

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Alpélisib (Piqray)

Indication : En combinaison avec le fulvestrant dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique, en présence de récepteurs hormonaux (RH+), mais sans surexpression du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2-), avec une mutation du gène *PIK3CA*, et ayant progressé après une endocrinothérapie couplée à un inhibiteur de kinase dépendante des cyclines 4 et 6 (CDK4/6), chez la femme ménopausée ou l'homme.

Promoteur : Novartis Pharma

Recommandation finale : Ne pas rembourser

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 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 du 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'un tribunal 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 est autorisée à des fins non commerciales seulement 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 Piqray?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments de ne pas rembourser Piqray en combinaison avec le fulvestrant dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique en présence de récepteurs hormonaux (RH+), mais sans surexpression du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2-), avec une mutation du gène *PIK3CA*, et ayant progressé après une endocrinothérapie couplée à un inhibiteur de kinase dépendante des cyclines 4 et 6 (CDK4/6), chez la femme ménopausée ou l'homme.

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

- Il manque de données probantes cliniques fiables pour établir le bénéfice de combiner Piqray au traitement par le fulvestrant dans la population de patients visée.
- On ignore si Piqray répond aux besoins exprimés par les patients, soit de retarder la progression de la maladie, de prolonger la survie globale et de préserver ou d'améliorer la qualité de vie. Il a aussi été fait mention du besoin d'un traitement qui entraîne le moins possible d'effets secondaires; or, bon nombre de patients inscrits aux études ont dû abandonner le traitement par Piqray en raison de ses effets secondaires.

Autres renseignements

Qu'est-ce que le cancer du sein?

Un cancer du sein HER2- avec une mutation du gène *PIK3CA* commence dans le sein, contient des cellules ne produisant pas un taux élevé de la protéine HER2 et présente des mutations dans le gène *PIK3CA*. En 2020, il y a eu environ 27 200 nouveaux cas de cancer du sein et 5 100 décès des suites de cette maladie au Canada.

Besoins non comblés en contexte de cancer du sein

Chez les patients atteints d'un cancer du sein avancé ou métastatique HER2-, les traitements offerts actuellement après une progression de la maladie ne sont pas efficaces, et la chimiothérapie entraîne de nombreux effets secondaires.

Combien coûte Piqray?

Le traitement par Piqray en combinaison avec le fulvestrant devrait coûter environ 7 082 \$ par patient pour le premier cycle de 28 jours, puis 5 916 \$ par cycle par la suite.

Recommandation

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS recommande de ne pas rembourser l'alpélisib en combinaison avec le fulvestrant dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique, en présence de récepteurs hormonaux (RH+), mais sans surexpression du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2-), avec une mutation du gène *PIK3CA*, et ayant progressé après une endocrinothérapie couplée à un inhibiteur de kinase dépendante des cyclines 4 et 6 (CDK4/6), chez la femme ménopausée ou l'homme.

Justification

Il manque de données probantes pour établir que l'alpélisib comble un besoin thérapeutique chez la population visée par la demande de remboursement du promoteur. Les patients souhaitent des traitements qui retardent la progression de la maladie, prolongent la vie sans en sacrifier la qualité et présentent moins d'effets indésirables que ceux offerts actuellement. Un essai clinique randomisé (ECR), l'essai SOLAR-1, ne démontre pas que le traitement par l'alpélisib en combinaison avec le fulvestrant procure un bénéfice clinique additionnel par rapport au placebo en combinaison avec le fulvestrant chez une petite sous-population (N = 20) de femmes ménopausées et d'hommes atteints d'un cancer du sein avancé ou métastatique RH+/HER2-, avec une mutation du gène *PIK3CA*, et ayant progressé après une endocrinothérapie couplée à un inhibiteur de CDK4/6. Cet essai n'est pas conçu pour tester des hypothèses dans ce sous-groupe, et les résultats des comparaisons statistiques réalisées à posteriori entre les traitements pour ce qui est de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG) dans ce sous-groupe ne sont pas statistiquement significatifs. Les résultats provenant d'une cohorte tirée de l'essai BYLieve, qui comprend des patients correspondant à la population de patients visée, ne montrent aucun bénéfice clinique additionnel du traitement par l'alpélisib en combinaison avec le fulvestrant par rapport à d'autres comparateurs pertinents, étant donné le plan non comparatif de l'essai. Une autre analyse comparant la cohorte de l'essai BYLieve à des patients de la base de données Flatiron est limitée par plusieurs sources de biais qui empêchent le CEEP de conclure que le traitement par l'alpélisib en combinaison avec le fulvestrant procure un bénéfice clinique additionnel par rapport au traitement de référence chez la population visée par la demande de remboursement. Par ailleurs, dans l'essai SOLAR-1, le traitement a été arrêté prématurément en raison d'un nombre accru d'événements indésirables (EI) dans le groupe de l'alpélisib par rapport au groupe du placebo. Le CEEP en arrive à la conclusion que le degré d'incertitude est élevé concernant l'ampleur du bénéfice du traitement par l'alpélisib en combinaison avec le fulvestrant chez les patients atteints d'un cancer du sein RH+/HER2-, avec une mutation du gène *PIK3CA*, et dont la maladie a progressé après une endocrinothérapie couplée à un inhibiteur de CDK4/6.

Points de discussion

- Dans ses délibérations, le CEEP se concentre sur les données qui concernent l'alpélisib en combinaison avec le fulvestrant chez la population visée par la demande de remboursement du promoteur : femmes ménopausées ou hommes atteints d'un cancer du sein avancé ou métastatique RH+/HER2-, avec une mutation du gène *PIK3CA*, et dont

la maladie a progressé après une endocrinothérapie couplée à un inhibiteur de CDK4/6. Cette population diffère de celle plus vaste de l'indication approuvée par Santé Canada concernant l'alpélisib en ce sens que les patients doivent avoir reçu antérieurement un inhibiteur de CDK4/6 couplé à une endocrinothérapie.

- Les résultats pour l'ensemble de la cohorte de patients dont la tumeur est porteuse d'une mutation du gène *PIK3CA*, composée majoritairement de patients n'ayant reçu aucun traitement antérieur par un inhibiteur de CDK4/6, ne peuvent être généralisés à ceux qui ont déjà reçu ce traitement. Ce constat concorde avec les commentaires des cliniciens experts consultés par l'ACMTS dans le cadre de cet examen, le plan de l'essai SOLAR-1 et aux examens règlementaires d'autres autorités.
- Les données probantes soumises pour appuyer les évaluations cliniques et économiques de l'alpélisib (avec le fulvestrant) proviennent surtout de l'étude d'observation comparant la cohorte de l'essai BYLieve, qui contient la population visée par la demande de remboursement, à une cohorte en vie réelle tirée de la base de données Flatiron. Bien que l'essai utilise des méthodes acceptées pour appairer les patients des deux cohortes, le Comité constate des différences entre ces cohortes concernant certaines caractéristiques et note que certaines variables pronostiques pertinentes sur le plan clinique ne sont pas utilisées dans l'appariement. Par conséquent, un biais peut être introduit dans l'estimation de l'efficacité à cause d'un biais de sélection, d'une erreur de mesure, de facteurs de confusion non mesurés et de facteurs de confusion résiduels, et la validité des résultats de cet essai est très incertaine.
- Le CEEP se penche sur les observations des patients, qui font valoir que le cancer du sein métastatique peut entraîner des répercussions importantes sur la qualité de vie, l'emploi, les activités de la vie quotidienne et les relations des patients. Certains patients mentionnent devoir suivre de multiples traitements et connaître toute une gamme de dénouements et d'effets secondaires. Le CEEP reconnaît le besoin d'une autre option thérapeutique efficace pour les patients atteints d'un cancer du sein métastatique qui connaissent une progression de la maladie. Étant donné les limites des données probantes disponibles sur l'efficacité comparative, y compris l'absence de données sur la qualité de vie liée à la santé, les données probantes ne démontrent pas clairement que l'alpélisib comble les besoins importants aux yeux des patients.
- Les patients veulent de nouveaux traitements dont les effets indésirables sont moins nombreux et plus faciles à prendre en charge que ceux des traitements offerts actuellement. Environ la moitié des patients qui ont déjà été traités par l'alpélisib mentionnent que les effets indésirables du médicament sont les mêmes ou pires que ceux des autres traitements qu'ils ont déjà reçus. L'hyperglycémie, les effets gastro-intestinaux, la fatigue, l'éruption cutanée et la stomatite sont les EI du traitement par l'alpélisib survenus le plus souvent dans les essais SOLAR-1 et BYLieve. Fait à noter, le traitement a été arrêté prématurément en raison d'un nombre accru d'EI dans le groupe de l'alpélisib (27,2 %) par rapport au groupe du placebo (5,8 %) dans la population évaluée sur le plan de l'innocuité de l'essai SOLAR-1. Par conséquent, on ignore si l'alpélisib comblerait le besoin d'un traitement plus facile à tolérer.
- Le promoteur indique qu'un nouvel essai de phase III sera mené sur l'alpélisib en combinaison avec le fulvestrant chez des patients ayant déjà reçu un traitement par un inhibiteur de CDK4/6. Il s'agira d'un ECR à double insu, contrôlé par placebo et mené auprès de femmes ménopausées et d'hommes atteints d'un cancer du sein RH+/HER2-, avec une mutation du gène *PIK3CA* et dont la maladie a progressé pendant ou après

un traitement par un inhibiteur de l'aromatase (IA) et un inhibiteur de CDK4/6. Comme l'indique le promoteur, la population prévue de l'essai correspond à celle visée par la demande de remboursement. La première consultation des patients devrait avoir lieu en octobre 2021, et une première interprétation des résultats de cet essai devrait sortir au troisième trimestre de 2024.

- À l'heure actuelle, aucun régime public au Canada ne finance le dépistage des mutations du gène *PIK3CA*.
- Bien que des résultats à jour concernant la SG dans l'essai BYLieve soient disponibles, ils ne fournissent aucune donnée probante sur l'efficacité de l'alpélisib en combinaison avec le fulvestrant par rapport à des comparateurs pertinents, car cet essai ne comporte aucun groupe comparateur.

Contexte

L'alpélisib est approuvé par Santé Canada, en combinaison avec le fulvestrant, dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique RH+/HER2-, avec une mutation du gène *PIK3CA*, et ayant progressé après une endocrinothérapie, chez la femme ménopausée ou l'homme. Il s'agit d'un inhibiteur de la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) dont l'activité inhibitrice s'exerce surtout sur la sous-unité catalytique alpha de la PI3K. Il est offert en comprimés à prise orale de 50 mg, de 150 mg et de 200 mg, et la posologie approuvée par Santé Canada est de 300 mg une fois par jour, tous les jours. La demande de remboursement du promoteur vise l'alpélisib en combinaison avec le fulvestrant dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique RH+/HER2-, avec une mutation du gène *PIK3CA*, et ayant progressé après une endocrinothérapie couplée à un inhibiteur de CDK4/6, chez la femme ménopausée ou l'homme. La demande de remboursement diffère de l'indication de Santé Canada en ce sens qu'elle précise que les patients doivent avoir reçu antérieurement un inhibiteur de CDK4/6 couplé à une endocrinothérapie.

Sources d'information utilisées par le Comité

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

- une revue portant sur un ECR mené auprès de patients atteints d'un cancer du sein RH+/HER2-, avec une mutation du gène *PIK3CA*, et dont la maladie a progressé pendant ou après un traitement par un IA;
- une revue portant sur une étude de cohorte non comparative et une étude d'observation menées chez des patients atteints d'un cancer du sein avancé ou métastatique RH+/HER2-, avec une mutation du gène *PIK3CA*, et dont la maladie a progressé pendant ou après une endocrinothérapie couplée à un inhibiteur de CDK4/6;
- les observations des patients recueillies par trois groupes de défense des intérêts des patients : le Réseau canadien du cancer du sein (RCCS), Rethink Breast Cancer et CanCertitude;
- 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 spécialistes cliniques possédant une expertise dans le diagnostic et le traitement du cancer du sein;
- les observations d'un groupe de cliniciens : le groupe Breast Medical Oncology du Centre de cancérologie de l'Hôpital d'Ottawa;
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

Points de vue des parties prenantes

Observations des patients

L'information présentée provient des sources suivantes :

- les réponses fournies par des patients et des aidants à deux sondages en ligne (le premier auquel 90 patients ont répondu et le deuxième auquel 71 patients et 16 aidants ont répondu) et à une entrevue téléphonique menée auprès d'un patient qui ont été réalisés par le RCCS;
- les réponses fournies par des patients à un sondage en ligne (auquel 24 patients ont répondu) et à des entrevues téléphoniques menées auprès de 6 des répondants au sondage en ligne réalisés par Rethink Breast Cancer (dont les réponses provenant de 18 patients qui répondent aux critères de la demande de remboursement);
- les rapports publiés relatifs au cancer du sein et aux anticancéreux à prise orale, résumés par CanCertitude.

Les répercussions physiques du cancer du sein métastatique varient d'une personne à l'autre, la plupart des patients mentionnant que les répercussions sur leur qualité de vie sont légères ou de modérées à importantes ou débilitantes à cause des symptômes de fatigue, d'insomnie et de douleur. Beaucoup de répercussions négatives sur la vie quotidienne des patients et de leur famille ont été soulevées, dont des restrictions dans la capacité des patients à conserver leur emploi, à prendre soin des enfants et des personnes à charge, à socialiser, à faire de l'exercice, à se consacrer à des loisirs et à des centres d'intérêt et à passer du temps avec leurs proches. Les groupes de défense des intérêts des patients ont cerné les mesures suivantes de l'efficacité comme étant les plus importantes : SSP, SG, qualité de vie et effets indésirables. Les résultats des sondages indiquent que les patients se disent prêts à tolérer les effets secondaires des médicaments qui peuvent améliorer les résultats sur la santé à long terme.

Observations de cliniciens

Cliniciens experts consultés par l'ACMTS

Les traitements actuels contre le cancer du sein avancé ou métastatique au-delà du contexte de première intention présentent un taux de réponse faible et améliorent rarement la SG. Les options chimiothérapeutiques sont moins bien tolérées que l'endocrinothérapie et bon nombre d'entre elles s'administrent par voie intraveineuse, nécessitant des visites plus fréquentes à l'hôpital et un recours aux établissements de soins de santé. L'alpélisib serait le premier traitement offert expressément aux patients atteints d'un cancer présentant une mutation du gène *PIK3CA*.

Dans le cas des tumeurs porteuses d'une mutation du gène *PIK3CA*, l'alpélisib serait ajouté à un traitement de référence déjà établi en contexte de deuxième intention contre le cancer du

sein avancé ou métastatique RH+/HER2- (c.-à-d. fulvestrant). L'alpélisib ne serait pas utilisé comme traitement de première intention étant donné que des données probantes robustes appuient l'utilisation des inhibiteurs de CDK4/6 couplés à l'endocrinothérapie dans ce contexte. Le traitement par l'alpélisib en combinaison avec le fulvestrant conviendrait le mieux aux patients atteints d'un cancer du sein avancé ou métastatique RH+/HER2- exprimant des mutations activatrices dans le gène *PIK3CA* (détectées à l'aide d'une biopsie de liquide ou d'un dépistage tissulaire effectué sur du tissu tumoral archivé ou fraîchement prélevé), qui ont un bon indice fonctionnel, qui présentent une survie attendue supérieure à trois mois et qui ne sont pas atteints d'un diabète de type 1 ou d'un diabète de type 2 non maîtrisé. L'alpélisib en combinaison avec le fulvestrant ne serait pas recommandé aux patients présentant une intolérance à d'autres traitements ou chez qui ils sont contre-indiqués. Chez les patients présentant des métastases viscérales menaçant le pronostic vital, la chimiothérapie serait recommandée avant d'envisager un traitement par l'alpélisib et le fulvestrant. Les patients ne seraient pas aptes à recevoir un traitement par l'alpélisib en combinaison avec le fulvestrant si leur indice fonctionnel est mauvais, s'ils sont atteints d'un diabète de type 1 ou d'un diabète de type 2 non maîtrisé, s'ils ne peuvent comprendre ni gérer les effets toxiques possibles ainsi que les exigences posologiques et de surveillance ou s'ils n'adhèrent pas au suivi.

La réponse au traitement est suivie au moyen d'une combinaison de méthodes : examen clinique, analyses de laboratoire (marqueurs des fonctions organiques avec ou sans marqueurs tumoraux) et évaluation radiographique. Le traitement se poursuit tant que la maladie est stable ou montre une réponse sur les radiographies selon les critères RECIST. Le traitement par l'alpélisib en combinaison avec le fulvestrant devrait être arrêté en présence d'une progression de la maladie, d'une intolérance ou d'effets toxiques dangereux (surtout l'hyperglycémie non maîtrisée) ou d'un événement ou d'une nouvelle affection comorbide qui a une incidence négative sur l'indice fonctionnel ou la survie (p. ex., AVC).

Le traitement par l'alpélisib et le fulvestrant serait prescrit par des oncologues ou des médecins associés à l'équipe de soins possédant une expertise dans les traitements anticancéreux et la prise en charge des effets toxiques. Les patients seraient traités en soins ambulatoires sous surveillance oncologique et les injections de fulvestrant seraient administrées en consultation externe.

Groupe de cliniciens

Six cliniciens ont soumis un document conjoint au nom du groupe Breast Medical Oncology du Centre de cancérologie de l'Hôpital d'Ottawa. Les observations de ce groupe sont conformes en grande partie aux commentaires des cliniciens experts consultés par l'ACMTS. En raison du faible pourcentage de patients de l'essai pivot ayant déjà reçu le traitement de référence courant de première intention par des inhibiteurs de CDK4/6, les avis au sein du groupe sont partagés quant à la pertinence d'offrir l'alpélisib à cette population de patients.

Observations des régimes d'assurance médicaments

Les régimes d'assurance médicaments soulèvent plusieurs questions relatives aux populations de patients qui seraient aptes à recevoir le traitement par l'alpélisib en combinaison avec le fulvestrant, à l'arrêt de l'alpélisib ou du fulvestrant et au dépistage des mutations du gène *PIK3CA*. Les patients sont exclus de l'essai pivot sur l'alpélisib dans les cas suivants : indice fonctionnel selon l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 2 ou plus, prise d'un agoniste de l'hormone de libération de l'hormone lutéinisante (LHRH) pour induire l'inhibition de l'activité ovarienne, cancer du sein inflammatoire, atteinte viscérale

symptomatique, chimiothérapie antérieure pour traiter des métastases, traitement antérieur par le fulvestrant, métastases au système nerveux central non maîtrisées et diabète de type 1 ou diabète de type 2 non maîtrisé. Selon les cliniciens experts consultés par l'ACMTS, les patientes recevant un agoniste de la LHRH pour induire l'inhibition de l'activité ovarienne seraient admissibles au traitement, tandis que dans les autres cas (sauf le diabète) les patients seraient admissibles au cas par cas ou s'ils répondent à certains autres critères.

Les régimes d'assurance médicaments veulent également savoir si la prise d'alpérisib pourrait se poursuivre en monothérapie s'il survenait une interruption ou un arrêt définitif du traitement par le fulvestrant. Les cliniciens experts indiquent que le traitement par l'alpérisib pourrait se poursuivre pendant une interruption du traitement par le fulvestrant, mais pas après un arrêt définitif du traitement. À l'inverse, les régimes d'assurance médicaments veulent également savoir si les patients qui arrêtent le traitement par l'alpérisib en raison d'une intolérance pourraient poursuivre celui par le fulvestrant en monothérapie. Les cliniciens experts considèrent qu'il est approprié de le faire en pareil cas. En réponse à une question complémentaire, ils considèrent également qu'il est approprié d'arrêter définitivement la prise d'alpérisib après une interruption de plus de quatre semaines attribuable à des effets toxiques non résolus. Les régimes d'assurance médicaments soulèvent également la question de savoir s'il est approprié d'offrir l'alpérisib aux patients suivant une chimiothérapie même s'il n'y a aucun signe de progression de la maladie ou d'intolérance à l'alpérisib en combinaison avec le fulvestrant. Les cliniciens experts jugent qu'il n'est pas approprié de le faire, car on ne modifierait pas le traitement des patients chez qui la chimiothérapie donne de bons résultats.

En ce qui concerne le dépistage des mutations du gène *PIK3CA*, les régimes d'assurance médicaments se demandent quels types de patients devraient subir un tel dépistage et à quel moment au cours du traitement il devrait avoir lieu. Selon les cliniciens experts consultés par l'ACMTS, les patients à qui le traitement par l'alpérisib en combinaison avec le fulvestrant conviendrait le mieux devraient subir un dépistage. Il s'agit des patients atteints d'un cancer du sein avancé ou métastatique RH+/HER2-, ayant un bon indice fonctionnel, dont la survie attendue est supérieure à trois mois et qui ne sont pas atteints d'un diabète de type 1 ou d'un diabète de type 2 non maîtrisé. Le dépistage devrait avoir lieu au moment du diagnostic du cancer du sein métastatique de novo, d'une récurrence après un traitement contre un cancer du sein à un stade précoce ou d'une progression de la maladie au cours d'un traitement de première intention contre un cancer du sein avancé ou métastatique.

Données probantes cliniques

Études pivots et études de protocole acceptable

Description des études

La revue systématique de l'ACMTS recense un essai pertinent, soit l'essai SOLAR-1. L'essai SOLAR-1 (N = 572) est un ECR contrôlé par placebo, à groupes parallèles et mené à double insu qui répartit les patients au hasard selon un rapport de 1:1 dans deux groupes, l'un recevant 300 mg d'alpérisib par voie orale une fois par jour en combinaison avec 500 mg de fulvestrant par voie intramusculaire les jours 1, 15 et 29, puis tous les 28 jours par la suite et l'autre recevant un placebo en combinaison avec le fulvestrant administré à la même posologie que dans le groupe de l'alpérisib. Les femmes ménopausées et les hommes atteints d'un cancer du sein avancé ou métastatique RH+/HER2- ayant déjà reçu une endocrinothérapie sont répartis au hasard dans chacune des deux cohortes selon le

statut mutationnel du gène *PIK3CA* : soit *PIK3CA* muté et *PIK3CA* non muté. Les critères d'évaluation principal et secondaire sont la SSP et la SG dans la cohorte du gène *PIK3CA* muté (N = 341). L'endocrinothérapie couplée à un inhibiteur de CDK4/6 ne fait pas partie du traitement de référence au moment où l'essai est réalisé (le recrutement a eu lieu de 2015 à 2017), et seulement 20 patients de la cohorte du gène *PIK3CA* muté ont déjà été traités par un inhibiteur de CDK4/6. Par conséquent, seulement 20 patients répondent aux critères de la demande de remboursement du promoteur.

Dans la cohorte du gène *PIK3CA* muté, on constate que 20 patients ont déjà été traités par un inhibiteur de CDK4/6 selon la strate de randomisation. Les femmes ne sont admissibles à l'essai que si elles sont ménopausées et ne prennent pas un agoniste de la LHRH pour induire l'inhibition de l'activité ovarienne. Dans le sous-groupe du traitement antérieur par un inhibiteur de CDK4/6, tous les patients ont un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1, la plupart des patients sont de race blanche et la plupart présentent une résistance endocrinienne secondaire. Dans l'ensemble de la cohorte, la plupart des patients sont de race blanche, ont un indice fonctionnel ECOG de 0 (les autres ayant un indice fonctionnel de 1), présentent un ou deux foyers métastatiques, ont déjà reçu un traitement pharmacologique et n'ont jamais reçu d'endocrinothérapie dans un contexte de cancer métastatique.

Efficacité

Au moment de l'analyse finale de la SSP (date limite de collecte des données du 12 juin 2018) dans le sous-groupe du traitement antérieur par un inhibiteur de CDK4/6 (N = 20), la SSP médiane est de 5,5 mois (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 1,58 à 16,76) dans le groupe de l'alpélisib et de 1,8 mois (IC à 95 % de 1,68 à 3,58) dans celui du placebo. Le rapport des risques instantanés concernant la comparaison entre le groupe de l'alpélisib et celui du placebo est de 0,48 (IC à 95 % de 0,17 à 1,36).

Au moment de l'analyse finale de la SG (date limite de collecte des données du 23 avril 2020), la SG médiane est de 29,8 mois (IC à 95 % de 6,67 à 38,21) dans le groupe de l'alpélisib et de 12,9 mois (IC à 95 % de 2,46 à 34,60) dans celui du placebo. Le rapport des risques instantanés concernant la comparaison entre le groupe de l'alpélisib et celui du placebo est de 0,67 (IC à 95 % de 0,21 à 2,18).

Innocuité

Pratiquement tous les patients de la cohorte du gène *PIK3CA* muté (n = 341) ont connu au moins un EI (99,4 % des patients du groupe de l'alpélisib et 90,6 % de ceux du groupe du placebo). La plupart des EI survenus chez au moins 10 % des patients d'au moins un groupe de traitement sont plus fréquents dans le groupe de l'alpélisib que dans celui du placebo. Tous les EI signalés par plus de 20 % des patients du groupe de l'alpélisib sont également survenus plus souvent dans ce groupe : hyperglycémie, diarrhée, nausée, éruption cutanée, perte d'appétit, perte de poids, stomatite, vomissement, fatigue et alopecie.

Des événements indésirables graves (EIG) sont survenus chez 39,6 % des patients du groupe de l'alpélisib et chez 19,9 % de ceux du groupe du placebo. Les EIG survenus le plus souvent sont l'hyperglycémie (10,1 % des patients du groupe de l'alpélisib contre aucun patient dans celui du placebo), l'ostéonécrose de la mâchoire (3,6 % des patients du groupe de l'alpélisib contre aucun patient dans celui du placebo) et la stomatite, l'insuffisance rénale aiguë et l'éruption cutanée (2,4 % des patients du groupe de l'alpélisib contre aucun patient dans celui du placebo dans chaque cas).

Les abandons de traitement pour cause d'EI sont survenus plus souvent dans le groupe de l'alpélisib (27,2 %) que dans celui du placebo (5,8 %). Les EI les plus fréquents ayant mené à l'abandon du traitement sont signalés dans le groupe de l'alpélisib seulement : hyperglycémie (6,5 %), éruption cutanée (4,7 %) et diarrhée (3,6 %).

Des décès en cours de traitement (jusqu'à 30 jours après l'administration de la dernière dose du médicament à l'étude) sont survenus chez 4,1 % des patients du groupe de l'alpélisib et chez 5,8 % de ceux du groupe du placebo. La cause la plus fréquente de décès en cours de traitement est le cancer du sein (3,6 % des patients du groupe de l'alpélisib et 4,1 % de ceux du groupe du placebo); pour les autres causes de décès en cours de traitement on fait état d'un patient décédé par cause.

Les effets néfastes notables suivants, relevés dans le protocole de la revue systématique, sont survenus chez plus de 10 % des patients d'au moins un groupe de traitement et sont plus fréquents dans le groupe de l'alpélisib : hyperglycémie, diarrhée, nausée, éruption cutanée, vomissement et éruption maculopapuleuse.

Évaluation critique

Aucune conclusion pertinente ne peut être tirée concernant la SSP et la SG chez les patients traités par l'alpélisib en combinaison avec le fulvestrant par rapport à ceux traités par le placebo en combinaison avec le fulvestrant, car l'essai SOLAR-1 n'est pas conçu pour tester les hypothèses dans le sous-groupe des patients ayant déjà été traités par un inhibiteur de CDK4/6 et son plan d'analyse statistique hiérarchique ne comprend pas de critères d'évaluation pour ce sous-groupe. Seuls les résultats de ce petit sous-groupe de patients peuvent servir à étayer l'efficacité comparative chez la population de patients visée par la demande de remboursement du promoteur, car les résultats relatifs à l'efficacité pour l'ensemble de la cohorte du gène *PIK3CA* muté ne peuvent être généralisés à la population de patients pertinente.

Autres données pertinentes

Description des études

Deux autres essais pertinents faisant partie de la demande soumise par le promoteur à l'ACMTS sont pris en considération pour combler les lacunes importantes dans les données probantes présentées dans la revue systématique. L'essai BYLieve, une étude de cohorte non comparative, comporte une cohorte de patients traités par l'alpélisib et le fulvestrant qui correspond à la population de patients visée par la demande de remboursement soumise par le promoteur. Dans un essai d'observation distinct, la cohorte pertinente de l'essai BYLieve est comparée, à la suite d'une pondération des scores de propension, à une cohorte tirée d'une base de données qui reçoit un traitement de référence sans alpélisib.

Étude de cohorte non comparative

L'essai BYLieve assigne les patients à l'une des trois cohortes correspondant à leur traitement anticancéreux antérieur le plus récent. De ces trois cohortes, la cohorte A (n = 127) est pertinente et comprend des patients atteints d'un cancer du sein avancé ou métastatique RH+/HER2-, avec une mutation confirmée du gène *PIK3CA* et dont le dernier traitement reçu comprend un inhibiteur de CDK4/6 en combinaison avec un IA. Ces patients sont traités par l'alpélisib en combinaison avec le fulvestrant à la même posologie que dans l'essai SOLAR-1. Le critère d'évaluation principal de l'essai BYLieve est la proportion de patients qui sont vivants après six mois sans qu'il y ait eu progression de la maladie d'après une évaluation

par le chercheur local à l'aide des critères d'évaluation de la réponse des tumeurs solides version 1.1 (RECIST v1.1). L'essai BYLieve évalue également les critères d'évaluation de la SSP, de la SG, de même que des données sur l'innocuité.

Progression et survie

À la date limite de collecte des données, 61 des 121 patients (50,4 %) de l'ensemble d'analyse intégral modifié de la cohorte A (N = 121) sont vivants sans qu'il y ait eu progression de la maladie selon l'évaluation par le chercheur après six mois (IC à 95 % de 41,2 % à 59,6 %). L'essai atteint l'objectif principal pour la cohorte A, car la limite inférieure de l'IC à 95 % est supérieure à 30 %. La SSP médiane, évaluée par le chercheur, est de 7,3 mois (IC à 95 % de 5,6 à 8,3). Le taux de SSP, selon l'évaluation du chercheur, est de 54,1 % (IC à 95 % de 44,3 % à 62,9 %) après 6 mois et de 27,3 % (IC à 95 % de 17,6 % à 37,8 %) après 12 mois.

La SG médiane est de 17,3 mois (IC à 95 % de 17,2 à 20,7). Le taux de SG est de 91,9 % (IC à 95 % de 84,9 % à 95,7 %) après 6 mois et de 75,2 % (IC à 95 % de 62,5 % à 84,2 %) après 12 mois. Le promoteur indique dans le rapport de l'essai clinique que les données sur la SG doivent être interprétées avec prudence à cause de la proportion de patients qui sont vivants et poursuivent le suivi au moment de la date limite de collecte des données.

Innocuité

Pratiquement tous les patients de la cohorte A (99,2 %) ont connu au moins un EI apparu au traitement. Les EI survenus le plus souvent (≥ 20 %) sont la diarrhée (59,8 %), l'hyperglycémie (58,3 %), la nausée (45,7 %), la fatigue (29,1 %), la perte d'appétit (28,3 %), l'éruption cutanée (28,3 %), la stomatite (26,8 %) et le vomissement (23,6 %). Dans l'ensemble, 26,0 % des patients ont connu un EIG. Les EIG survenus le plus souvent sont l'hyperglycémie (5,5 %), l'éruption maculopapuleuse (3,1 %), la dyspnée (2,4 %), l'épanchement pleural (2,4 %), les douleurs abdominales (1,6 %) et l'hématémèse (1,6 %). Les EI les plus fréquents ayant mené à l'abandon du traitement à l'étude sont l'éruption cutanée (3,9 %) et la colite, l'hyperglycémie, l'urticaire et le vomissement (1,6 % chacun). À la date limite de collecte des données, 7 patients (5,5 %) étaient décédés au cours du traitement à l'étude ou dans les 30 jours suivant l'administration de la dernière dose du médicament; quatre de ces décès étaient attribuables au cancer du sein.

Les effets néfastes notables suivants ont été signalés : hyperglycémie (58,3 %), hypersensibilité et réactions anaphylactiques (10,2 %), diarrhée (59,8 %), nausée (45,7 %), éruption cutanée (28,3 %), vomissement (23,6 %), éruption maculopapuleuse (14,2 %), pneumonite (0,8 %) et réactions cutanées graves (0,8 %).

Évaluation critique

L'essai BYLieve ne peut établir l'efficacité de l'alpélisib en combinaison avec le fulvestrant par rapport à un comparateur pertinent, car il s'agit d'un essai non comparatif. En outre, aucune analyse statistique des hypothèses n'a été réalisée pour les critères d'évaluation d'intérêt pertinents, soit la SSP et la SG.

Étude d'observation

L'étude d'observation compare la cohorte A de l'essai BYLieve à une cohorte en vie réelle tirée de la base de données Flatiron. La cohorte A de l'essai BYLieve (n = 120), traitée par l'alpélisib en combinaison avec le fulvestrant à la suite d'un traitement par un inhibiteur de CDK4/6 en combinaison avec un IA, est comparée à la cohorte de Flatiron (n = 95), qui a reçu le traitement de référence sans alpélisib à la suite d'un traitement par un inhibiteur de CDK4/6 et

d'une endocrinothérapie sans fulvestrant. La SSP est comparée entre les cohortes après une pondération de la cohorte de Flatiron sur la base des scores de propension.

Efficacité

Après avoir effectué la pondération des scores de propension pour estimer l'effet thérapeutique moyen sur les patients traités, la SSP moyenne est de 3,7 mois (IC à 95 % de 3,1 à 6,1) pour la cohorte de Flatiron et de 7,3 mois (IC à 95 % de 5,6 à 8,3) pour la cohorte de l'essai BYLieve, la valeur P étant de 0,040 pour le test de Mantel-Haenszel. Le rapport des risques instantanés pondéré pour la SSP concernant la comparaison entre la cohorte de l'essai BYLieve et la cohorte de Flatiron est de 0,62 (IC à 95 % de 0,44 à 0,85; P = 0,002). L'étude d'observation comprend des analyses de sensibilité qui évaluent la sensibilité des résultats sous la forme d'un ajustement pour tenir compte des facteurs de confusion potentiels, à savoir l'appariement glouton et l'appariement exact. Les résultats de ces analyses ne diffèrent pas beaucoup de ceux de l'analyse primaire. Aucune analyse de sensibilité n'a été réalisée pour l'hypothèse de l'absence de facteurs de confusion non mesurés.

Innocuité

Les effets néfastes n'ont pas été évalués dans cette étude d'observation.

Évaluation critique

Dans l'ensemble, il subsiste beaucoup d'incertitude concernant l'efficacité de l'alpélisib par rapport au traitement de référence en raison des limites inhérentes aux données d'observation. Bien que les méthodes d'ajustement utilisées dans cette étude puissent avoir abouti à des facteurs de pronostic observables bien équilibrés, par la manière dont ils étaient catégorisés, on ne peut écarter l'introduction d'un biais dans l'estimation de l'efficacité à cause d'un biais de sélection, d'une erreur de mesure, de facteurs de confusion non mesurés et de facteurs de confusion résiduels. Aucune tentative n'a été faite pour évaluer ou estimer l'ampleur possible d'un tel biais.

Données probantes économiques

Tableau 1 : Cout et rapport cout/efficacité

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout-efficacité Modèle de cohorte semi-Markov
Population cible	Femmes ménopausées ou hommes atteints d'un cancer du sein avancé ou métastatique RH+/HER2-, avec une mutation du gène <i>PIK3CA</i> , dont la maladie a progressé après une endocrinothérapie couplée à un inhibiteur de CDK4/6 (conforme à la demande de remboursement du promoteur)
Traitement	Alpélisib en combinaison avec fulvestrant
Prix indiqué	Alpélisib, comprimé de 150 mg : 95,23 \$; comprimé de 200 mg : 95,23 \$; comprimés de 200 mg + 50 mg : 190,46 \$
Cout du traitement	Alpélisib – Cout pour un cycle de 28 jours : 5 333 \$ Alpélisib en combinaison avec le fulvestrant – Premier cycle de 28 jours : 7 082 \$; cycles de 28 jours suivants : 5 916 \$

Aspect	Description
Comparateurs	Traitement de référence (évérolimus et exémestane)
Perspective	Système public de soins de santé au Canada
Critères d'évaluation	AVAQ, AV
Horizon temporel	Vie entière (15 ans)
Principale source de données	Essai BYLieve (alpélisib plus fulvestrant) et données de la base de données Flatiron (traitement de référence)
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> • Il manque de données sur l'efficacité clinique et l'innocuité comparant directement l'alpélisib en combinaison avec le fulvestrant et des comparateurs pertinents (p. ex., capécitabine et fulvestrant en monothérapie) chez les patients répondant aux critères de la demande de remboursement. En l'absence de données probantes comparatives directes, le promoteur a soumis une étude d'observation pondérée en fonction du score de propension comparant l'alpélisib en combinaison avec le fulvestrant au traitement de référence; or, cette analyse n'est pas suffisamment robuste pour guider l'analyse du rapport cout/efficacité. • Le traitement de référence, tel qu'il est défini par le promoteur, ne reflète pas les comparateurs utilisés le plus souvent dans la pratique. Le promoteur suppose que le groupe témoin historique tiré de la base de données Flatiron correspond au traitement par l'évérolimus en combinaison avec l'exémestane, qui n'est pas remboursé par les régimes publics d'assurance médicaments pour cette population de patients. Selon les cliniciens experts consultés par l'ACMTS dans le cadre de cet examen, les comparateurs pertinents utilisés le plus souvent dans la pratique clinique canadienne sont le fulvestrant en monothérapie et la monochimiothérapie. On ignore le rapport cout/efficacité de l'alpélisib en combinaison avec le fulvestrant par rapport à celui de ces agents. • La SSP chez les patients recevant l'alpélisib en combinaison avec le fulvestrant et le traitement de référence en deuxième intention est surestimée. Le promoteur utilise les données provenant de l'analyse de l'essai BYLieve par rapport à la cohorte de Flatiron pour calculer des courbes de survie paramétriques et les extrapoler sur l'horizon temporel de 15 ans du modèle. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS jugent que les estimations du promoteur sont en fait des surestimations du pourcentage de patients chez qui la maladie ne progressera pas. Cette approche entraîne une surestimation du gain différentiel d'AVAQ pour le traitement par l'alpélisib en combinaison avec le fulvestrant par rapport au traitement de référence. • Le promoteur ne tient pas compte des couts relatifs à un deuxième dépistage des mutations du gène <i>PIK3CA</i> dans l'analyse. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS indiquent que pour les patients chez qui le résultat du test de dépistage des mutations du gène <i>PIK3CA</i> effectué initialement sur une biopsie de liquide est négatif, il est recommandé d'effectuer un deuxième test de dépistage sur du tissu tumoral. L'omission de ces couts sous-estime le cout différentiel du traitement par l'alpélisib en combinaison avec le fulvestrant par rapport aux comparateurs pertinents. • Le promoteur ajuste le cout de l'alpélisib et celui de l'évérolimus en utilisant une IDR de 0,837 pour l'alpélisib et de 0,86 pour l'évérolimus et des hypothèses de calculs de TEAT pour le traitement de référence en utilisant la courbe de SSP. La courbe calculée pour le TEAT repose sur plusieurs comparaisons et hypothèses naïves entraînant une incertitude importante dans les estimations. L'utilisation d'IDR inférieures à 1,0 et l'incertitude des hypothèses relatives au TEAT entraînent une sous-estimation et une incertitude des couts différentiels de l'alpélisib en combinaison avec le fulvestrant. • Le promoteur utilise des estimations de valeurs d'utilité attribuées aux états de santé propres au traitement qui reposent sur une analyse de régression de données provenant de l'ensemble de la population de l'essai SOLAR-1. Ces données présentent plusieurs limites, dont l'absence de validité apparente pour les valeurs d'utilité calculées pour les états de santé de SSP (sans traitement) et de survie après la progression, qui entraînent une surestimation du gain différentiel d'AVAQ à l'avantage de l'alpélisib en combinaison avec le fulvestrant.

Aspect	Description
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> • Étant donné l'absence de données probantes comparatives robustes sur l'efficacité clinique, l'ACMTS n'a pas pu dériver une estimation du scénario de référence. Elle a effectué de nouvelles analyses exploratoires en utilisant différentes hypothèses dans le modèle. • Les nouvelles analyses exploratoires de l'ACMTS évaluent l'effet de différentes hypothèses dans le modèle, dont une révision du prix de l'évérolimus, une autre courbe de SSP paramétrique, d'autres estimations concernant le pourcentage de patients connaissant une progression attribuable au décès, l'inclusion des coûts relatifs au deuxième dépistage des mutations du gène <i>PIK3CA</i>, une IDR de 1,0 pour les médicaments administrés par voie orale, l'élimination des estimations des valeurs d'utilité attribuées aux états de santé, l'utilisation d'un autre rapport des risques instantanés pour le calcul des courbes de TEAT à partir de la SSP et l'établissement d'une fréquence égale d'EI entre les traitements. • À la lumière des mesures prises par l'ACMTS dans sa nouvelle analyse exploratoire, l'alpélisib en combinaison avec le fulvestrant est associé à un RCED de 319 592 \$ l'AVAQ gagnée comparativement au traitement de référence. Une réduction de prix de 99 % est nécessaire pour que l'alpélisib en combinaison avec le fulvestrant soit rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ.

AV = année de vie; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CDK4/6 = kinase dépendante des cyclines 4 et 6; EI = évènement indésirable; HER2- = sans surexpression du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain; IDR = intensité de dose relative; PIK3CA = sous-unité catalytique alpha de la phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase; RCED = rapport coût/efficacité différentiel; SSP = survie sans progression; TEAT = temps écoulé jusqu'à l'arrêt du traitement

Impact budgétaire

L'ACMTS a relevé les principales limites suivantes dans l'analyse du promoteur : généralisabilité limitée des comparateurs modélisés, incertitude des estimations des parts de marché pour les comparateurs dans le scénario du traitement de référence et du nouveau médicament, sous-estimation du pourcentage de patients susceptibles de subir un test de dépistage des mutations du gène *PIK3CA* et sous-estimation des coûts du traitement en utilisant les hypothèses d'IDR.

L'ACMTS a révisé le prix de l'évérolimus et éliminé les hypothèses d'IDR pour se conformer au modèle pharmacoéconomique soumis, a révisé les estimations des parts de marché des comparateurs dans le scénario du traitement de référence et du nouveau médicament et a augmenté le pourcentage de patients susceptibles de subir un dépistage des mutations du gène *PIK3CA*. Dans la nouvelle analyse de l'ACMTS, on estime l'impact budgétaire de l'alpélisib en combinaison avec le fulvestrant à 10 066 084 \$ la première année, à 11 122 569 \$ la deuxième année et à 12 751 037 \$ la troisième année, pour un impact budgétaire total sur trois ans de 33 939 690 \$.

L'inclusion des coûts du dépistage des mutations du gène *PIK3CA* et les hypothèses relatives au prix et aux parts de marché de l'alpélisib sont les facteurs déterminants des résultats. L'apport de modifications aux hypothèses liées au pourcentage de patients admissibles à la couverture par un régime public d'assurance médicaments pourrait augmenter considérablement l'impact budgétaire.

Comité d'experts en examen du PPEA de l'ACMTS

Date de la réunion du premier examen : Le 8 septembre 2021

Membres du Comité

Les D^{rs} Maureen Trudeau (présidente), Catherine Moltzan (vice-présidente), Jennifer Bell, Kelvin Chan, Matthew Cheung, Winson Cheung, Michael Crump, Leela John, Christine Kennedy, Christian Kollmannsberger, Christopher Longo, Marianne Taylor et W. Dominika Wranik, MM. Daryl Bell et Cameron Lane, et M^{me} Valerie McDonald

Absences : Aucune.

Conflits d'intérêts : Aucun.

Date de la réunion de reconsidération : Le 12 janvier 2022

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

Absences : Aucune.

Conflits d'intérêts : Aucun.