

COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)

Recommandation finale au sujet de l'avélumab (Bavencio) dans le traitement du carcinome à cellules de Merkel métastatique

Médicament	Avélumab (Bavencio)
Critère de remboursement demandé	Traitement du carcinome à cellules de Merkel métastatique chez l'adulte ayant été traité auparavant
Demandeur	EMD Serono — Pfizer Alliance
Fabricant	EMD Serono — Pfizer Alliance
Date de l'avis de conformité	18 décembre 2017
Date de présentation de la demande	10 octobre 2017
Parution de la recommandation initiale	2 mars 2018
Parution de la recommandation finale	21 mars 2018

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

Recommandation finale du CEEP

À l'issue de l'évaluation des commentaires formulés par les intervenants admissibles, les membres du CEEP jugent que la recommandation initiale respecte les critères de conversion rapide en recommandation finale et qu'un nouvel examen ne s'impose pas.

Cout du médicament	
Cout approximatif du médicament par patient, par mois (28 jours) : Prix soumis de 1 325 \$ par fiole de 200 mg Remarque : les couts sont calculés en fonction d'un poids moyen de 70 kg et d'une surface corporelle moyenne de 1,7 m ² .	Cout de l'avélumab : 9 275 \$ par cycle de 28 jours

Recommandation du CEEP	<p>Le CEEP recommande le remboursement de l'avélumab (Bavencio) dans le traitement du carcinome à cellules de Merkel (CCM) métastatique chez l'adulte ayant été traité auparavant par chimiothérapie cytotoxique, seulement si la condition suivante est remplie :</p> <ul style="list-style-type: none"> • amélioration du rapport cout/efficacité pour en arriver à un niveau acceptable. <p>Si la condition susmentionnée ne peut être remplie, le CEEP ne recommande pas le remboursement du médicament. Le remboursement doit s'effectuer dans le cas du patient dont l'indice fonctionnel est bon. Le traitement doit se poursuivre jusqu'à ce qu'il y ait confirmation d'une progression de la maladie ou d'une apparition d'effets toxiques inacceptables. Chez les patients qui obtiennent une réponse complète (RC) au traitement, celui-ci devrait se poursuivre pendant un maximum de 12 mois après la confirmation de la RC.</p> <p>Le CEEP formule cette recommandation, car il est convaincu du bénéfice clinique net de l'avélumab sur la base du besoin non comblé d'un traitement efficace pour ce type de cancer rare, d'un taux de réponse objective durable et important sur le plan clinique, d'un profil de toxicité gérable et d'une qualité de vie (QdV) stable. Il en arrive également à la conclusion que l'avélumab s'aligne sur les valeurs des patients, car il s'agit d'une option thérapeutique qui maîtrise la maladie tout en comportant moins d'effets secondaires que les traitements offerts actuellement.</p> <p>Toutefois, le CEEP ne peut conclure que l'avélumab est rentable en raison de l'absence de données comparatives directes ou indirectes robustes sur l'efficacité dans l'évaluation économique présentée.</p>
Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes	<p>Collecte de données probantes pour réduire l'incertitude relative à l'ampleur du bénéfice clinique et au rapport cout/efficacité de l'avélumab</p> <p>Étant donné l'incertitude relative à l'ampleur du bénéfice clinique de l'avélumab dans le traitement du CCM métastatique chez l'adulte ayant été traité auparavant, le CEEP en arrive à la conclusion que d'autres données prospectives devraient être recueillies pour diminuer l'incertitude de l'effet différentiel et mieux cerner le rapport cout/efficacité réel de l'avélumab. Des renseignements précis sur l'efficacité, l'innocuité et la QdV à long terme seraient particulièrement utiles.</p> <p>Ententes sur le prix pour améliorer le rapport cout/efficacité</p> <p>Étant donné que l'avélumab montre un bénéfice clinique net global par rapport à la</p>

chimiothérapie, les provinces et territoires voudront peut-être envisager d'autres ententes sur le prix ou structures de coûts pour améliorer le rapport coût/efficacité et l'abordabilité de l'avélumab jusqu'à un niveau acceptable.

Facteurs qui influent sur l'impact budgétaire et la faisabilité de l'adoption

Le CEEP constate que lorsqu'on augmente le nombre moyen de fioles d'avélumab pour l'harmoniser avec l'analyse coût/utilité et la part de marché importante attendue pour l'indication de l'avélumab, l'impact budgétaire augmente. Il constate également la possibilité de pertes de médicament, car la dose est calculée en fonction du poids du patient et que ce médicament n'est offert que dans un format unique de 200 mg par fiole. De plus, le partage des fioles ne serait probablement pas réalisable étant donné le nombre très peu élevé de patients.

Durée de traitement inconnue

Le traitement par l'avélumab est indiqué jusqu'à ce qu'il y ait progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable. Chez les patients qui obtiennent une réponse complète (RC) au traitement, celui-ci devrait se poursuivre pendant un maximum de 12 mois après la confirmation de la RC. Dans l'essai clinique, la poursuite du traitement au-delà de 12 mois est permise chez les patients ayant une RC confirmée sur la base d'un bénéfice possible évalué par le chercheur après la confirmation de la RC. Une progression de la maladie confirmée par une évaluation radiologique est requise, de préférence six semaines (mais pas plus tard) après un diagnostic de progression selon les critères d'évaluation de la réponse des tumeurs solides (RECIST) établis. Si la progression est fondée sur l'apparition d'une nouvelle lésion dans une région qui n'a pas été soumise à un examen radiologique au départ, un autre examen radiologique est réalisé six semaines plus tard au cours de l'essai. Le CEEP estime que les critères relatifs au traitement par l'avélumab dans l'essai JAVELIN Merkel 200 Partie A sont satisfaisants. Dans cet essai clinique, un deuxième traitement par l'avélumab était autorisé chez les patients dont la RC était confirmée et qui ont subi une rechute après avoir arrêté le traitement. Les patients étaient admissibles à ce deuxième traitement s'ils n'avaient ressenti aucun effet toxique pouvant entraîner l'arrêt du traitement initial par l'avélumab, et ce deuxième traitement s'est poursuivi jusqu'à ce qu'il y ait progression de la maladie. Le CEEP constate que certains patients ont reçu de l'avélumab après qu'il y a eu progression de la maladie, la durée du traitement après cette progression allant de 0,03 à plus de 14,3 mois. Il fait remarquer que la durée réelle du traitement par l'avélumab est inconnue, et que les provinces et territoires devront en tenir compte au cours de la mise en œuvre du remboursement de l'avélumab.

Patients ayant des contreindications relatives à la chimiothérapie cytotoxique

Le CEEP tient compte du fait qu'il se peut qu'un certain nombre de patients ne soient pas admissibles à la chimiothérapie cytotoxique (c.-à-d., qu'elle est contreindiquée), et qu'ils ne seraient donc pas en mesure de recevoir une chimiothérapie de première intention. Dans ce cas, le CEEP estime que ces patients devraient être admissibles au traitement par l'avélumab.

Remarque : Les questions du Groupe consultatif provincial (GCP) relatives à la mise en œuvre sont abordées en détail dans le résumé des délibérations du CEEP et dans un tableau récapitulatif présenté 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

L'évaluation économique

Les valeurs et les attentes des patients

La faisabilité de l'adoption

Le carcinome à cellules de Merkel (CCM) métastatique est un type rare de cancer de la peau à l'évolution rapide dont l'incidence est à la hausse. L'âge avancé et l'immunosuppression sont les principaux facteurs de risque du CCM métastatique, ce qui peut compliquer l'administration efficace d'une chimiothérapie cytotoxique. Le CEEP constate qu'à l'heure actuelle, les traitements offerts sont la chimiothérapie comme le cisplatine en association avec l'étoposide, le carboplatine en association avec l'étoposide, l'étoposide en monothérapie, le topotécan en monothérapie, l'association cyclophosphamide/doxorubicine/vincristine ou le paclitaxel en monothérapie. Bien que la chimiothérapie représente l'option thérapeutique actuelle, il n'existe aucune norme de soins pour le traitement du CCM métastatique chez l'adulte ayant été traité auparavant. En outre, la chimiothérapie est associée à des effets toxiques importants, à un taux de réponse faible et à une survie limitée. Le CEEP constate que les objectifs thérapeutiques pour le patient atteint d'un CCM métastatique sont surtout d'ordre palliatif, à savoir prolonger la vie tout en maintenant ou en améliorant la QdV. Étant donné la toxicité et l'efficacité limitée des options de chimiothérapie palliative, le CEEP en arrive à la conclusion qu'il y a un besoin important à combler concernant d'autres options dont les effets indésirables sont moins nombreux et plus faciles à gérer que ceux liés à la chimiothérapie, afin de réduire le fardeau de la maladie et de prolonger la survie.

Le CEEP a délibéré sur un essai clinique ouvert de phase II, multicentrique et non comparatif (JAVELIN Merkel 200 Partie A) qui évalue l'avélumab chez des patients atteints d'un carcinome à cellules de Merkel de stade IV et dont la maladie a progressé après un traitement par chimiothérapie cytotoxique. Il constate qu'une proportion importante de patients (33 %) a obtenu une réponse objective, ce qui constitue un résultat important et significatif sur le plan clinique pour ce qui est du CCM métastatique. Il constate également que le taux de réponse observé est plus élevé que les réponses observées antérieurement dans les cas d'utilisation de la chimiothérapie pour traiter le CCM métastatique. En outre, il a été noté que la durée médiane de la réponse n'a pas été atteinte, ce que le CEEP considère comme indicateur d'une réponse durable. Toutefois, il fait remarquer que la robustesse des résultats préliminaires sur la survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP) est limitée en raison de la courte durée du suivi de la population à l'étude et du manque de données comparatives robustes.

Le CEEP a également discuté des données sur la QdV mentionnées dans l'essai. On n'observe aucune variation importante pendant le traitement et le CEEP estime que le traitement par l'avélumab n'entraîne aucune détérioration de la QdV. Il a également examiné les données sur l'innocuité de l'avélumab tirées de l'essai JAVELIN Merkel 200 Partie A et trouve qu'il est difficile d'évaluer l'innocuité de l'avélumab par rapport à d'autres traitements pertinents en raison de l'absence de données comparatives. Les événements indésirables liés au traitement les plus fréquents sont la fatigue et l'éruption cutanée. Il constate que 19 patients (21,6 %) de l'essai ont eu une réaction à la perfusion de grade 1 ou 2 et qu'elle s'est produite lors de la première ou de la deuxième perfusion. Le CEEP est d'accord avec le Groupe d'orientation clinique (GOC) sur le fait que ces réactions à la perfusion semblent tolérables et gérables. Étant donné que ces patients n'ont pas d'autres options thérapeutiques efficaces, le CEEP en arrive à la conclusion que le profil de toxicité de l'avélumab semble acceptable et gérable dans ce contexte.

Le CEEP a discuté des limites des études non comparatives et considère que bien que l'essai JAVELIN Merkel 200 Partie A ait été mené de façon appropriée, les conclusions que l'on peut tirer des données non comparatives ne sont pas aussi robustes que celles que l'on peut tirer des essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) bien conçus qui effectuent des comparaisons directes avec des traitements pertinents. Le CEEP est d'accord avec le GOC sur le fait que bien qu'il y ait un besoin important à combler chez cette population de patients, il ne serait pas possible de réaliser un ECR dans un contexte de comparaison entre l'avélumab et la chimiothérapie palliative étant donné la rareté des cas de CCM. Il convient que parce que le plan de cet essai de phase II est non comparatif et non randomisé, l'incertitude relative à l'ampleur du bénéfice de l'avélumab est considérable. Néanmoins, il en arrive à la conclusion que l'avélumab procure un bénéfice clinique net sur la base d'un taux de réponse durable et important sur le plan clinique, d'un bon profil de toxicité, d'une qualité de vie (QdV) stable et d'un besoin important d'options thérapeutiques chez ces patients peu nombreux atteints d'un CCM métastatique ayant été traités auparavant.

Le CEEP est d'accord avec les cliniciens inscrits sur le fait que le CCM est un type de cancer très rare et que, par conséquent, son incidence ou sa prévalence n'est pas élevée. Il convient lui aussi que l'avélumab a un bon taux de réponse chez cette population de patients, que la plupart des patients suivent toujours le traitement au dixième mois

et que l'avélumab montre un faible risque d'évènements liés à l'immunité, mais sinon, il est bien toléré. Les cliniciens indiquent qu'en traitement de deuxième intention, l'avélumab serait utilisé après la chimiothérapie et qu'il devrait être sérieusement envisagé comme traitement de première intention. Toutefois, le CEEP estime que la question de l'avélumab en première intention chez le patient atteint d'un CCM métastatique qui n'a jamais été traité déborde du cadre de la présente évaluation. Dans le cas des patients qui ne sont pas admissibles à la chimiothérapie cytotoxique (c.-à-d., qu'elle est contraindiquée) et qui n'auraient donc pas recours à la chimiothérapie comme traitement de première intention, le CEEP estime qu'ils devraient être admissibles au traitement par l'avélumab.

Le CEEP a délibéré sur l'adéquation de l'avélumab avec les valeurs des patients. Le Comité a examiné les commentaires de deux groupes de patients, à savoir la Fondation Sauve ta peau (FSTP) et le Réseau canadien des survivants du cancer (RCSC), qui mettent en évidence les expériences des patients et des aidants. Il est reconnaissant à ces groupes de patients d'avoir repéré des patients qui ont été traités par l'avélumab, et ce, malgré la rareté de la maladie. Il fait remarquer que les commentaires de ces patients ont été très instructifs lors des délibérations sur l'avélumab. D'après ces commentaires, un certain nombre de symptômes associés au CCM métastatique affectent la QdV, notamment la peur d'un diagnostic de cancer mortel rare, les cicatrices et la défiguration, la fatigue, la dépression, l'anxiété et la perte de poids. Les patients ont fait remarquer qu'étant donné que le CCM est un type rare de cancer de la peau dont le taux de survie est très faible, ils sont prêts à tolérer tous les effets indésirables possibles liés au traitement, même si le bénéfice est de courte durée. Les effets secondaires suivants ont été mentionnés relativement à la prise de l'avélumab : fatigue, manque d'énergie, diarrhée, nausées, éruption cutanée et perte d'appétit. Tous les patients interrogés ont mentionné que les effets secondaires étaient gérables et qu'ils parvenaient à avoir une bonne QdV. Dans l'ensemble, le CEEP en arrive à la conclusion que l'avélumab s'aligne sur les valeurs des patients, car il y a un besoin important à combler en ce qui a trait à une option thérapeutique efficace qui assure une maîtrise de la maladie, maintient la QdV et dont le profil de toxicité est acceptable.

Le CEEP a délibéré sur le rapport cout/efficacité de l'avélumab et ne peut conclure qu'au prix indiqué, il est rentable comparativement à la chimiothérapie en raison du degré élevé d'incertitude des intrants cliniques utilisés pour l'évaluation économique. Il constate qu'en l'absence de données comparatives directes ou indirectes, plusieurs sources de données tirées de la documentation — dont des études observationnelles rétrospectives sur la chimiothérapie — et de multiples hypothèses sont utilisées pour étoffer les intrants cliniques dans l'analyse cout/utilité. Il a examiné les estimations fournies par le demandeur et la nouvelle analyse réalisée par le Groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA. Le facteur qui influe le plus sur le cout différentiel est le cout de l'avélumab. Les facteurs qui influent le plus sur l'efficacité différentielle sont les estimations de la survie et l'horizon temporel. Le GOE constate que bien que le modèle économique soit approprié, la principale limite est l'absence de données comparatives concernant la survie, à savoir la SG et la SSP. Le CEEP considère qu'en raison des limites des données non randomisées provenant de l'essai JAVELIN Merkel 200 Partie A, l'incertitude relative à l'ampleur du bénéfice clinique associé à l'avélumab est importante. Il devient donc difficile d'estimer l'effet différentiel du traitement par l'avélumab et, par là, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED). Cette incertitude considérable relative à l'ampleur du bénéfice clinique de l'avélumab conduirait probablement à une fourchette encore plus grande d'estimations du RCED que celles calculées dans le modèle présenté et en utilisant les données qui sont disponibles, mais limitées. Il estime également que la collecte d'autres données prospectives sur le bénéfice clinique de l'avélumab réduirait l'incertitude relative à l'ampleur du bénéfice et aux estimations du rapport cout/efficacité. Par conséquent, en raison des limites des données probantes cliniques non randomisées disponibles pour l'avélumab et de l'absence de données à long terme sur le bénéfice potentiel de survie obtenu dans ce contexte, le CEEP note qu'il est difficile de déterminer le RCED réel. Il en arrive à la conclusion que le RCED réel est probablement plus élevé que celui estimé dans la nouvelle analyse du GOE et, par conséquent, l'avélumab ne peut être considéré comme étant rentable comparativement aux traitements offerts.

Le CEEP a abordé la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de financement de l'avélumab. Il fait remarquer que le CCM métastatique est un type de cancer rare; par conséquent, le fardeau de la maladie est probablement faible en ce qui concerne l'incidence dans la population. Le CEEP constate que lorsqu'on augmente le nombre moyen de fioles d'avélumab pour l'harmoniser avec l'analyse cout/utilité et la part de marché importante attendue pour l'indication de l'avélumab, l'impact budgétaire augmente. Il est d'accord avec le Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA quant à la possibilité de pertes de médicament, car la dose est calculée en fonction du poids du patient et que ce médicament n'est offert que dans un format unique de 200 mg par fiole et que le partage des fioles ne serait probablement pas réalisable étant donné le nombre très peu élevé de patients. Le CEEP ajoute que durant la mise en œuvre du remboursement de l'avélumab, les provinces et territoires devront envisager des ressources pour surveiller les réactions à médiation immunitaire pouvant se produire après la perfusion.

Le GCP a constaté que l'essai portait sur des patients réfractaires à la chimiothérapie et a donc cherché à savoir si les résultats de l'essai pouvaient être applicables aux patients qui ne sont pas réfractaires à la chimiothérapie ou qui suivent d'autres types de traitement. Le CEEP est d'accord avec le GOC sur le fait qu'il y a un bénéfice clinique pour

tous les patients qui ont reçu une chimiothérapie de première intention auparavant et que les résultats peuvent être applicables aux patients qui ont reçu de multiples protocoles de chimiothérapie (c.-à-d., au moins un protocole de chimiothérapie auparavant). Il précise que la question de l'avélumab en première intention chez le patient atteint d'un CCM métastatique qui n'a jamais été traité ne fait pas partie de la présente évaluation. Toutefois, il estime que les patients qui ne sont pas admissibles à la chimiothérapie de première intention en raison de contraindications devraient être admissibles au traitement par l'avélumab. Le GCP a également sollicité une orientation concernant l'utilisation de l'avélumab avant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine, car cette chimiothérapie est utilisée en première intention. Le CEEP est d'accord avec le GOC sur le fait que l'avélumab serait utilisé après la chimiothérapie à base de sels de platine, car cette dernière est utilisée en première intention.

En ce qui concerne la durée du traitement, le traitement par l'avélumab est indiqué jusqu'à ce qu'il y ait progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable ou pendant un maximum de 12 mois après la confirmation de la réponse complète (RC). La poursuite du traitement au-delà de 12 mois chez les patients ayant une RC confirmée a été autorisée sur la base d'un bénéfice possible de l'avis du chercheur. Une progression de la maladie confirmée par une évaluation radiologique était requise, de préférence six semaines (mais pas plus tard) après un diagnostic de progression selon les critères établis RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, critères d'évaluation de la réponse des tumeurs solides). Si la progression est fondée sur l'apparition d'une nouvelle lésion dans une région qui n'a pas été soumise à un examen radiologique au départ, un autre examen radiologique est réalisé six semaines plus tard au cours de l'essai. Le CEEP estime que les critères relatifs au traitement par l'avélumab dans l'essai JAVELIN Merkel 200 Partie A sont satisfaisants. Dans cet essai clinique, les patients dont la RC était confirmée et qui ont subi une rechute après avoir arrêté le traitement étaient autorisés à une reprise du traitement. Les patients étaient admissibles à cette reprise s'ils n'avaient ressenti aucun effet toxique pouvant entraîner l'arrêt du traitement initial par l'avélumab, et ce deuxième traitement s'est poursuivi jusqu'à ce qu'il y ait progression de la maladie. Le CEEP constate que certains patients ont reçu de l'avélumab après qu'il y a eu progression de la maladie, la durée du traitement après cette progression allant de 0,03 à plus de 14,3 mois. Il fait remarquer que la durée réelle du traitement par l'avélumab est inconnue, et que les provinces et territoires devront en tenir compte au cours de la mise en œuvre du remboursement de l'avélumab.

LES PREUVES EN BREF

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

- une revue systématique du PPEA;
- des volets du rapport d'orientation clinique précisant le contexte clinique;
- une évaluation du modèle économique et de l'analyse d'impact budgétaire du fabricant;
- les conseils des Groupes d'évaluation clinique et économique du PPEA;
- les observations de deux groupes de défense des intérêts des patients, à savoir le Fondation Sauve ta peau et le Réseau canadien des survivants du cancer;
- les commentaires de cliniciens inscrits;
- les commentaires du Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA.

Des commentaires sur la recommandation initiale du CEEP transmis par :

- des cliniciens inscrits;
- le GCP;
- le demandeur EMD Serono — Pfizer Alliance.

La recommandation initiale du CEEP visait à recommander le remboursement de l'avélumab (Bavencio) dans le traitement du carcinome à cellules de Merkel (CCM) métastatique chez l'adulte ayant été traité auparavant par chimiothérapie cytotoxique, seulement si la condition suivante est remplie : amélioration du rapport cout/efficacité pour en arriver à un niveau acceptable.

Les commentaires sur la recommandation initiale du CEEP indiquent que le GCP, le demandeur et les cliniciens inscrits sont d'accord avec celle-ci. Toutes les parties prenantes appuient la conversion rapide de la recommandation initiale en recommandation finale. Les groupes de défense des patients n'ont fourni aucun commentaire sur la recommandation initiale du CEEP.

La présidente et les membres du CEEP ont examiné les commentaires et jugent que la recommandation initiale du CEEP est admissible à une conversion rapide en recommandation finale sans qu'elle fasse l'objet d'un réexamen, car les parties prenantes sont unanimes quant à la population clinique recommandée qui est décrite dans la

recommandation initiale du CEEP. Les éclaircissements relatifs aux commentaires des parties prenantes qui renvoient aux délibérations initiales du CEEP sont ajoutés à la recommandation finale.

Bénéfice clinique global

Portée de la revue systématique du PPEA

La présente revue systématique vise à évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'avélumab comparativement à un comparateur approprié dans le traitement du CCM métastatique chez l'adulte ayant été traité auparavant.

Étude retenue : essai clinique ouvert de phase II, non randomisé à un seul groupe de traitement

La revue systématique du PPEA comprend un essai clinique ouvert de phase II, non comparatif et non randomisé (JAVELIN Merkel 200 Partie A), qui évalue l'avélumab chez des patients atteints d'un carcinome à cellules de Merkel de stade IV qui a progressé après une chimiothérapie cytotoxique (N = 88). Bien que l'essai soit multicentrique, aucun établissement canadien n'en fait partie. Les principaux critères d'inclusion exigent que les patients aient déjà reçu au moins un protocole de chimiothérapie pour le traitement d'un CCM métastatique et présentent au moins une lésion unidimensionnelle mesurable selon les critères d'évaluation de la réponse des tumeurs solides (RECIST) version 1.1, une progression après le plus récent protocole de chimiothérapie et un indice fonctionnel selon l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 ou 1. Les patients atteints de toute maladie auto-immune ou immunodéficience ou ayant des antécédents à cet égard nécessitant un traitement immunosuppresseur systémique n'ont pas été retenus. L'avélumab a été administré par perfusion intraveineuse d'une durée d'une heure à raison de 10 mg/kg, une fois toutes les deux semaines, jusqu'à ce qu'il y ait confirmation d'une progression de la maladie ou d'effets toxiques inacceptables. Chez les patients qui ont obtenu une réponse complète (RC) au traitement, celui-ci s'est poursuivi pendant un maximum de 12 mois après la confirmation de la RC. Quatre dates limites de collecte des données ont été fixées : un suivi minimal de six mois (mars 2016); un suivi minimal de 12 mois (septembre 2016); un suivi minimal de 18 mois (mars 2017); un suivi minimal de 24 mois (date limite non mentionnée).

Population étudiée : patients atteints d'un CCM métastatique ayant déjà été traités par chimiothérapie à base de sels de platine

Au total, 88 patients ont fait partie de l'essai clinique JAVELIN Merkel 200 Partie A. La majorité des patients sont des hommes (74 %) et ont des métastases à distance au début de l'essai. La durée médiane depuis le diagnostic des métastases est de 10,4 mois. Tous les patients ont précédemment reçu au moins un traitement anticancéreux par voie générale, dont 41 % en ont reçu au moins deux. La plupart des patients (68 %) ont reçu un protocole à base de sels de platine comme dernier traitement. Dans l'ensemble, 56 % des patients ont un indice fonctionnel ECOG de 0 et 44 % des patients ont un indice fonctionnel ECOG de 1. Il a été possible d'évaluer l'expression tumorale de la protéine PD-L1 chez 74 patients. La protéine est exprimée chez 58 d'entre eux (79 %) au seuil de positivité de 1 % et chez 16 d'entre eux (21,6 %) au seuil de positivité de 5 %. La présence du polyomavirus de Merkel a été évaluée par immunohistochimie et 60 % des 77 patients évalués étaient positifs pour ce virus. Pendant une durée médiane de 17 semaines de traitement (écart interquartile [EIQ] de 7 à 37), les patients ont reçu un nombre médian de 7 doses (EIQ de 3 à 18) d'avélumab. La durée moyenne du traitement par l'avélumab a été de 23 semaines (fourchette de 2,0 à 76,0). Bien que le protocole de l'essai précise qu'il n'est pas permis de réduire les doses, au moins une réduction de dose a eu lieu au cours de l'administration du médicament chez 8 des 88 patients (9 %). À la date limite de collecte des données pour l'analyse primaire, 30 patients sur 49 avaient une progression de la maladie déterminée par le chercheur selon les critères RECIST 1. Un patient a eu au moins une administration d'avélumab après la date à laquelle une progression de la maladie a été observée. La durée du traitement après que la maladie ait progressé s'étend de 0,03 à plus de 14,3 mois.

Principaux résultats quant à l'efficacité : amélioration importante sur le plan clinique du taux de réponse globale (TRG); taux de SG et de SSP après 18 mois

Les principaux résultats relatifs à l'efficacité sur lesquels le CEEP a délibéré sont le TRG, le critère d'évaluation principal de l'essai JAVELIN Merkel 200 Partie A. Une taille prévue de l'échantillon a été calculée à 84 personnes, en supposant un TRG de 35 % pour l'avélumab, dont un coefficient alpha global = 0,025 (unilatéral) pour le test de l'hypothèse nulle d'un TRG \leq 20 %. On observe une réponse chez 29 patients, pour un TRG de 33,0 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 23,3 à 43,8) à la date limite de collecte des données de mars 2017, correspondant au suivi minimal de 18 mois. Parmi ces patients, 11,4 % montrent une réponse complète, 21,6 % montrent une réponse partielle et 10,2 % ont une maladie stable. Dans l'ensemble, 32 patients (36,4 %) ont une maladie évolutive.

Les critères d'évaluation secondaires sur lesquels le CEEP a délibéré sont la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG). Au suivi minimal de 18 mois (mars 2017), la SSP médiane est de 2,7 mois et la SG médiane est de 12,6 mois. Les estimations de Kaplan-Meier à 18 mois montrent un taux de SSP de 29 % et un taux de SG de 40 %.

Résultats rapportés par les patients : aucune détérioration de la qualité de vie en général

Dans l'essai JAVELIN Merkel 200 Partie A, les résultats rapportés par les patients ont été évalués à l'aide du questionnaire Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma (FACT-M) et du Trial Outcome Index (TOI). Comme il n'existe aucun outil propre au CCM pour mesurer la qualité de vie liée à la santé (QVLS), le questionnaire FACT-M a été utilisé. Malgré certaines différences entre le CCM et le mélanome, dont un pronostic moins bon pour le CCM, le contenu du questionnaire FACT-M semble approprié pour évaluer la QVLS chez les personnes atteintes de ce type de cancer. L'analyse d'un modèle mixte linéaire adapté pour les variations par rapport au début de l'essai pour chaque échelle a été menée et les différences minimales importantes (DMI) ont été utilisées pour interpréter les variations importantes. Au total, 70 patients ont été analysés et aucune variation importante n'a été observée pour chaque échelle au cours du traitement. Les corrélations entre la réduction de la taille de la tumeur et l'amélioration du FACT-M sont modérées et semblent indiquer que la QVLS s'améliore à mesure que diminue la taille de la tumeur. Les différences moyennes relatives aux variations des scores par rapport au début de l'essai entre la maladie stable et la maladie évolutive sont également dans l'intervalle des DMI publiées pour les échelles évaluées.

Innocuité : toxicité gérable, risque de réaction à la perfusion

Le CEEP a discuté du profil d'innocuité de l'avélumab et constate qu'il est gérable. Un évènement indésirable (EI) lié au traitement a été signalé chez 75 % des patients au suivi minimal de 18 mois correspondant à la date limite de mars 2017. Les EI liés au traitement les plus fréquents sont la fatigue (25,0 %) et l'éruption cutanée (15,9 %). Au total, 19 patients (21,6 %) ont eu une réaction à la perfusion de grade 1 ou 2 qui s'est produite lors de la première ou de la deuxième perfusion. Au total, il y a eu 8 EI (9,1 %) liés au traitement de grade 3 et aucun décès lié au traitement n'a été signalé. Des évènements indésirables liés au système immunitaire (Elsi), tous grades confondus, ont été signalés chez 19,3 % des patients, les plus fréquents étant l'hypothyroïdie (5,7 %), l'éruption cutanée (5,7 %), la diarrhée (2,3 %) et l'érythème (2,3 %). La fréquence des Elsi de grade ≥ 3 est de 4,5 % et aucun Elsi de grade ≥ 4 n'a été signalé.

Information sur le comparateur : le cisplatine en association avec l'étoposide ou le carboplatine en association avec l'étoposide

Selon le Groupe d'orientation clinique (GOC) du PPEA, les patients atteints d'un CCM métastatique traité déjà ont reçu comme traitement soit le cisplatine en association avec l'étoposide ou le carboplatine en association avec l'étoposide. D'après le GCP, le topotécan utilisé en monothérapie ou l'association cyclophosphamide/doxorubicine/vincristine sont des traitements offerts. Les commentaires des cliniciens inscrits indiquent que les traitements contre le CCM métastatique comprennent également l'étoposide en monothérapie, le paclitaxel en monothérapie ou un essai clinique de phase I si le patient y est admissible.

Information contextuelle : études non comparatives sur le traitement par chimiothérapie

La revue systématique du PPEA fournit également de l'information contextuelle sur quatre études portant sur le traitement par chimiothérapie du CCM métastatique ayant été traité auparavant. Deux études ont été réalisées en Union européenne (UE) et aux États-Unis par Merck et Pfizer et portent sur des patients recevant une chimiothérapie en deuxième intention ou plus. L'étude des États-Unis a repéré des patients immunocompétents en contexte d'oncologie communautaire pour illustrer la réalité des soins dans ce pays (N = 14). L'étude de l'UE a repéré des patients immunocompétents recevant des soins surtout dans des centres universitaires situés en Europe (N = 29). Par une revue de dossiers, Iyer et ses collaborateurs ont repéré 30 patients recevant une chimiothérapie de deuxième intention. Samlowski et ses collaborateurs ont fait état d'un essai ouvert de phase II à un seul groupe de traitement sur le mésylate d'imatinib chez des patients atteints d'un CCM métastatique ou non résecable (N = 23). De façon descriptive, l'essai JAVELIN Merkel 200 Partie A semble indiquer que l'avélumab présente un profil d'efficacité favorable en contexte de deuxième intention ou plus comparativement aux résultats observés pour la chimiothérapie dans les études mentionnées. Toutefois, ces données ne sont pas confirmées par des essais cliniques comparatifs. Le CEEP reconnaît que les analyses rétrospectives sont sujettes aux biais de déclaration et que ces résultats, bien que prometteurs, doivent être interprétés avec prudence.

Besoin et fardeau de la maladie : plus d'options thérapeutiques efficaces pour le CCM métastatique

On s'attend à ce que de 100 à 110 cas de CCM métastatique surviennent chaque année, accompagnés de 30 à 40 décès liés à cette maladie. Le carcinome à cellules de Merkel est un type de cancer de la peau rare et à l'évolution rapide dont l'incidence est à la hausse. L'âge avancé et l'immunosuppression sont les principaux facteurs de risque du CCM, ce qui peut compliquer l'administration efficace d'une chimiothérapie cytotoxique. Bien qu'une minorité de patients demeurent sensibles à la chimiothérapie à base de sels de platine après un traitement de première intention, peu d'entre eux connaissent des réponses objectives durables à la chimiothérapie de deuxième intention.

À l'heure actuelle, les traitements offerts aux patients atteints d'un CCM métastatique ayant été traités auparavant sont la chimiothérapie comme le cisplatine en association avec l'étoposide, le carboplatine en association avec l'étoposide, l'étoposide en monothérapie, le topotécan en monothérapie, l'association cyclophosphamide/doxorubicine/vincristine, le paclitaxel en monothérapie ou un essai clinique de phase I si le patient y est admissible. La chimiothérapie est associée à des effets toxiques importants, à un taux de réponse faible et à une survie limitée. Le CEEP précise que les objectifs de traitement du patient atteint d'un CCM métastatique sont surtout d'ordre palliatif, c'est-à-dire qu'ils visent à prolonger la vie tout en maintenant ou en améliorant la QdV. Étant donné la toxicité et l'efficacité limitée des options de chimiothérapie palliative, le CEEP en arrive à la conclusion qu'il y a un besoin important à combler concernant d'autres options dont les effets indésirables sont moins nombreux et plus faciles à gérer que ceux liés à la chimiothérapie, afin de réduire le fardeau de la maladie et de prolonger la survie.

Commentaires des cliniciens inscrits : besoin non comblé de traitements dont les réponses sont durables

Le CEEP a délibéré sur les observations fournies conjointement par quatre oncologues du Comité consultatif sur les médicaments pour la peau d'Action Cancer Ontario. D'après leurs observations, le traitement de référence actuel pour le patient atteint d'un CCM métastatique ayant été traité auparavant est le cisplatine en association avec l'étoposide, le carboplatine en association avec l'étoposide, l'étoposide en monothérapie, le paclitaxel en monothérapie ou un essai clinique de phase I s'il y est admissible. Le CEEP est d'accord avec les cliniciens inscrits sur le fait que le CCM est un cancer très rare et que, par conséquent, son incidence ou sa prévalence n'est pas élevée. Il convient lui aussi que l'avélumab a un bon taux de réponse chez cette population de patients, que la plupart des patients suivent toujours le traitement au dixième mois et que l'avélumab montre un faible risque d'événements liés à l'immunité, mais sinon, il est bien toléré. Les commentaires des cliniciens indiquent qu'en traitement de deuxième intention, l'avélumab serait utilisé après la chimiothérapie et qu'il devrait être sérieusement envisagé comme traitement de première intention. Le CEEP précise toutefois que la question de l'avélumab en traitement de première intention chez le patient atteint d'un CCM métastatique qui n'a jamais été traité ne fait pas partie de la présente évaluation.

Valeurs et attentes des patients

Valeurs des patients atteints d'un carcinome à cellules de Merkel : maîtrise de la maladie et survie

Deux groupes de patients, à savoir la Fondation Sauve ta peau (FSTP) et le Réseau canadien des survivants du cancer (RCSC), ont fourni leurs commentaires sur l'utilisation de l'avélumab dans le traitement du CCM métastatique chez l'adulte ayant été traité auparavant. D'après ces commentaires, un certain nombre de symptômes du CCM métastatique altèrent la QdV, notamment la peur d'un diagnostic de cancer mortel rare, les cicatrices et la défiguration, la fatigue, la dépression, l'anxiété et la perte de poids. Il en ressort également que le CCM métastatique a des répercussions négatives sur leur capacité de travailler. Les effets toxiques et les répercussions négatives des traitements qu'ils ont reçus auparavant (y compris la radiothérapie, l'intervention chirurgicale et la chimiothérapie) sont les suivants : nausées, vomissements, diarrhée, perte d'appétit, fatigue, constipation et douleur abdominale, toux, sècheresse de la bouche, lésions buccales, défiguration, perte de cheveux, dépression, problèmes de mobilité et perte d'emploi.

Valeurs des patients au sujet du traitement : options thérapeutiques efficaces, mais tolérables

Les patients ont fait remarquer qu'étant donné que le CCM est un cancer de la peau rare dont le taux de survie est très faible, ils sont prêts à tolérer tous les effets indésirables possibles liés au traitement, même si le bénéfice est de courte durée. Le CEEP constate que la FSTP a indiqué que 23,6 % des 57 répondants ont été traités par l'avélumab, dont quatre patients canadiens, et le RCSC a fait état d'un répondant ayant été traité par l'avélumab. Les effets secondaires suivants ont été mentionnés concernant la prise de l'avélumab : fatigue, manque d'énergie, diarrhée, nausées, éruption cutanée et perte d'appétit. Tous les patients ont déclaré qu'ils n'avaient pas perdu leurs cheveux au cours du traitement. Tous les patients interrogés ont mentionné que les effets secondaires étaient gérables et qu'ils parvenaient à avoir une bonne QdV. Un répondant a fait remarquer qu'il a ressenti moins d'effets secondaires avec l'avélumab qu'avec les traitements précédents, particulièrement pour ce qui est de la fièvre, des nausées et des vomissements. Dans l'ensemble, le CEEP en arrive à la conclusion que l'avélumab s'aligne sur les valeurs des patients, car il y a un besoin important à combler en ce qui a trait à une option thérapeutique efficace qui assure une maîtrise de la maladie et maintient la QdV et dont le profil de toxicité est acceptable.

ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

Modèle économique présenté : analyse cout/utilité et analyse de survie partitionnée

Le Groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA a évalué une analyse cout/utilité comparant l'avélumab avec la chimiothérapie et les soins de soutien optimaux chez l'adulte atteint d'un CCM métastatique ayant été traité auparavant. Les comparaisons reposent sur l'essai JAVELIN Merkel 200 Partie A et les données provenant de deux études observationnelles (UE et É.-U.) qui évaluent les résultats après la chimiothérapie chez des patients atteints d'un CCM métastatique ayant été traités auparavant.

Fondement du modèle économique : utilisation de données non comparatives dans les analyses cout/utilité

Les couts pris en compte dans les modèles comprennent ceux liés au médicament, à l'administration du médicament, à la prise en charge des événements indésirables, à la surveillance de la maladie et aux soins de fin de vie.

Les principaux effets cliniques pris en compte dans l'analyse sont la SSP, la SG et les utilités. Étant donné l'absence de données directes robustes, l'effet clinique pris en compte dans l'analyse est fondé sur les données du groupe comparateur provenant des études observationnelles rétrospectives publiées (les études de l'UE et des É.-U.). Le CEEP reconnaît la faiblesse considérable des résultats de cette analyse et est d'avis qu'ils doivent être interprétés avec prudence.

Couts liés au médicament : traitement jusqu'à ce qu'il y ait progression de la maladie ou pendant un maximum de 12 mois

L'avélumab coûte 1 325 \$ par fiole de 200 mg. À la dose recommandée de 10 mg/kg au jour 1, toutes les deux semaines, le cout de l'avélumab est de 331,25 \$ par jour et de 9 275 \$ par cycle de 28 jours.

Le cisplatine coûte 2,70 \$ par mg. À la dose recommandée de 25 mg/m² par voie intraveineuse les jours 1 à 3 toutes les trois semaines, le cout du cisplatine est de 16,39 \$ par jour et de 459 \$ par cycle de 28 jours. Le carboplatine coûte 1,73 \$ par mg. À la dose recommandée d'une aire sous la courbe (ASC) cible de 5 par voie intraveineuse au jour 1, tous les 21 jours pendant de 4 à 6 cycles, le cout du carboplatine est de 10,65 \$ par jour et de 298,08 \$ par cycle de 28 jours. L'étoposide coûte 0,75 \$ par mg. À la dose recommandée de 100 mg/m² par voie intraveineuse les jours 1 à 3 tous les 21 jours pendant de 4 à 6 cycles, le cout de l'étoposide est de 18,21 \$ par jour et de 510 \$ par cycle de 28 jours. Le cout du traitement combiné cisplatine et étoposide est de 29,91 \$ par jour et de 837,42 \$ par cycle de 28 jours.

Le cout du traitement combiné carboplatine et étoposide est de 28,86 \$ par jour et de 808,08 \$ par cycle de 28 jours.

Estimation du rapport cout/efficacité : incertitude importante en raison de données non comparatives

Le CEEP a discuté des meilleures estimations du demandeur et du GOE concernant le RCED de l'avélumab comparativement à la chimiothérapie et aux soins de soutien optimaux pour les patients atteints d'un CCM métastatique ayant été traité auparavant. Il constate qu'en l'absence de données comparatives directes ou indirectes, plusieurs sources de données issues de la documentation — y compris des études observationnelles rétrospectives sur la chimiothérapie — et de multiples hypothèses sont utilisées pour étoffer les intrants cliniques dans l'analyse cout/utilité. Toutefois, il considère qu'en raison des limites des données non randomisées provenant de l'essai JAVELIN Merkel 200 Partie A, l'incertitude relative à l'ampleur du bénéfice clinique associé à l'avélumab est importante. Il devient donc difficile d'estimer l'effet différentiel de l'avélumab, de même que le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) qui en découle. Cette incertitude considérable relative à l'ampleur du bénéfice clinique de l'avélumab conduirait probablement à une fourchette encore plus grande d'estimations du RCED que celles calculées dans le modèle présenté et en utilisant les données qui sont disponibles, mais limitées. Il estime également que la collecte d'autres données prospectives sur le bénéfice clinique de l'avélumab réduirait l'incertitude relative à l'ampleur du bénéfice et aux estimations du rapport cout/efficacité.

Par conséquent, en raison des limites des données probantes cliniques non randomisées disponibles sur l'avélumab et de l'absence de données à long terme sur le bénéfice potentiel de survie obtenu dans ce contexte, le CEEP note qu'il est difficile de déterminer le RCED réel. Il en arrive à la conclusion que le RCED réel est probablement plus élevé que celui estimé dans la nouvelle analyse du GOE et, par conséquent, l'avélumab ne peut être considéré comme étant rentable comparativement aux traitements offerts.

FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : cout du médicament élevé et pertes de médicament

Le CEEP a abordé la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de financement de l'avélumab. Il constate que lorsqu'on augmente le nombre moyen de fioles d'avélumab pour l'harmoniser avec l'analyse cout/utilité, l'impact budgétaire augmente. Toutefois, l'analyse d'impact budgétaire prend en considération le traitement de première et de deuxième intention par l'avélumab. En ne considérant que le traitement de première intention, l'impact budgétaire de l'avélumab diminue.

Comme l'a fait remarquer le GCP, il n'existe aucune norme de soins pour les patients dont le CCM métastatique est réfractaire à la chimiothérapie. Les options thérapeutiques actuelles pour le patient atteint d'un CCM métastatique ayant été traité auparavant sont le cisplatine ou le carboplatine en association avec l'étoposide, le topotécan en monothérapie ou l'association cyclophosphamide/doxorubicine/vincristine. Le GCP a constaté que l'essai portait sur des patients réfractaires à la chimiothérapie et a donc cherché à savoir si les résultats de l'essai pouvaient être applicables aux patients qui ne sont pas réfractaires à la chimiothérapie ou qui suivent d'autres types de traitement. Le CEEP est d'accord avec le GOC sur le fait qu'il y a un bénéfice clinique pour tous les patients qui ont reçu une chimiothérapie de première intention auparavant et que les résultats peuvent être applicables aux patients qui ont reçu de multiples protocoles de chimiothérapie (c.-à-d., au moins un protocole de chimiothérapie auparavant). Le CEEP précise que l'utilisation de l'avélumab en contexte de première intention chez le patient atteint d'un CCM métastatique qui n'a jamais été traité ne fait pas partie de la présente évaluation. En réponse à la demande de conseils du GCP, le GOC indique que l'avélumab serait utilisé après une chimiothérapie à base de sels de platine, qui serait le traitement de première intention.

En ce qui concerne la durée du traitement, le traitement par l'avélumab est indiqué jusqu'à ce qu'il y ait progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable ou pendant un maximum de 12 mois après la confirmation de la réponse complète (RC). Une poursuite du traitement au-delà de 12 mois chez les patients ayant une RC confirmée est permise sur la base d'un bénéfice possible de l'avis du chercheur. Une progression de la maladie confirmée par une évaluation radiologique est requise, de préférence six semaines (mais pas plus tard) après un diagnostic de progression selon les critères d'évaluation de la réponse des tumeurs solides (RECIST) établis. Si la progression est fondée sur l'apparition d'une nouvelle lésion dans une région qui n'a pas été soumise à un examen radiologique au départ, un autre examen radiologique est réalisé six semaines plus tard au cours de l'essai. Le CEEP estime que les critères relatifs au traitement par l'avélumab dans l'essai JAVELIN Merkel 200 Partie A sont satisfaisants. Dans cet essai clinique, un deuxième traitement par l'avélumab était autorisé chez les patients dont la RC était confirmée et qui ont subi une rechute après avoir arrêté le traitement. Les patients étaient admissibles à un deuxième traitement s'ils n'avaient ressenti aucun effet toxique pouvant entraîner l'arrêt du traitement initial par l'avélumab, et ce deuxième traitement s'est poursuivi jusqu'à ce qu'il y ait progression de la maladie. Le CEEP constate que certains patients ont reçu de l'avélumab après qu'il y ait eu progression de la maladie, la durée du traitement après cette progression allant de 0,03 à plus de 14,3 mois. Il fait remarquer que la durée réelle du traitement par l'avélumab est inconnue, et que les provinces et territoires devront en tenir compte au cours de la mise en œuvre du remboursement de l'avélumab.

Renseignements sur le médicament et la maladie

Médicament	<ul style="list-style-type: none"> • Anticorps monoclonal • Fliale de 200 mg • Dose de 10 mg/kg administrée en perfusion intraveineuse de 60 minutes toutes les 2 semaines jusqu'à ce qu'il y ait progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable ou pendant un maximum de 12 mois après la confirmation de la réponse complète
Cancer	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinome à cellules de Merkel (CCM) métastatique chez l'adulte ayant été traité auparavant • Traitement de deuxième intention et au-delà
Faits et chiffres sur la maladie	<ul style="list-style-type: none"> • Cancer de la peau rare à l'évolution rapide • Les principaux facteurs de risque sont l'âge avancé et l'immunosuppression.
Traitement de référence actuel	<ul style="list-style-type: none"> • Cisplatine plus étoposide • Carboplatine plus étoposide • Topotécan en monothérapie • Cyclophosphamide/doxorubicine/vincristine
Limite du traitement actuel	<ul style="list-style-type: none"> • La majorité des patients sont réfractaires à la chimiothérapie. • Une minorité des patients demeurent sensibles au platine après le traitement de première intention par une chimiothérapie à base de sels de platine en association avec l'étoposide. • Il existe toujours un besoin de traitements anticancéreux plus efficaces.

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

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

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

Comme la recommandation initiale du CEEP respecte les critères de conversion rapide en recommandation finale, un nouvel examen par le CEEP ne s'impose pas et les délibérations et le vote sur la recommandation finale du CEEP n'ont pas eu lieu.

Conflits d'intérêts

Tous les membres du Comité d'experts en examen du PPEA sont tenus de se conformer aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts dans le cadre du PPEA; la déclaration de conflits d'intérêts de chaque membre paraît à la page du site Web de l'ACMTS et les membres du CEEP doivent l'actualiser le cas échéant et divulguer les conflits d'intérêts au fur et à mesure. En ce qui concerne l'examen de l'avélumab (Bavencio) dans le traitement du carcinome à cellules de Merkel (CCM) métastatique, aucun membre n'est en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu et, conformément aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts, aucun des membres n'a été exclu du vote.

Sources d'information consultées

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

Consultation d'information du domaine public

Pour le PPEA, il est essentiel que les recommandations du CEEP s'appuient sur de l'information pouvant être diffusée publiquement. Toute l'information transmise au CEEP aux fins de délibération est traitée conformément aux lignes directrices de divulgation d'information dans le cadre du PPEA. EMD Serono — Pfizer Alliance, propriétaire des données, n'a pas consenti à la divulgation de renseignements cliniques; par conséquent, cette information a été caviardée dans la recommandation et les rapports d'orientation accessibles au public.

Usage de la présente recommandation

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

Avis de non-responsabilité

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

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

Question du GCP	Recommandation du CEEP
<ul style="list-style-type: none"> Le GCP aimerait savoir si les données de l'essai clinique s'appliquent aux patients qui ne sont pas réfractaires à la chimiothérapie et aux patients qui en sont au traitement de première intention. 	<ul style="list-style-type: none"> Le Comité est d'accord avec le GOC sur le fait que l'avélumab procure un bénéfice clinique à tous les patients soumis déjà à une chimiothérapie en traitement de première intention et que les résultats sont applicables aux patients qui ont été soumis à plusieurs protocoles de chimiothérapie (c.-à-d., au moins un protocole). Il précise que la question de l'avélumab dans le traitement de première intention des patients atteints d'un CCM métastatique qui n'ont pas été soumis à une chimiothérapie cytotoxique déborde du cadre de la présente revue systématique. Toutefois, il convient que certains patients, qui ne sont pas admissibles à la chimiothérapie cytotoxique en raison de contraindications, par exemple, ne pourront recevoir cette chimiothérapie dans le cadre du traitement de première intention. Il estime que ces patients devraient être admissibles au traitement par l'avélumab.
<ul style="list-style-type: none"> Le GCP aimerait connaître l'avis du CEEP quant à savoir si l'avélumab serait utilisé avant ou après la chimiothérapie renfermant un sel de platine. 	<ul style="list-style-type: none"> Comme réponse à la demande de conseils du GCP, le GOC précise que l'avélumab viendra après la chimiothérapie renfermant un sel de platine, car cette chimiothérapie est utilisée comme traitement de première intention.

- Étant donné que le traitement par l'avélumab se poursuit tant et aussi longtemps qu'un bénéfice clinique est constaté ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable, le GCP aimerait avoir des précisions sur la gamme de durées de traitement et sur l'arrêt du traitement.
- Le traitement par l'avélumab est indiqué jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Chez le patient qui manifeste une réponse complète (RC), le traitement devrait se poursuivre pendant 12 mois au maximum après la confirmation de la RC.
- Dans l'essai clinique, le traitement au-delà de 12 mois chez les patients ayant manifesté une RC était autorisé si l'investigateur jugeait que le médicament procurait un bénéfice clinique après la confirmation de la RC. La confirmation de la progression de la maladie par un examen radiologique était requise, de préférence six semaines (mais pas plus tard) après le diagnostic de progression conformément aux critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours). Si la progression était fondée sur l'apparition d'une nouvelle lésion dans une région non examinée au moment de référence, un examen était prévu six semaines plus tard au cours de l'essai.
- Dans l'essai clinique JAVELIN Merkel 200 Partie A, la reprise du traitement par l'avélumab était autorisée chez les patients ayant manifesté une RC et ayant rechuté après le traitement. Ces patients étaient admissibles à ce deuxième traitement s'ils n'avaient pas subi d'effets toxiques ayant motivé l'arrêt du premier traitement; le deuxième traitement se poursuivait jusqu'à la progression de la maladie.
- Dans l'essai clinique JAVELIN Merkel 200 Partie A, la durée médiane du traitement par l'avélumab est de 17 semaines (intervalle interquartile : 7 à 37) et comprend un nombre de doses médian de 7 (intervalle interquartile : 3 à 18). La durée moyenne du traitement par l'avélumab est de 23 semaines (fourchette de 2 à 76,0).
- Certains patients ont reçu le traitement par l'avélumab une fois que leur maladie a progressé; la durée du traitement après progression de la maladie va de 0,03 à plus de 14,3 mois. Le CEEP souligne que la durée de traitement réelle est inconnue, et que les provinces et les territoires devraient en tenir compte à la mise en œuvre du remboursement de l'avélumab.
- Dans le modèle pharmacoéconomique, la durée du traitement par l'avélumab est déterminée par modélisation statistique des données sur la période en traitement provenant de l'essai JAVELIN Merkel 200 Partie A et en fonction de l'opinion d'experts.