Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Pembrolizumab (Keytruda)

Indication : Comme traitement d'appoint après la résection complète d'un mélanome de stade IIB ou IIC, chez l'adulte ou l'enfant (âgé de 12 ans ou plus).

Promoteur : Merck Canada

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.

Remarque : La présente recommandation, d'abord publiée le 22 novembre 2022, a fait l'objet d'une révision le 31 janvier 2023; dans cette version révisée, une erreur dans les résultats de l'analyse d'impact budgétaire a été rectifiée.

ISSN : 2563-6596

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

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

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

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

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

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

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

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

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux Lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

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

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

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Keytruda?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Keytruda dans le traitement du mélanome de stade IIB ou IIC après la résection complète de la tumeur, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Keytruda ne doit être remboursé que chez les patients atteints de mélanome de stade IIB ou IIC n'ayant pas reçu de traitement outre la chirurgie.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Keytruda ne doit être remboursé que s'il est prescrit dans un centre d'oncologie en consultation externe, sous la supervision d'un spécialiste possédant une expérience de l'administration d'immunothérapie, et si son coût est réduit.

Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

- Les données probantes d'un essai clinique montrent que davantage de patients traités par Keytruda n'ont pas subi de récurrence du mélanome ni de propagation du cancer comparativement aux patients recevant le placebo.
- Les patients souhaitent avoir un traitement qui réduit le risque de récurrence du mélanome et qui ne comporte pas d'effets secondaires non maîtrisables. D'après un essai clinique, Keytruda pourrait répondre à ces besoins.
- À la lumière de l'évaluation menée par l'ACMTS sur les données d'économie de la santé, Keytruda ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Une réduction de prix est donc nécessaire.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Keytruda devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics environ 85 970 178 \$ sur les trois prochaines années.

Autres renseignements

Qu'est-ce que le mélanome de stade IIB ou IIC?

Le mélanome de stade IIB ou IIC est un type de cancer de la peau qui apparaît dans les cellules cutanées produisant la mélanine. La Société canadienne du cancer estime qu'en 2022, au Canada, 9 000 personnes recevront un diagnostic de mélanome et que 1 200 personnes en mourront.

Besoins non comblés en contexte de mélanome de stade IIB ou IIC

La chirurgie du mélanome de stade IIB ou IIC vise la guérison des patients. Cependant, dans certains cas, les patients ont un mauvais pronostic et présentent un risque de récurrence du cancer. Par conséquent, des options de traitements qui préviennent la récurrence du mélanome sont nécessaires pour ces patients.

Combien coûte Keytruda?

Le traitement par Keytruda devrait coûter environ 11 733 \$ par cycle de 28 jours, par patient.

Recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA (CEEP) de l'ACMTS recommande le remboursement du pembrolizumab dans le traitement d'appoint du mélanome de stade IIB ou IIC après la résection complète chez l'adulte ou l'enfant (12 ans ou plus) seulement si les conditions présentées au tableau 1 sont respectées.

Justification

Une étude clinique randomisée de phase III, multicentrique et menée contre placebo (KEYNOTE-716) montre que le traitement d'appoint par le pembrolizumab procure un bénéfice clinique additionnel aux patients atteints d'un mélanome cutané de phase IIB ou IIC ayant subi une résection. Cette étude montre que l'administration du pembrolizumab toutes les 3 semaines pendant un maximum de 1 an (ou 17 cycles) est associée à des améliorations statistiquement significatives et d'importance clinique à la survie sans récurrence (SSR) comparativement au placebo. Cette allégation se fonde sur l'analyse primaire de la SSR au moment de l'analyse intermédiaire 1 (AI1) (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,65; IC à 95 % de 0,46 à 0,92; P = 0,00658), qui concorde avec les résultats de l'analyse finale de la SSR à l'AI2 (RRI = 0,61; IC à 95 % de 0,45 à 0,82; valeur de P nominale = ■■■), au suivi de 18 mois. La survie sans métastases à distance (SSMD) est un critère d'évaluation secondaire important dans l'étude KEYNOTE-716, également à l'avantage du pembrolizumab à 18 mois (RRI = 0,64; IC à 95 % de 0,47 à 0,88; P = 0,00292). Bien que la qualité de vie liée à la santé (QVLS) soit un critère d'évaluation exploratoire, on ne note pas d'effet nuisible du pembrolizumab à cet égard. Le pembrolizumab est associé à un profil de toxicité maîtrisable.

Le CEEP reconnaît le besoin d'un traitement pour les patients atteints d'un mélanome cutané de stade IIB ou IIC, puisque cette population a généralement un mauvais pronostic et présente un risque élevé de récurrence. Les patients souhaitent avoir accès à un traitement efficace qui réduit le risque de récurrence et améliore la qualité de vie, particulièrement en réduisant la gravité des effets secondaires associés au traitement. À la lumière de l'ensemble des données probantes présentées, le CEEP conclut que le pembrolizumab répond à certains des besoins exprimés par les patients sur le plan de la réduction du risque de récurrence de la maladie et du profil de toxicité maîtrisable.

Le rapport coût/efficacité du pembrolizumab est hautement incertain en raison de l'absence de données sur la survie globale dans un format que l'ACMTS peut évaluer et extrapoler, et du manque de validité apparente des courbes de survie globale extrapolées par le promoteur. L'ACMTS ne peut pas dériver d'analyse du scénario de référence en raison de fortes incertitudes; par conséquent, elle effectue une analyse exploratoire dans laquelle le rapport coût/efficacité du pembrolizumab est comparé à celui de l'observation. Si l'on se fie au prix soumis par le promoteur pour le pembrolizumab et aux prix accessibles au public de tous les autres médicaments, le rapport coût/efficacité différentiel (RCED) du pembrolizumab estimé est de 110 594 \$ l'AVAQ gagnée par rapport à l'observation. À ce RCED, une réduction du prix est nécessaire pour que le pembrolizumab atteigne un RCED de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée. Le comité indique qu'une plus forte réduction du prix pourrait être nécessaire en raison de l'incertitude entourant la réanalyse exploratoire.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Amorce du traitement		
1. Les patients ont un mélanome de stade IIB ou IIC (selon les définitions de la classification 2017 de l'American Joint Committee on Cancer, huitième édition)	Dans l'étude KEYNOTE-716, le traitement par le pembrolizumab montre un bénéfice cliniquement important chez les patients présentant ces caractéristiques.	—
2. Le traitement par le pembrolizumab est amorcé dans les 12 semaines suivant l'intervention chirurgicale.	Les bénéfices du traitement par le pembrolizumab n'ont pas été démontrés chez les patients traités plus de 12 semaines après l'intervention chirurgicale. Cela concorde également avec le traitement d'appoint dans la pratique clinique.	—
3. Les patients n'ont pas reçu de traitement antérieur outre la résection complète.	Les patients admis à l'étude KEYNOTE-716 n'avaient pas reçu de traitement à action générale pour le mélanome de stade II. Ainsi, le bénéfice potentiel du pembrolizumab chez ces patients n'a pas été démontré.	—
Cessation		
4. Le remboursement du pembrolizumab cesse dans l'une ou l'autre des éventualités suivantes : 4.1. progression de la maladie à l'examen clinique ou radiologique; 4.2. signes de toxicité importante ou d'évènements indésirables possiblement associés au pembrolizumab.	À la lumière des résultats disponibles de l'étude KEYNOTE-716, le bénéfice du pembrolizumab après la progression de la maladie n'a pas encore été démontré. L'arrêt du traitement en raison d'effets toxiques ou d'évènements indésirables concorde avec la pratique clinique.	—
5. Les patients arrêtent le pembrolizumab après un maximum de 17 cycles de traitement d'appoint.	Cela concorde avec les critères de l'étude KEYNOTE-716, dans laquelle les patients sont traités par le pembrolizumab à raison de 200 mg administrés par voie intraveineuse toutes les 3 semaines pendant un maximum de 17 cycles (ou 1 an).	—
Prescription		
6. Le traitement par le pembrolizumab est prescrit en consultation externe dans un centre d'oncologie et est supervisé ou administré dans un établissement ayant une expertise dans l'administration d'immunothérapie.	Cette condition vise à ce que le traitement soit prescrit seulement aux patients chez qui il est approprié et à ce que les effets indésirables soient pris en charge rapidement de façon optimale.	—
7. Le pembrolizumab n'est pas utilisé en combinaison avec d'autres médicaments anticancéreux.	Il n'y a pas de données probantes appuyant l'efficacité et l'innocuité du pembrolizumab en combinaison avec d'autres anticancéreux dans cette indication.	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Prix		
8. Le prix est réduit.	Le RCED du pembrolizumab est très incertain. L'ACMTS a entrepris une réanalyse exploratoire, laquelle indique qu'une réduction du prix d'au moins 40,7 % est nécessaire pour parvenir à un RCED de 50 000 \$ l'AVAQ.	—
Faisabilité de l'adoption		
9. La faisabilité de l'adoption du pembrolizumab est examinée.	Au prix soumis, l'impact budgétaire du pembrolizumab devrait être supérieur à 40 millions de dollars la troisième année.	—

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; RCED = rapport coût/efficacité différentiel

Points de discussion

- Le CEEP délibère sur l'acceptabilité de la SSR en remplacement de la survie globale (SG). Dans l'ensemble, le CEEP conclut qu'il est incertain que la SSR puisse être utilisée en remplacement de la SG, mais que la SSR est tout de même un résultat d'importance pour les patients atteints d'un mélanome. De plus, l'amélioration de la SSR observée dans l'étude KEYNOTE-716 est cliniquement importante.
- L'effet du pembrolizumab sur la SG demeure incertain, puisque les données de l'étude KEYNOTE-716 sont incomplètes au moment de l'examen.
- Bien qu'on n'observe pas d'effet nuisible important sur la QVLS chez les patients traités par le pembrolizumab dans l'étude KEYNOTE-716, une faible minorité de patients pourraient présenter des effets secondaires à médiation immunitaire ayant des conséquences possiblement permanentes. Bien qu'ils soient rares, les effets toxiques de longue durée liés au système immunitaire peuvent être graves, et les risques associés au traitement doivent être abordés avec les patients. Il convient de noter que le profil de toxicité du pembrolizumab est connu et que les médecins sont habitués à gérer les événements indésirables.
- Une incertitude persiste concernant l'efficacité de l'immunothérapie en aval après le traitement d'appoint par le pembrolizumab.

Contexte

Le mélanome, ou mélanome cutané, est un cancer qui prend naissance dans les mélanocytes de la peau. Les mélanomes cutanés peuvent apparaître n'importe où sur la peau, notamment les yeux, la bouche, les organes génitaux et la région anale; cependant, on les retrouve le plus souvent sur la poitrine, le dos et les jambes. Inversement, les mélanomes non cutanés se forment à partir d'autres types de cellules de la peau, comme les cellules basales. Le premier signe d'un mélanome est habituellement un changement à la couleur, à la taille ou à la forme d'un grain de beauté. Les autres signes et symptômes courants sont notamment la présence d'un grain de beauté asymétrique, dont les bordures sont inégales ou irrégulières, dont la

couleur n'est pas uniforme, dont le diamètre est large (plus de 6 mm) ou dont l'apparence change. La tumeur cancéreuse peut croître dans le tissu avoisinant et le détruire ou former des métastases dans d'autres parties du corps. La Société canadienne du cancer estime qu'en 2022, au Canada, 9 000 personnes recevront un diagnostic de mélanome et que 1 200 personnes en mourront. Elle rapporte également que le mélanome représente environ 3,8 % des nouveaux cas de cancer chez les hommes et 3,3 % chez les femmes. De plus, le mélanome représente 1,9 % de tous les décès liés au cancer chez les hommes et 1,2 % chez les femmes. Les facteurs de risque du mélanome sont les suivants : rayons ultraviolets; grains de beauté nombreux; grains de beauté atypiques; nævus à mélanocytes congénital; syndrome du nævus dysplasique; autres maladies héréditaires (xeroderma pigmentosum, syndrome de Werner, rétinoblastome); peau, yeux et cheveux de couleur pâle; antécédents familiaux ou personnels de cancer de la peau; présence d'une mutation du gène CDKN2A; système immunitaire affaibli.

Habituellement, le diagnostic de mélanome est posé par un omnipraticien, d'après les signes ou les symptômes et un examen de la peau. Le patient est ensuite aiguillé vers un spécialiste, comme un dermatologue ou un chirurgien, au besoin. La présence de cellules cancéreuses, et l'ampleur et les caractéristiques de la maladie, peuvent être déterminées en effectuant une biopsie de la peau ou une biopsie des nœuds lymphatiques, ou par un examen histologique, un examen d'imagerie (tomodensitométrie [TDM], imagerie par résonance magnétique [IRM], radiographie pulmonaire, tomographie par émission de positons [TEP]) ou des analyses sanguines. Le mélanome de stade IIB ou IIC est défini par la présence d'une maladie à risque élevé sans atteinte des nœuds lymphatiques. La tumeur primaire est volumineuse ou ulcérée (plus de 4 mm d'épaisseur avec ou sans ulcération, ou plus de 2 à 4 mm d'épaisseur avec ulcération), mais sans atteinte des nœuds lymphatiques.

Selon les cliniciens experts consultés par l'ACMTS, après la biopsie permettant d'établir le diagnostic, tous les patients devraient subir une excision locale large du siège primaire, qui consiste en une intervention chirurgicale à visée curative. Après l'excision locale large définitive, la surveillance des patients constitue la norme de soins. Conformément aux recommandations du Canadian Melanoma Conference de 2020, la surveillance doit être effectuée par un spécialiste adéquat et comprendre des visites semestrielles et une TEP/TDM avec une IRM du cerveau, parmi les procédures d'imagerie générale disponibles. L'énoncé de recommandations du Canadian Melanoma Conference stipule aussi que la surveillance de la maladie à risque élevé devrait se faire selon un calendrier de cinq ans, qui commence par une période intensive de deux ans, suivie d'une période moins intensive de trois ans, puisque le délai médian avant la récurrence du mélanome de stade IIB ou IIC est de moins de deux ans après le traitement.

Le pembrolizumab est un inhibiteur du point de contrôle immunitaire qui se lie au récepteur 1 de mort cellulaire programmée (PD-1), entraînant la réactivation des lymphocytes T cytotoxiques propres à la tumeur dans le microenvironnement tumoral. Le pembrolizumab est indiqué en traitement d'appoint après la résection complète d'un mélanome de stade IIB ou IIC, chez l'adulte et l'enfant (âgé de 12 ans ou plus). Le promoteur demande à ce que le pembrolizumab soit remboursé conformément à l'indication. L'avis de conformité a été reçu le 5 juillet 2022. En décembre 2021, la Food and Drug Administration a approuvé le pembrolizumab dans le traitement d'appoint du mélanome de stade IIB, IIC ou III après la résection complète de la tumeur chez l'adulte et l'enfant (âgé de 12 ans ou plus). Le pembrolizumab a déjà été examiné par l'ACMTS dans le traitement d'appoint du mélanome cutané de stade IIIA à IIID et a reçu une recommandation de remboursement avec conditions.

Le pembrolizumab est autorisé par Santé Canada comme traitement d'appoint après la résection complète d'un mélanome de stade IIB ou IIC, chez l'adulte et l'enfant (âgé de 12 ans ou plus). Il s'agit d'un anticorps monoclonal (immunoglobuline G4 [IgG4]) dirigé contre le récepteur 1 de mort cellulaire programmé (PD-1). Le médicament s'administre par perfusion intraveineuse sur une durée de 30 minutes. Chez l'adulte, la posologie recommandée en traitement d'appoint du mélanome est soit de 200 mg toutes les 3 semaines ou de 400 mg toutes les 6 semaines, pour une durée maximale de 1 an ou jusqu'à la récurrence de la maladie ou la survenue d'effets toxiques inacceptables. Chez l'enfant, la posologie recommandée est de 2 mg/kg (jusqu'à un maximum de 200 mg) toutes les 3 semaines, jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'effets toxiques inacceptables, ou pour une durée maximale de 12 mois.

Sources d'information utilisées par le Comité

Pour formuler sa recommandation, le Comité s'est penché sur les renseignements ci-dessous :

- un examen d'un essai clinique randomisé mené auprès de patients âgés d'au moins 12 ans atteints d'un mélanome cutané de stade IIB ou IIC;
- les commentaires de patients recueillis par deux groupes de patients, la Fondation sauve ta peau (FSTP) et Mélanome Canada;
- les observations des régimes d'assurance médicaments publics et des organismes de lutte contre le cancer qui prennent part au processus d'examen de l'ACMTS;
- les commentaires de deux cliniciens spécialistes ayant une expertise dans le diagnostic et le traitement du mélanome cutané de stade IIB ou IIC;
- les commentaires d'un groupe de cliniciens, soit le comité consultatif sur les médicaments contre les cancers de la peau de Santé Ontario (Action Cancer Ontario);
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

Points de vue des parties prenantes

Observations de patients

Deux groupes de défense des intérêts des patients, la FSTP et Mélanome Canada, ont soumis des commentaires aux fins de cet examen. Les deux groupes comprennent des patients de partout au Canada atteints de mélanome, sans égard au stade du cancer. La FSTP a recueilli des données au moyen de sondages en ligne, de tables rondes virtuelles et de discussions individuelles avec 25 patients atteints de mélanome (68 % de femmes), dont 18 ont reçu le traitement examiné. Mélanome Canada a reçu les commentaires de 172 patients atteints de mélanome (67 % de femmes) et de 15 aidants par l'entremise d'un sondage en ligne. Vingt patients de Mélanome Canada indiquent avoir suivi le traitement d'appoint par le pembrolizumab pour un mélanome de stade IIB ou IIC après avoir subi une résection complète.

Selon les données recueillies par la FSTP, les répondants ayant un diagnostic de mélanome de stade II ont un accès limité aux options thérapeutiques offertes, ce qui augmente leur anxiété et leur crainte. Les répondants au sondage de Mélanome Canada indiquent que les principales répercussions de leur diagnostic au quotidien sont les cicatrices et le défigurement, la peur ou l'anxiété, et les troubles du sommeil, ainsi que la douleur, la fatigue et la dépression. Ils affirment également avoir des problèmes de mobilité et de lymphœdème causés par la chirurgie, notamment le curage des nœuds lymphatiques. Les patients semblent aussi souhaiter avoir des options thérapeutiques qui préviennent la récurrence de la maladie, puisqu'il n'existe actuellement au Canada aucun traitement après la chirurgie pour la maladie de stade IIB ou IIC.

Dans les deux documents soumis, la plupart des patients ayant reçu le traitement à l'examen indiquent avoir présenté au moins un effet secondaire. Dans le document de la FSTP, les principaux effets secondaires rapportés par les répondants au sondage sont la fatigue, les troubles cognitifs, la nausée, les éruptions cutanées, les problèmes gastro-intestinaux et la perte ou le gain de poids. La plupart des patients considèrent ces effets secondaires comme étant maîtrisables. Dans le document de Mélanome Canada, les principaux effets secondaires rapportés sont la fatigue ou la faiblesse, les éruptions cutanées, les problèmes de glande thyroïde ou d'hypophyse, et les douleurs musculaires ou articulaires. La plupart des répondants indiquent être prêts à accepter le profil d'effets secondaires du pembrolizumab si cela signifie qu'ils pourraient éventuellement éviter la récurrence. En général, les patients se préoccupent de la durée et du coût du déplacement pour se rendre au centre de l'essai clinique afin de recevoir le traitement. Selon les renseignements reçus, les patients expriment le besoin d'avoir accès à un traitement curatif administré près de leur domicile et dans un délai convenable qui leur permettrait de travailler et de poursuivre leurs activités quotidiennes sans effets secondaires importants à long terme et qui leur serait offert si leur maladie progresse ou récurrence.

Observations de cliniciens

Cliniciens experts consultés par l'ACMTS

Les observations suivantes sont fournies par deux cliniciens experts ayant une expertise dans le diagnostic et la prise en charge du mélanome de stade IIB ou IIC consultés par l'ACMTS dans le cadre de cet examen.

Le pronostic des patients présentant un mélanome de stade IIB ou IIC est semblable à celui des patients ayant un mélanome malin (avec atteinte des nœuds lymphatiques) de stade III. Le traitement de référence du mélanome de stade III réséqué comprend un traitement à action générale en appoint après la chirurgie. À l'inverse, chez les patients atteints d'un mélanome de stade IIB ou IIC réséqué, il n'y a pas de traitement à action générale offert en appoint après la chirurgie autre que l'interféron à forte dose, qui est rarement utilisé. À la lumière des similitudes entre les pronostics du mélanome de stade IIB ou IIC et du mélanome de stade III, les patients et les cliniciens pourraient souhaiter avoir accès au même traitement à action générale en appoint.

Le pembrolizumab serait le premier traitement à action générale offert en traitement d'appoint pour le mélanome de stade IIB ou IIC réséqué, bien que des essais cliniques portant sur l'efficacité et l'innocuité du nivolumab et de l'encorafénib combinés au binimétinib soient en cours. On s'attend à ce que le pembrolizumab soit utilisé en monothérapie, et qu'une faible minorité de patients au sein de cette catégorie soit admissible à la radiothérapie en traitement

d'appoint après la chirurgie. L'approbation du pembrolizumab en traitement d'appoint après la chirurgie chez les patients atteints d'un mélanome de stade II changerait le paradigme de traitement actuel. Aux fins de référence, selon l'expérience des cliniciens experts, l'incidence du mélanome de stade II est près du double de celle du stade III, ce qui laisse croire à une augmentation importante du nombre de patients atteints d'un mélanome qui seraient admissibles au traitement par une immunothérapie d'appoint. Cependant, ce nombre pourrait surestimer l'effet de l'introduction du pembrolizumab chez la population atteinte d'un mélanome de stade II, puisqu'une proportion de patients présenterait vraisemblablement une récurrence dans les nœuds lymphatiques (auquel cas ces patients seraient admissibles au traitement à action générale d'appoint).

Actuellement, il n'y a pas, dans la pratique clinique, de biomarqueurs qui guident la prise de décision thérapeutique concernant le mélanome. Le traitement d'appoint par le pembrolizumab après la chirurgie sera probablement envisagé indifféremment chez les patients atteints d'un mélanome de stade IIB ou IIC, conformément aux critères utilisés dans l'étude KEYNOTE-716. Les facteurs propres au patient, comme l'indice fonctionnel, la présence ou l'absence de maladies comorbides pertinentes, l'âge du patient et les désirs du patient vont guider les décisions relatives au traitement par le pembrolizumab chez les patients atteints d'un mélanome de stade IIB ou IIC après la résection. Les patients ayant des maladies comorbides auto-immunes (p. ex. maladie inflammatoire de l'intestin, polyarthrite rhumatoïde) pourraient recevoir le traitement, mais seraient moins susceptibles de poursuivre le traitement par une immunothérapie d'appoint.

Bien qu'une amélioration de la SG soit le principal critère d'évaluation d'intérêt, une amélioration de la SSR revêt tout de même une valeur clinique. Selon les cliniciens experts, la réponse au traitement, qui désigne l'absence de maladie, est un résultat cliniquement important qui concorde avec les résultats utilisés pour d'autres indications de traitement d'appoint. La plupart des cliniciens vont redéfinir le stade de la maladie du patient afin de s'assurer d'éviter une récurrence de la maladie durant le traitement d'appoint. La pratique risque de varier selon les provinces et territoires, et il est peu probable que les patients et les cliniciens respectent majoritairement un calendrier aussi strict que celui utilisé dans l'étude KEYNOTE-716.

En ce qui concerne l'abandon du traitement, il faut surveiller les effets toxiques liés au traitement durant la prise du pembrolizumab, et que ce dernier peut être abandonné en cas d'effets toxiques modérés ou graves. Les recommandations de l'European Society for Medical Oncology et de l'American Society for Clinical Oncology comportent des algorithmes généralement acceptés pour la prise en charge des effets toxiques liés au système immunitaire. La question de savoir si le traitement d'appoint devrait être automatiquement abandonné en cas de récurrence de la maladie est sujette à débat et la décision doit être prise au cas par cas. Les cliniciens experts recommandent qu'un oncologue médical qualifié supervise le traitement d'appoint par le pembrolizumab après la chirurgie, avec l'appui des centres d'oncologie communautaires et des autres prestataires de soins de santé.

Groupe de cliniciens

Le comité consultatif sur les médicaments contre les cancers de la peau de Santé Ontario (Action Cancer Ontario) a fourni des observations, auxquelles ont participé cinq cliniciens. Le groupe de cliniciens note qu'il n'y a actuellement pas de traitement disponible pour cette population à risque élevé, et que les patients qui ne présentent pas d'atteinte aux nœuds lymphatiques sentinelles sont actuellement inadmissibles au traitement d'appoint, ce qui

reflète un besoin non comblé. L'objectif du traitement chez cette population de patients serait la SSR, puisqu'il s'agit à la fois d'un critère d'évaluation important pour les patients et d'un critère de remplacement possible de la SG. Selon les observations, le pembrolizumab serait offert en traitement d'appoint après une prise en charge chirurgicale adéquate. Le traitement doit être fourni en consultation externe; des examens physiques et des TDM doivent être utilisés pour déterminer la réponse au traitement; et le traitement doit être abandonné en cas de récurrence de la maladie ou d'effets toxiques.

Observations des régimes d'assurance médicaments

On a recueilli les commentaires des régimes d'assurance médicaments qui participent aux processus d'examen de remboursement de l'ACMTS. Les facteurs suivants sont considérés comme pouvant avoir une incidence majeure sur la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement de l'ACMTS pour le pembrolizumab :

- comparateurs pertinents;
- amorce du traitement;
- prescription;
- généralisabilité à partir des populations de l'essai aux populations des provinces et territoires;
- prestation de soins.

Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS ont fourni des conseils sur les questions potentielles de mise en œuvre soulevées par les régimes d'assurance médicaments.

Tableau 2 : Réponses aux questions des régimes d'assurance publics

Questions de mise en œuvre	Réponse
Comparateurs pertinents	
L'étude KEYNOTE-716 utilise un placebo à titre de comparateur. Il n'y a pas de traitement de référence financé au Canada dans cette indication.	Commentaires des régimes d'assurance médicaments pour orienter les délibérations du CEEP.
Amorce du traitement	
Dans l'étude KEYNOTE-716, les patients du groupe du placebo présentant une récurrence et les patients du groupe du pembrolizumab présentant une récurrence plus de 6 mois après la fin des 17 cycles de traitement pouvaient recevoir un traitement (ou une reprise du traitement) par le pembrolizumab pour un maximum de 2 ans. Pour d'autres tumeurs solides (p. ex. tumeur pulmonaire, mélanome), les patients sont admissibles aux inhibiteurs de PD-1 ou de PD-L1 en aval à condition que la rechute de la maladie (qu'elle soit locorégionale ou à distance) survienne plus de six mois après la dernière dose d'un traitement d'appoint par un inhibiteur de PD-1 ou de PD-L1. Ce principe peut-il s'appliquer aussi dans le contexte à l'étude?	Les cliniciens experts indiquent que le même principe utilisé pour les autres tumeurs solides peut s'appliquer au contexte thérapeutique des patients atteints d'un mélanome de stade II. Dans l'ensemble, les experts sont d'avis que le mélanome de stade II ne devrait pas être traité différemment du mélanome de stade III. Le CEEP partage l'avis des cliniciens experts et mentionne que les mêmes principes utilisés pour d'autres recommandations devraient s'appliquer.

Questions de mise en œuvre	Réponse
Prescription	
La posologie du pembrolizumab dans l'étude KEYNOTE-716 (étude de phase III sur le mélanome de stade IIB/C) est de 200 mg (2 mg/kg chez les enfants) par voie intraveineuse tous les 21 jours, pour un total de 17 doses. Si le pembrolizumab est financé, conformément à ses autres indications, les autorités de la santé utiliseront une posologie en fonction du poids corporel de 2 mg/kg (jusqu'à un plafond de 200 mg) pour tous les patients. D'autres indications du pembrolizumab utilisent des intervalles d'administration prolongés de 6 semaines (4 mg/kg jusqu'à un plafond de 400 mg). Un intervalle d'administration de 6 semaines pour le pembrolizumab est-il approprié dans le traitement du mélanome de stade IIB ou IIC?	Les cliniciens experts croient qu'un intervalle d'administration de 6 semaines serait approprié pour la plupart des patients. Les cliniciens pourraient vouloir amorcer le traitement avec une administration aux 21 jours, mais pour la majorité des patients, une administration aux 42 jours serait acceptable (et c'est ce que de nombreux patients préféreraient). Cependant, l'étude KEYNOTE-716 utilise une administration aux 21 jours, et l'extrapolation de ces données à une administration aux 42 jours n'est pas automatique. Le CEEP partage l'avis des cliniciens experts sur cette question.
Généralisabilité	
Les patients ayant un indice fonctionnel ECOG d'au moins 2 devraient-ils être admissibles au pembrolizumab dans cette indication?	Les cliniciens experts indiquent que les patients ayant un indice fonctionnel ECOG d'au moins 2 devraient être admissibles au pembrolizumab. Ils affirment qu'il est important de noter qu'au sein de la population recevant un traitement d'appoint, la diminution de l'indice fonctionnel n'est pas liée à la maladie, puisque les patients ont subi une chirurgie qui l'a éliminée. Les cliniciens voudront probablement traiter les patients ayant un indice fonctionnel de 2 par le pembrolizumab en raison de son profil de tolérabilité maîtrisable, et c'est aussi ce que souhaiteraient ces patients. À l'instar des cliniciens experts, le CEEP convient qu'il y aurait très peu de patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 2 dans la population recevant un traitement d'appoint.
Les patients atteints d'un mélanome non cutané devraient-ils être admissibles au traitement par le pembrolizumab pour cette indication? L'indication actuelle du pembrolizumab dans le traitement d'appoint du mélanome de stade III permet le traitement du mélanome muqueux et exclut le mélanome oculaire ou uvéal.	Les cliniciens experts croient qu'il serait raisonnable d'utiliser les mêmes critères de sélection des patients pour le mélanome non cutané de stade II que ceux utilisés pour le mélanome de stade III. Le CEEP partage l'avis des cliniciens experts sur cette question.
Prestation de soins	
Le pembrolizumab est déjà préparé et administré dans des centres partout au Canada. Les professionnels de la santé ont une vaste expérience de ce médicament. Le temps de préparation et d'administration du pembrolizumab est relativement raisonnable et on ne s'attend pas à ce qu'il entraîne une augmentation importante de l'utilisation des ressources du système de santé.	Commentaires des régimes d'assurance médicaments pour orienter les délibérations du CEEP.

CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux de l'ACMTS; ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group; PD-1 = protéine à mort cellulaire programmée; PD-L1 = ligand 1 de la protéine à mort cellulaire programmée

Données probantes cliniques

Études pivots et études de protocole acceptable

Description des études

L'étude pivot sur le pembrolizumab (KEYNOTE-716) est la seule étude incluse dans la revue systématique de l'ACMTS. L'étude KEYNOTE-716 (N = 976) est une étude randomisée menée contre placebo, à groupes parallèles, multicentrique et permettant le changement de traitement ou la reprise du traitement par le pembrolizumab, menée auprès de patients de 12 ans et plus atteints d'un mélanome cutané de stade IIB ou IIC réséqué. L'étude comprend deux parties : le traitement d'appoint en première partie et le changement de traitement ou la reprise du traitement après la première récurrence en deuxième partie. Dans la première partie, le pembrolizumab ou le placebo est administré toutes les 3 semaines pendant 17 cycles. Les résultats de la deuxième partie ne sont pas disponibles au moment de l'examen. Les données sont disponibles jusqu'à l'analyse intermédiaire 3 (AI3). Les dates de fin de la collecte de données (DFCD) pour les analyses intermédiaires sont les suivantes : AI1, 4 décembre 2020; AI2, 21 juin 2021; AI3, 4 janvier 2022.

Le principal objectif de l'étude KEYNOTE-716 est de comparer la SSR entre les groupes de traitement, soit celui recevant le pembrolizumab et celui recevant le placebo. Les patients admis à l'étude doivent avoir subi une résection chirurgicale définitive dans les 12 dernières semaines, présenter une guérison complète de la plaie chirurgicale et ne présenter aucun signe de maladie métastatique à l'examen d'imagerie. L'âge moyen des patients admis est de 59,3 ans (écart type [ÉT] = 12,9) et 2 enfants participent à l'étude (1 dans chaque groupe de traitement). Presque tous les patients admis ne présentent aucune déficience fonctionnelle (indice fonctionnel ECOG de 0 ou indice fonctionnel de Karnofsky de 100), et le reste des patients (7 % dans chaque groupe de traitement) présentent une certaine déficience fonctionnelle (indice fonctionnel ECOG de 1). La plupart des patients ont un mélanome de stade IIB au départ (64 %) et 35 % ont un mélanome de stade IIC. En plus de la SSR, des données sont disponibles sur les critères d'évaluation suivants jusqu'à l'AI3 : SSMD et QVLS mesurées au moyen du QLQ-C30 de l'EORTC et de l'échelle visuelle analogique (EVA) de l'EQ-5D-5L.

Efficacité

Pour les patients atteints d'un mélanome, la SG est le résultat le plus important. Au moment de l'examen, les données probantes disponibles ne comprennent pas d'évaluation de la SG puisque les données sont incomplètes et sont limitées à la SSR, à une analyse intermédiaire de la SSMD et à une analyse exploratoire de la QVLS. L'analyse finale de la SG pour l'étude n'est pas attendue avant environ 180 mois (15 ans) de suivi. Les principaux résultats en matière d'efficacité de l'étude KEYNOTE-716 sont décrits ci-dessous.

L'analyse finale de la SSR est fondée sur la DFCD du 21 juin 2021 (AI2). La récurrence désigne la récurrence du mélanome dans n'importe quel siège (local, en transit ou dans les nœuds lymphatiques régionaux, ou récurrence à distance) ou le décès toutes causes confondues. La durée médiane du suivi de tous les participants (population en intention de traiter) est de 20,5 mois (fourchette de 4,6 mois à 32,7 mois) à la DFCD, et celle-ci est semblable entre les groupes de traitement. Le RRI estimé laisse croire à une réduction du risque de récurrence au suivi de 18 mois d'après un RRI de 0,61 (IC à 95 % de 0,45 à 0,82; valeur de P nominale = ■■■). À ce point temporel, 72 patients (14,8 %) recevant le pembrolizumab et 115 patients (23,5 %) recevant le placebo présentent une récurrence de la maladie. Le RRI pour la SSR à l'AI2 concorde

avec les résultats de l'analyse primaire de la SSR à l'AI1 (RRI = 0,65; IC à 95 % de 0,46 à 0,92; P = 0,00658) et de l'analyse subséquente à l'AI3 (RRI = 0,64; IC à 95 % de 0,50 à 0,84). Dans le groupe du pembrolizumab, 7,8 % des événements sont des récurrences locales/régionales/locorégionales, 6,4 % sont des récurrences à distance et 0,62 % sont des décès. Dans le groupe du placebo, 10,2 % des événements sont des récurrences locales/régionales/locorégionales, 12,3 % sont des récurrences à distance et 1,0 % sont des décès. Les deux analyses de sensibilité de la SSR prennent en compte les nouveaux mélanomes primaires inclus dans l'analyse de la SSR et différentes règles de censure; les deux concordent avec l'analyse primaire.

La première analyse intermédiaire de la SSMD est disponible aux fins de l'examen. La SSMD n'est pas mentionnée comme étant un résultat d'intérêt particulier par les groupes de patients ni par les groupes de cliniciens comparativement à la SSR et à la SG. À l'AI3, la durée médiane du suivi de tous les patients est de 26,9 mois (fourchette de 4,6 mois à 39,2 mois). À l'AI3, 13 % des patients recevant le pembrolizumab et 19 % de ceux recevant le placebo présentent une SSMD. La réduction du risque lié à la SSMD à 18 mois est à l'avantage du pembrolizumab (RRI = 0,64; IC à 95 % de 0,47 à 0,88; P = 0,00292); cependant, cette information est fondée sur un petit nombre d'événements et des données incomplètes.

L'analyse des résultats en matière de QVLS est exploratoire, mais laisse présager un changement minime ou nul à la QVLS dans le groupe du placebo, et une petite réduction numérique à la QVLS dans le groupe du pembrolizumab. Les résultats sont présentés sous forme de variation du début de l'essai à la semaine 48 et à la semaine 72. À la semaine 72, la variation moyenne des MC depuis le début de l'étude à l'état de santé global selon le QLQ-C30 de l'EORTC/l'échelle de QV est de ■ (IC à 95 % de ■ à ■) pour les patients recevant le pembrolizumab et de ■ (IC à 95 % de ■ à ■) pour les patients recevant le placebo. À la semaine 72, la variation moyenne des MC depuis le début de l'étude à l'EVA de l'EQ-5D-5L est de ■ (IC à 95 % de ■ à ■) pour les patients recevant le pembrolizumab et de ■ (IC à 95 % de ■ à ■) pour les patients recevant le placebo.

Innocuité

Les résultats en matière d'innocuité rapportés ci-dessous sont fondés sur la DFCD du 4 janvier 2022. Un total de | décès sont rapportés, dont | sont des patients recevant le placebo. La fréquence des événements indésirables (EI) et des événements indésirables graves (EIG) rapportés par les patients est semblable entre les groupes de traitement; 95,7 % des patients recevant le pembrolizumab et 91,6 % de ceux recevant le placebo rapportent au moins 1 EI. La diarrhée (■ pour le pembrolizumab comparativement au placebo, respectivement), le prurit (■), l'arthralgie (■), les éruptions cutanées (■), les céphalées (■), l'hypothyroïdie (■), l'augmentation du taux de sérum glutamopyruvique transaminase (■) et l'hyperthyroïdie (■) sont rapportés plus fréquemment chez les patients du groupe du pembrolizumab que du groupe du placebo. Des EIG sont rapportés par ■ des patients recevant le pembrolizumab et par ■ des patients recevant le placebo. Les EIG les plus fréquemment signalés sont le carcinome basocellulaire (■ dans les groupes du pembrolizumab et du placebo, respectivement), le carcinome épidermoïde (■), le mélanome malin in situ (■) et le mélanome malin (■). Aucun des enfants participant à l'étude n'a signalé d'EIG. Numériquement, davantage de patients ont abandonné le traitement en raison d'EI dans le groupe du pembrolizumab (■ des patients) que dans le groupe du placebo (■ des patients); cependant, l'abandon du traitement ne semble pas être la conséquence d'EI particuliers. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS affirment que les patients atteints d'un mélanome de stade IIB ou IIC qui subissent une résection complète sont globalement considérés comme des patients en santé. Ils supposent que, par

conséquent, certains patients ne sont pas prêts à tolérer les EI associés au pembrolizumab (qu'ils ont reçu dans le cadre d'un essai clinique, donc sans en connaître les bienfaits potentiels) alors qu'ils se sentent bien.

Des EI notables (c.-à-d. les EI d'intérêt pour cet examen), notamment des réactions à médiation immunitaire (colite et pneumonite), des réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique), des réactions liées à la perfusion et des réactions liées au système endocrinien sont observés chez moins de ■ des patients dans les deux groupes de traitement, à l'exception de l'hyperthyroïdie et de l'hypothyroïdie, comme il a été mentionné précédemment.

Évaluation critique

L'étude KEYNOTE-716 est une étude randomisée bien conçue, menée contre placebo, à groupes parallèles et multicentrique. La première partie de cette étude, qui est mise de l'avant dans l'examen, est menée à double insu. Au moment de l'examen, les données de l'AI3 (la DFCD est le 4 janvier 2022) sont celles de la plus récente analyse disponible. À l'AI3, l'analyse finale de la SSR et l'analyse intermédiaire de la SSMD sont les seules analyses des critères d'évaluation primaires et secondaires disponibles. La survie globale représente le résultat le plus important pour l'examen du pembrolizumab dans le traitement du mélanome de stade IIB ou IIC; cependant, l'analyse finale de la SG pour l'étude n'est pas attendue avant environ 180 mois (15 ans) après l'admission du premier patient. Des données probantes fondées sur des traitements à base d'interféron appuient l'utilisation de la SSR en remplacement de la SG pour un RRI d'au moins 0,77; cependant, une autre étude conclut que davantage de données sont nécessaires pour confirmer la force de l'association entre la SSR et la SG pour les immunothérapies comme le pembrolizumab. D'après les données probantes actuellement disponibles, la SSR pourrait être un résultat de remplacement adéquat à la SG, mais une incertitude notable y est associée en raison des données limitées concernant les traitements qui représentent la norme de soins actuelle, du faible nombre d'événements disponibles pour l'analyse, et de la durée relativement courte du suivi à ce jour. Les résultats associés à la QVLS rapportés par les patients (QLQ-C30 de l'EORTC et EVA de l'EQ-5D-3L) sont exploratoires, font l'objet d'un biais potentiel en raison des données manquantes, et n'ont pas été contrôlés pour tenir compte de la multiplicité. Ainsi, on ne peut tirer que des conclusions limitées au sujet de la QVLS. Les analyses par sous-groupes ne sont pas prédéterminées et n'ont pas la puissance nécessaire pour montrer l'efficacité du traitement, et doivent donc être considérées comme exploratoires.

Bien que le promoteur demande le remboursement du pembrolizumab chez les patients de 12 ans et plus, seuls 2 enfants (âgés de 12 et 17 ans) participent à l'étude; ainsi, on ne sait pas dans quelle mesure il est pertinent de généraliser les résultats à la population pédiatrique. Au moment de l'examen, les données probantes sont limitées à la première partie de l'étude, qui n'inclut que des patients qui n'ont pas été traités pour leur mélanome outre la résection chirurgicale complète. De plus, certains des critères d'exclusion de l'étude – comme la prise antérieure d'un traitement anti-PD-1, anti-PD-L1 ou anti-PD-L2; la présence d'une autre tumeur maligne connue ou la prise d'un traitement antinéoplasique actif ou le fait d'avoir subi une chirurgie au cours des 5 dernières années; et un déficit immunitaire – risquent d'éliminer un sous-ensemble de patients qui seraient vus dans la pratique clinique (qui représenteraient environ de 5 % à 10 % des patients). Les cliniciens experts indiquent que ces critères n'empêcheraient pas les patients de se faire traiter par le pembrolizumab dans la pratique, mais que l'innocuité et l'efficacité du traitement chez ces patients sont incertaines. L'utilisation concomitante de médicaments décrite dans l'étude est considérée comme

appropriée et conforme à la pratique clinique. Les données probantes sont limitées à une étude menée contre placebo; cependant, étant donné que le traitement de référence est la surveillance, le placebo est considéré comme un comparateur raisonnable. Au moment de l'examen, l'analyse finale n'est disponible que pour le critère d'évaluation principal, la SSR. Les cliniciens experts indiquent qu'environ le tiers des patients qui subissent une récurrence de la maladie la présentent dans les 12 mois suivant la résection. Bien qu'il y ait suffisamment d'événements pour effectuer l'analyse finale de la SSR, le faible nombre d'événements disponibles aux fins de l'analyse peut fragiliser les estimations de l'effet et les intervalles de confiance correspondants. La durée du suivi à l'A12 et à l'A13 est probablement trop courte, ce qui entraîne une incertitude concernant la généralisabilité de l'estimation de la récurrence aux chiffres attendus dans la pratique clinique. À l'inverse, les cliniciens experts croient que la durée du suivi est suffisante pour observer les EI d'intérêt.

Comparaisons indirectes

Une recherche de la documentation ciblée sur les comparaisons de traitements indirectes (CTI) portant sur le mélanome a été effectuée dans MEDLINE ALL (1946–) le 20 mai 2022. Aucune restriction n'a été appliquée à la recherche. Aucune CTI n'a été relevée pour cet examen.

Autres données probantes pertinentes

Une CTI soumise par le promoteur a été utilisée pour appuyer le modèle économique. Cette CTI compare des interventions d'intérêt pour ce qui est de la survie sans progression (SSP) et de la SG chez les patients atteints d'un mélanome de stade III ou IV inopérable recevant un traitement de première intention pour la maladie avancée. Dans la population atteinte d'un mélanome de type sauvage/tous statuts de BRAF confondus, la méta-analyse en réseau (MR) montre que le pembrolizumab peut être supérieur sur le plan de la SSP à l'ipilimumab en monothérapie, à la dacarbazine, à l'ipilimumab combiné à la dacarbazine, et au binimétinib. Or, le nivolumab combiné à l'ipilimumab est supérieur au pembrolizumab sur le plan de l'analyse de la SSP. Pour l'analyse de la SG chez la population atteinte d'un mélanome de type sauvage/tous statuts de BRAF confondus, la MR montre que le pembrolizumab peut être supérieur à l'ipilimumab et à la dacarbazine. Dans la population porteuse d'une mutation BRAF, le pembrolizumab peut être supérieur sur le plan de la SSP à l'ipilimumab en monothérapie, à la dacarbazine, à l'ipilimumab combiné à la dacarbazine, et au binimétinib, mais peut être inférieur au nivolumab combiné à l'ipilimumab, à l'encorafénib combiné au binimétinib, au vémurafénib combiné au cobimétinib, à l'atézolizumab combiné au vémurafénib et au cobimétinib, au dabrafénib combiné au tramétinib, et au pembrolizumab combiné au dabrafénib et au tramétinib. Pour l'analyse de la SG dans la population porteuse d'une mutation BRAF, le pembrolizumab peut être supérieur à la monothérapie par l'ipilimumab, la dacarbazine ou le vémurafénib.

Les limites de cette MR sont la variation dans les caractéristiques des patients (présence de la mutation BRAF, PD-L1, métastases M1c, caractéristiques de départ comme le taux de lactate-déshydrogénase [LDH] supérieur à la normale et l'indice fonctionnel ECOG) et les caractéristiques de l'étude (p. ex. mode ouvert et phase II par rapport à phase III), ce qui indique que l'hypothèse sous-jacente de transitivité a probablement été transgressée. L'hétérogénéité potentielle n'a pas été davantage examinée, par exemple dans les analyses par sous-groupes ou les méta-régressions. La cohérence entre les données probantes directes et indirectes n'a pas pu être vérifiée en raison de l'absence de boucles fermées. Toutes les données probantes utilisées sont indirectes, ce qui réduit la certitude de tous les effets. De

plus, des données limitées sont disponibles pour les MR menées sur la SG et la SSP; par conséquent, des modèles à effets fixes sont utilisés pour ces critères d'évaluation, ce qui risque de donner des estimations plus précises que dans la réalité. Ces limites empêchent de tirer des conclusions au sujet de l'efficacité comparative du pembrolizumab dans le contexte du mélanome avancé.

Données probantes économiques

Tableau 3 : Cout et rapport cout/efficacité

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout/utilité Modèle de Markov
Population cible	Adultes et enfants (12 ans et plus) ayant subi la résection complète d'un mélanome de stade IIB ou IIC.
Traitement	Pembrolizumab
Schéma posologique	Adulte : 200 mg toutes les 3 semaines ou 400 mg toutes les 6 semaines jusqu'à l'apparition d'effets toxiques inacceptables, la progression de la maladie ou pendant un maximum de 12 mois. Enfant : 2 mg/kg (jusqu'à un maximum de 200 mg) toutes les 3 semaines jusqu'à la survenue d'effets toxiques inacceptables, la progression de la maladie, ou pour un maximum de 12 mois
Prix indiqué	Pembrolizumab à 100 mg en solution : 4 400,00 \$ le flacon de 100 mg/4 ml
Cout du traitement	11 733 \$ par cycle de 28 jours
Comparateur	Observation
Perspective	Payeur de soins de santé canadien financé par les fonds publics
Critère d'évaluation	AVAQ, AV
Horizon temporel	Vie entière (50 ans)
Principale source de données	Étude KEYNOTE-716
Principales limites	- Ni la SSR médiane ni la SG médiane n'ont été atteintes à la date de fin de la collecte de données de l'étude (21 juin 2021), malgré un nombre suffisant d'évènements pour effectuer l'analyse finale de la SSR à l'A12. De plus, les données sur la SG issues de l'étude n'orientent pas le modèle économique; plutôt, le promoteur a soumis un modèle utilisant les estimations de la SSR à titre de résultat intermédiaire pour prévoir exclusivement les estimations de la SG sur un horizon temporel de la vie entière. Il y a un manque de validité apparente dans les courbes de SG du modèle lorsqu'on les compare à la documentation publiée; plus particulièrement, le modèle prévoit que 99,6 % du bénéfice de SG différentiel du pembrolizumab serait accru après la période de l'étude. Par conséquent, une incertitude majeure persiste à l'égard de toute ampleur du bénéfice de SG modélisé. - Le promoteur suppose que le bénéfice (c.-à-d. la SSR et la SG) serait maintenu indéfiniment après un an de traitement par le pembrolizumab. Selon les cliniciens experts consultés par l'ACMTS dans le cadre de cet examen et l'analyse du promoteur des courbes de Kaplan-Meier de la SSR, l'effet à long terme (c.-à-d. après l'an 1) du pembrolizumab en traitement d'appoint du mélanome de stade IIB et IIC sur la SSR et la SG est incertain. - Les parts de marché soumises des traitements subséquents en cas de récurrence locorégionale et de

Aspect	Description
	métastases à distance ne reflètent pas la pratique clinique canadienne, et donc sous-estiment le cout du traitement subséquent dans le groupe recevant le pembrolizumab. - Le modèle soumis suppose que le pembrolizumab aurait la même efficacité lorsqu'utilisé en intentions de traitement subséquentes chez les patients ayant reçu le pembrolizumab en traitement antérieur et chez les patients n'ayant jamais reçu le pembrolizumab. Cependant, l'efficacité du pembrolizumab lorsqu'il est utilisé dans plusieurs intentions de traitement est incertaine, puisque les données probantes laissent croire à une efficacité réduite lorsque les patients sont traités à nouveau par le même médicament comparativement aux patients qui reçoivent le pembrolizumab pour la première fois. - Le promoteur applique une IRD pour dériver les couts du pembrolizumab et des traitements subséquents. Ce n'est pas approprié puisque de nombreux facteurs peuvent influencer sur l'IRD à l'avantage du pembrolizumab.
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	- En raison d'incertitudes relatives aux données sur la SG, l'ACMTS ne peut pas établir d'estimation de référence du rapport cout/efficacité du pembrolizumab dans le traitement d'appoint du mélanome cutané de stade IIB ou IIC. - L'ACMTS effectue une analyse exploratoire qui tient compte de certaines des limites cernées, notamment en intégrant une diminution de l'effet du traitement, en révisant les parts de marché des traitements subséquents, et en supposant une IRD de 100 %. L'ACMTS n'est pas en mesure d'aborder l'incertitude importante associée au bénéfice de SG prévu ni les préoccupations concernant la réduction potentielle de l'efficacité du pembrolizumab chez les patients qui sont traités à nouveau par ce médicament lors de la récurrence de la maladie. - Dans la réanalyse exploratoire de l'ACMTS, pour la population proposée dans l'indication approuvée par Santé Canada, le pembrolizumab est associé à un RCED de 110 594 \$ comparativement à l'observation (couts différentiels = 106 327 \$; gain d'AVAQ = 0,96). Afin que le pembrolizumab soit rentable comparativement à l'observation à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ, une réduction du prix d'au moins 40,7 % est nécessaire. Les résultats de la réanalyse ne doivent être considérés que comme exploratoires compte tenu de la forte incertitude associée à l'efficacité clinique comparative; par conséquent, une réduction plus importante du prix du médicament pourrait être nécessaire.

AV = année de vie; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; IRD = intensité relative de la dose; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; SG = survie globale; SSR = survie sans récurrence

Impact budgétaire

L'ACMTS relève d'importantes limites : le taux d'aiguillage aux oncologues pourrait être sous-estimé, les parts de marché des traitements subséquents pour les patients qui présentent une récurrence locorégionale ou à distance ne reflètent pas la pratique clinique canadienne, l'hypothèse concernant l'admission des patients aux essais cliniques à titre de comparateur est inadéquate, et l'intensité relative de la dose (IRD) et l'impact budgétaire associés aux patients recevant leur diagnostic dans les années 1 à 3 ne sont pas pleinement représentés.

Les révisions au scénario de référence de l'ACMTS incluent les éléments suivants : révision de la proportion de patients présumés participants à un essai clinique à 0 %, augmentation du taux d'aiguillage aux oncologues, modification des parts de marché des traitements subséquents et établissement de l'IRD à 100 %. L'ACMTS se penche également l'incertitude relative à la réduction du prix, l'utilisation d'une posologie en fonction du poids corporel pour le pembrolizumab et la distribution des cas incidents sur toute l'année.

D'après le scénario de référence de l'ACMTS, l'impact budgétaire attendu du remboursement du pembrolizumab dans le traitement de l'adulte ou de l'enfant (12 ans ou plus) atteint d'un

mélanome de stade IIB ou IIC après la résection complète est de 8 708 492 \$ la première année, de 36 209 278 \$ la deuxième année et de 41 052 409 \$ la troisième année, pour un impact budgétaire triennal de 85 970 178 \$.

Les résultats des analyses de cas de l'ACMTS montrent que l'impact budgétaire estimé est sensible à la variation de la posologie en fonction du poids corporel et au moment où le diagnostic est posé dans le modèle.

Comité d'experts en examen du PPEA

Membres du Comité

Les D^{rs} Maureen Trudeau (présidente), Jennifer Bell, Matthew Cheung, Winson Cheung, Michael Crump, Leela John, Christian Kollmannsberger, Christopher Longo, Catherine Moltzan, Anca Prica, Adam Raymakers, Patricia Tang, Marianne Taylor et W. Dominika Wranik, MM. Daryl Bell et Cameron Lane, et M^{me} Amy Peasgood.

Date de la réunion : Le 14 septembre 2022

Absences : Un membre est absent.

Conflits d'intérêts : Aucun.