

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 substitut	D ^{re} Christine Kennedy, médecin de famille
D ^r Kelvin Chan, oncologue	D ^r Christian Kollmannsberger
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 Anil Abraham Joy, qui n'était pas présent à la réunion;
- Le D^r Winson Cheung et Cameron Lane, qui n'ont pas voté en raison de l'existence d'un conflit d'intérêts.

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

- Le D^r Kelvin Chan, qui n'était pas présent à la réunion;
- Le D^r Winson Cheung et Cameron Lane, qui n'ont pas voté en raison de l'existence d'un conflit d'intérêts.

Conflits d'intérêts

Tous les membres du Comité d'experts en examen du PPEA sont tenus de se conformer aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts dans le cadre du PPEA; la déclaration de conflits d'intérêts de chaque membre paraît à la page du site Web de l'ACMTS et les membres du CEEP doivent l'actualiser le cas échéant et divulguer les conflits d'intérêts au fur et à mesure. En ce qui concerne l'examen du pembrolizumab comme traitement adjuvant du mélanome, selon leurs déclarations, sept membres ont un conflit d'intérêts réel, potentiel ou apparent et, en application des lignes directrices sur les conflits d'intérêts dans le cadre du PPEA, deux de ces membres ont été exclus du vote.

Sources d'information consultées

Pour éclairer ses délibérations, le CEEP a à sa disposition le rapport d'orientation clinique et le rapport d'orientation économique du PPEA, qui comprennent le résumé des observations de groupes de défense des intérêts de 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. Dans le présent document de recommandation, aucune information ne faisait l'objet d'une non-publication.

Usage de la présente recommandation

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

Avis de non-responsabilité

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

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

Question du GCP	Recommandation du CEEP
<ul style="list-style-type: none"> • Le GCP cherche à avoir de l'information sur les données comparant le pembrolizumab à l'IFN. • Le GCP cherche à savoir si le pembrolizumab en traitement adjuvant doit être limité aux patients suivants : <ul style="list-style-type: none"> ○ Les patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 0 à 1. ○ Les patients présentant un mélanome cutané (et non des muqueuses ou oculaire). • GCP cherche à savoir si le pembrolizumab en traitement adjuvant sera offert dans les cas suivants : <ul style="list-style-type: none"> ○ Les patients au stade IV de la maladie et ayant subi une résection totale, ainsi que les patients au stade IIB/C de la maladie, ayant des lésions T4 (à risque élevé, mais sans atteinte ganglionnaire) qui sont en forme et motivés à recevoir le traitement. ○ Les patients qui auraient été admissibles au moment du diagnostic, mais qui sont actuellement traités à l'IFN ou en observation. ○ Les patients qui ont reçu un traitement adjuvant d'ipilimumab et dont la maladie n'a pas progressé. ○ Les patients présentant une mutation du gène BRAF, qui ont reçu du dabrafénib-tramétinib durant un an et dont la maladie n'a pas progressé : seront-ils admissibles en cas de rechute si la résection totale est possible? ○ Comme nouveau traitement adjuvant chez les patients présentant une lymphopathie à résection potentielle mais limite. ○ Les patients qui ne présentent plus de signes de maladie à la suite de traitements des récives nodulaires sous-cutanées intermédiaires, et qui sont exempts d'atteintes ganglionnaires. 	<ul style="list-style-type: none"> • Le comparateur utilisé dans l'essai KEYNOTE-054 est un placebo (observation). De concert avec le GOC, le CEEP considère que le choix de comparateur était approprié vu le recours minimal à l'IFN dans la pratique clinique au Canada. • L'essai KEYNOTE-054 comprend uniquement des patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1, et le CEEP estime que le traitement adjuvant de pembrolizumab doit être offert à des patients ayant un indice fonctionnel satisfaisant. • Le CEEP convient avec le GOC que les données de l'essai KEYNOTE-054 ne peuvent être généralisées de manière fiable aux patients ayant un mélanome non cutané, car l'essai exclut spécifiquement ces patients. • Après réexamen de la recommandation initiale, le CEEP partage l'opinion des cliniciens et du GOC selon laquelle le pembrolizumab en traitement adjuvant devrait être offert aux patients présentant un mélanome des extrémités, étant donné qu'il s'agit là d'un sous-type de mélanome cutané. • Le CEEP est d'accord avec le GOC pour dire que la prise de décision concernant l'utilisation du pembrolizumab en traitement adjuvant après une résection chez les patients au stade IIB/C de la maladie et présentant des lésions T4 devrait attendre les résultats des essais cliniques en cours. Le CEEP reconnaît que ces patients peuvent présenter un pronostic plus sombre que certains patients de stade III, mais les patients au stade IIB/C de la maladie et présentant des lésions T4 étaient exclus de l'essai KEYNOTE-054. De plus, l'essai ne comprenait pas de patients au stade IV de la maladie et ayant subi une résection. Par conséquent, le CEEP est d'accord avec le GOC sur le fait que le pembrolizumab ne devrait pas être offert en traitement adjuvant après une chirurgie à ces patients en l'absence de données d'essais cliniques. • Le CEEP estime qu'il existe des circonstances rares où les cliniciens peuvent souhaiter transférer un patient du traitement adjuvant par l'IFN au traitement par le pembrolizumab en tant que traitement adjuvant à la chirurgie. Les patients ayant déjà reçu de l'IFN comme traitement adjuvant à la chirurgie étaient acceptés dans l'essai KEYNOTE-054, plus précisément les patients admissibles qui avaient déjà été traités à l'IFN pour un mélanome primitif épais sans atteinte perceptible aux ganglions lymphatiques. Le CEEP convient avec le GOC qu'en pratique, la décision peut s'avérer raisonnable. Dans le cas de patients qui reçoivent actuellement un IFN en traitement adjuvant et qui souhaitent changer pour le pembrolizumab, le GOC suggère que les cliniciens prennent en considération les critères d'admissibilité de l'essai KEYNOTE-054. Il indique qu'il est alors également judicieux de prendre aussi en compte certains facteurs, comme la durée du traitement à l'IFN et la tolérance démontrée à ce traitement, de même que des facteurs propres au patient, comme le

Question du GCP	Recommandation du CEEP
	<p>temps écoulé depuis le diagnostic, l'âge et l'indice fonctionnel.</p> <ul style="list-style-type: none"> Le CEEP est d'accord avec le GOC sur le fait que, dans le cas de patients qui ont complété un traitement adjuvant d'ipilimumab et dont la maladie n'a pas progressé, il n'y a pas d'indication justifiant un deuxième traitement adjuvant. De même que, dans le cas de patients qui sont déjà sous traitement avec l'ipilimumab pour une durée prévue de trois ans, il n'apparaît pas clairement, en l'absence de données probantes, quelle est la durée d'application préférable pour l'obtention de résultats positifs. Enfin, le CEEP prend note de l'opinion du GOC, qui estime que, dans le cas des patients qui sont sous ipilimumab depuis moins d'un an et qui souhaitent cesser le traitement en raison de sa toxicité, il peut être raisonnable de discuter au cas par cas avec les patients d'avoir recours au pembrolizumab pour compléter une année de traitement adjuvant. Le CEEP souligne que ce conseil se fonde sur une opinion clinique et non sur des données probantes.
<ul style="list-style-type: none"> Le GCP cherche à avoir plus d'information sur la posologie basée sur le poids jusqu'à concurrence de 200 mg dans le traitement adjuvant du mélanome, étant donné le recours à ce schéma posologique dans les cas de mélanome métastatique et le coût élevé de la posologie fixe par rapport à une posologie basée sur le poids pour les patients de moins de 100 kg. Le GCP cherche à en savoir plus sur la possibilité d'un schéma posologique à toutes les six semaines avec le pembrolizumab. 	<ul style="list-style-type: none"> Dans l'essai KEYNOTE-054, le schéma posologique du pembrolizumab est de 200 mg administré en 30 minutes toutes les trois semaines, jusqu'à un total de 18 prises. Ce schéma exige moins de temps au fauteuil dans la salle de chimiothérapie en comparaison du nivolumab (essai Checkmate), pour lequel la dose est basée sur le poids (3 mg/kg) toutes les deux semaines. Toutefois, chez de nombreux patients, la posologie fixe entraîne la prise d'une dose plus grande et des coûts plus élevés. Compte tenu de l'absence de données probantes laissant entendre que le schéma posologique de 200 mg est meilleur que celui à hauteur de 2 mg/kg, le CEEP estime raisonnable que le pembrolizumab soit administré à raison de 2 mg/kg jusqu'à un maximum de 200 mg (dose limitée à 200 mg). Après réexamen de la recommandation initiale, le CEEP a discuté de la question du schéma posologique et en est venu à la même conclusion que le GOC concernant les commentaires des intervenants : les deux approches du schéma posologique sont raisonnables. Étant donné que l'efficacité d'un schéma posologique fixe de 200 mg de pembrolizumab a été démontrée dans l'essai KEYNOTE-054, et considérant certaines études antérieures (relatives à des conditions métastatiques) qui ont montré l'équivalence thérapeutique des deux approches (dose fixe et dose basée sur le poids) et de doses variées par kilogramme (de 2 à 10 mg/kg), la question d'un éventuel sous-traitement résultant d'une posologie basée sur le poids n'est pas un souci majeur. Par conséquent, le CEEP maintient sa conclusion selon laquelle les deux approches sont raisonnables et que les autorités provinciales devront choisir entre la mise en œuvre d'un schéma posologique fixe ou basé sur le poids. Par ailleurs, le CEEP est également d'accord les cliniciens et le GOC sur le fait qu'il est nécessaire de clarifier la définition d'une récurrence pour distinguer les différentes approches de prise en charge requise; le GOC propose que le pembrolizumab puisse être administré jusqu'à un total de 18 prises, ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables, ou

Question du GCP	Recommandation du CEEP
	<p>une récurrence de la maladie, moment où il pourrait être indiqué de réévaluer l'instauration d'un autre traitement (adjuvant ou métastatique), selon l'importance de la récurrence.</p> <ul style="list-style-type: none"> Il n'existe actuellement pas de données permettant de comparer l'administration du pembrolizumab toutes les six semaines contre toutes les trois semaines en contexte de traitement adjuvant. Il se peut qu'en de rares circonstances un intervalle d'administration de six semaines soit justifié (p. ex. patient devant parcourir de longues distances pour recevoir le traitement); autrement, le CEEP répète que l'observance du schéma posologique de l'essai est recommandée.
<ul style="list-style-type: none"> Chez les patients ayant reçu du pembrolizumab en traitement adjuvant et ayant développé par après des métastases : <ul style="list-style-type: none"> Quelles seraient les options de traitement de première intention en situation de maladie métastatique? Actuellement, l'ipilimumab, le nivolumab et le pembrolizumab sont financés en tant que traitement de première intention et il existe des traitements ciblés BRAF pour les cas présentant un statut mutationnel du gène BRAF. Au moment de la formulation de la rétroaction du GCP, le traitement combinant le nivolumab et l'ipilimumab n'est pas financé, mais devrait aussi être considéré comme un choix potentiel. Quel serait un délai approprié entre la fin du traitement adjuvant de pembrolizumab et le début d'une immunothérapie dans les cas de maladie métastatique? Est-ce qu'une immunothérapie avec le nivolumab ou le pembrolizumab seuls serait considérée différemment de l'immunothérapie avec l'ipilimumab et le nivolumab en combinaison? L'essai englobait des patients avec et sans mutations au gène BRAF. Le GCP note que le traitement adjuvant avec le dabrafénib et le tramétinib pourrait être disponible. Quel traitement adjuvant serait préférable dans le cas des patients positifs au statut mutationnel du gène BRAF? 	<ul style="list-style-type: none"> Il n'y a pas de données permettant de connaître la séquence optimale des traitements en situation métastatique; cependant, les patients de l'essai KEYNOTE-054 ont reçu divers traitements après l'étude, notamment des anti-CTLA4, des anti-PD-1/PD-L1, et des agents à ciblage moléculaire. Tel que noté précédemment, la partie 2 de l'essai, qui évalue l'efficacité d'une reprise de traitement par le pembrolizumab lors d'une récurrence, apportera plus d'information sur l'ordre à suivre. Les données à cet effet ne sont toutefois pas disponibles. Par ailleurs, il n'y a pas suffisamment de données probantes de disponibles pour confirmer ou réfuter l'efficacité du pembrolizumab comme traitement adjuvant en situation de maladie métastatique à la suite de la progression de la maladie. Le critère retenu pour la reprise du traitement dans la partie 2 de l'essai KEYNOTE-054 est un délai supérieur à six mois après la fin du traitement adjuvant. Ce délai concorde avec la pratique clinique dans le contexte des autres sites tumoraux. Mais cette fois, il n'y a pas de données probantes de disponibles permettant de déterminer le délai approprié à respecter entre la progression à la suite d'un traitement adjuvant et le début d'un traitement contre la maladie métastatique. Dans l'essai KEYNOTE-054, les patients présentant un mélanome de stade III avec récepteurs BRAF de type sauvage ou avec mutations ont bénéficié du pembrolizumab en traitement adjuvant. Pour le moment, il n'y a pas de données permettant de déterminer le traitement systémique optimal (c.-à-d. un inhibiteur de la PD-1 [nivolumab ou pembrolizumab] ou un traitement ciblant les cellules avec mutations au gène BRAF [dabrafénib-tramétinib]) pour les patients ayant subi la résection complète d'un mélanome avec mutations du gène BRAF, à part les caractéristiques du traitement en soi et des patients (p. ex. le mode d'administration, la tolérance au médicament, les effets secondaires attendus, le style de vie et l'éloignement des centres de traitement). Après réexamen de la recommandation initiale, le CEEP est d'accord avec le GOC sur le fait qu'en l'absence de données probantes concernant la reprise du retraitement et la séquence optimale, le choix d'un traitement subséquent doit être à la discrétion de l'oncologue traitant sur une base individuelle et en prenant en compte le statut mutationnel de la

Question du GCP	Recommandation du CEEP
	tumeur du patient, ainsi que d'autres facteurs tels le temps écoulé avant la récurrence, le site de celle-ci et les affections comorbides.
<ul style="list-style-type: none"> Le GCP cherche à savoir si un test de la protéine PD-L1 pourrait être requis dans cette situation. 	<ul style="list-style-type: none"> D'après le GOC, dans la pratique clinique, on n'effectue pas de test de PD-L1 sur les mélanomes, et une réponse positive ne ferait pas changer la recommandation des cliniciens en ce qui a trait au traitement de la maladie à ce site particulier (puisque cela n'entraînerait pas une réponse différentielle pour le traitement). Par conséquent, le CEEP estime qu'un test de la PD-L1 est probablement non nécessaire dans cette situation.