Revue canadienne des technologies de la santé

ACMTS

Juillet 2021 Volume 1 Numéro 7

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Braftovi (encorafénib) en combinaison avec Mektovi (binimétinib)

Indication : Dans le traitement du mélanome inopérable ou métastatique porteur d'une mutation *BRAF* V600.

Promoteur : Pfizer Canada

Recommandation : Rembourser sous réserve de conditions

ACMTS

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'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 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 dument 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.

Résumé

ACMTS

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Braftovi combiné à Mektovi?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Braftovi en combinaison avec Mektovi dans le traitement du mélanome inopérable ou métastatique porteur d'une mutation *BRAF* V600, sous réserve de certaines conditions.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Braftovi et Mektovi devraient être remboursés seulement s'ils sont utilisés en combinaison et prescrits par des cliniciens spécialisés dans le diagnostic et la prise en charge du mélanome et qui connaissent le profil de toxicité associé au régime Braftovi + Mektovi, à condition que les patients soient également surveillés par des cliniciens répondant à ces critères. De plus, le traitement ne doit pas être plus dispendieux que le traitement combinant un inhibiteur de BRAF et un inhibiteur de MEK (iBRAF/iMEK) le moins couteux.

Quels sont les patients admissibles?

Braftovi et Mektovi devraient seulement être remboursés dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé ou métastatique porteur d'une mutation du gène *BRAF* V600 détectée par un test validé. Les patients n'ayant jamais été traités et ceux dont la maladie a progressé après une immunothérapie de première intention sont admissibles au remboursement.

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

- Les données probantes d'un essai clinique montrent que le traitement combinant Braftovi et Mektovi est associé à une amélioration de la survie sans progression comparativement au vémurafénib en monothérapie et que ses effets secondaires sont maitrisables.
- Selon des données probantes, Braftovi combiné à Mektovi peut répondre aux besoins des patients puisqu'il leur offre une autre option de traitement ciblé par voie orale pouvant avoir un effet positif sur la survie.
- Il n'y a pas de données probantes selon lesquelles le traitement par Braftovi et Mektovi est plus efficace que les autres traitements remboursés utilisés pour traiter la population à l'étude visée par l'indication. Ainsi, pour être rentable, il ne devrait pas être vendu plus cher que la combinaison d'iBRAF/iMEK la moins dispendieuse.
- Selon les prix courants de tous les traitements remboursés par les régimes d'assurance médicaments publics, les économies budgétaires sur trois ans devraient être d'environ 15 millions de dollars.

Autres renseignements

Le mélanome est un cancer des cellules de la peau qui produisent la mélanine. On estime qu'un homme sur 42 et qu'une femme sur 56 développera un mélanome au cours de sa vie. Un mélanome qui ne peut être retiré au moyen d'une chirurgie ou qui s'est propagé à d'autres parties du corps (maladie métastatique) est associé à un faible taux de survie. La mutation génétique la plus courante du mélanome est la mutation *BRAF*, laquelle peut mener à un cancer métastatique agressif. La mutation *BRAF* peut aussi déterminer la manière dont un patient réagira au traitement.

Résumé

ACMTS

Besoins non comblés des patients atteints du mélanome inopérable ou métastatique porteur d'une mutation *BRAF* V600

Les traitements actuellement offerts provoquent certains effets secondaires qui peuvent mener à une interruption du traitement, à des reports de doses ou à l'abandon du traitement. La combinaison de Braftovi et de Mektovi offre une autre option de traitement oral avec un profil de toxicité différent.

Combien coute Braftovi en combinaison avec Mektovi?

Le traitement devrait couter environ 14 574 $ par patient par cycle de 28 jours.

Recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA (CEEP) de l'ACMTS recommande le remboursement de l'encorafénib en combinaison avec le binimétinib dans le traitement du mélanome inopérable ou métastatique porteur d'une mutation *BRAF* V600 seulement si les conditions présentées au tableau 1 sont respectées.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification
Amorce du traitement	
1. Le traitement combinant l'encorafénib et le binimétinib devrait être amorcé seulement chez les adultes présentant les critères suivants : 1.1. Mélanome cutané métastatique ou inopérable localement avancé confirmé par une analyse histologique et porteur d'une mutation *BRAF* V600E ou V600K ou mélanome primaire inconnu (stade IIIB, IIIC ou IV selon le système de stadification de l'AJCC) 1.2. Aucun traitement antérieur reçu ou progression de la maladie durant ou après une immunothérapie de première intention visant la maladie avancée ou métastatique 1.3. L'état fonctionnel correspond aux caractéristiques ci-dessous : 1.3.1. Indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1 1.3.2. Bon fonctionnement des organes, de la moelle osseuse et du cœur, y compris une fraction d'éjection ventriculaire gauche ≥ 50 % d'après l'imagerie cardiaque et les analyses de laboratoire	L'indication de Santé Canada précise que l'encorafénib doit être utilisé en combinaison avec le binimétinib dans le traitement des patients atteints d'un mélanome inopérable ou métastatique porteur d'une mutation *BRAF* V600. Santé Canada n'a pas autorisé l'utilisation de ce produit chez les enfants. Les conditions 1.1, 1.2 et 1.3 reflètent les critères d'admissibilité de l'essai COLUMBUS.
1. Pour être admissibles, les patients doivent subir une analyse confirmant la présence de la mutation *BRAF*.	Dans l'essai COLUMBUS, les patients devaient être porteurs d'une mutation *BRAF* V600 confirmée par un test validé.
1. Le traitement par l'encorafénib combiné au binimétinib ne doit pas être offert aux patients présentant les caractéristiques suivantes : 1.1. Lésions au SNC non traitées 1.2. Mélanome uvéal ou muqueux 1.3. Sérologie positive au VIH connue, ou infection active à l'hépatite B ou à l'hépatite C, ou les deux 1.4. Antécédents de métastases leptoméningées	Ces conditions reflètent les critères d'admissibilité de l'essai COLUMBUS.

Condition de remboursement	Justification
Renouvèlement	
1. Le traitement par l'encorafénib combiné au binimétinib peut être poursuivi à moins que l'une des situations suivantes ne survienne : 1.1. Progression de la maladie à l'examen clinique ou radiographique 1.2. Effets secondaires intolérables qui ne s'atténuent pas malgré des réductions ou des reports de la dose	Ces conditions reflètent les critères d'admissibilité de l'essai COLUMBUS.
1. La réponse au traitement par l'encorafénib combiné au binimétinib (selon la version 1.1 des critères RECIST) devrait être évaluée tous les deux à trois mois.	Dans l'essai COLUMBUS, l'évaluation de la tumeur était effectuée toutes les 8 semaines durant les 24 premiers mois après la répartition aléatoire et toutes les 12 semaines par la suite.
Arrêt	
1. Il faut arrêter le traitement par l'encorafénib combiné au binimétinib si l'une des situations suivantes se présente : 1.1. Progression de la maladie à l'examen clinique ou radiographique 1.2. Effets toxiques inacceptables 1.3. Apparition de réactions indésirables qui ne se résorbent pas malgré des reports ou des réductions de la dose	Ces conditions correspondent aux critères utilisés dans l'essai COLUMBUS pour déterminer si le traitement par l'encorafénib combiné au binimétinib devrait être arrêté, et correspondent également aux instructions des monographies.
1. Si l'on décide d'arrêter la prise de l'une des composantes du traitement combiné en raison des effets toxiques ou d'une intolérance, il faut également cesser la prise de l'autre médicament.	Les monographies de l'encorafénib et du binimétinib précisent que durant le traitement combiné, si l'un des médicaments doit être interrompu temporairement, l'autre médicament doit également l'être; si l'un des médicaments est arrêté de manière permanente, l'autre doit également l'être.
Prescription	
1. L'encorafénib en combinaison avec le binimétinib devrait seulement être prescrit par les cliniciens qui détiennent les compétences suivantes : 1.1. Expertise dans le diagnostic et la prise en charge de patients atteints d'un mélanome 1.2. Connaissances du profil de toxicité associé au régime de l'encorafénib combiné au binimétinib	Cette condition est nécessaire pour veiller à ce que l'encorafénib combiné au binimétinib ne soit prescrit qu'aux patients appropriés et à ce que ces patients reçoivent des soins optimaux pour maitriser les effets toxiques.
1. La posologie de l'encorafénib combiné au binimétinib devrait être comme suit : 1.1. Encorafénib à 450 mg une fois par jour 1.2. Binimétinib à 45 mg deux fois par jour	Conformément aux critères d'admissibilité de l'essai COLUMBUS et à la dose recommandée par Santé Canada.
Prix	
1. L'encorafénib en combinaison avec le binimétinib ne devrait pas être plus couteux que le régime combiné par iBRAF/iMEK le moins dispendieux.	Selon les données probantes tirées de comparaisons indirectes (MR), il n'y a pas de différence statistiquement significative de l'efficacité entre les trois traitements combinés par iBRAF/iMEK chez les patients atteints d'un mélanome inopérable ou métastatique.

AJCC = American Joint Committee on Cancer; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; iBRAF/iMEK = inhibiteurs de BRAF et MEK; MR = métanalyse en réseau; RECIST = critères d'évaluation de la réponse au traitement des tumeurs solides; SNC = système nerveux central

Justification

Selon les données probantes d'un essai de phase III en mode ouvert et à répartition aléatoire (COLUMBUS; N = 577) mené auprès de patients adultes atteints d'un mélanome cutané inopérable ou métastatique localement avancé confirmé par une analyse histologique et porteur d'une mutation *BRAF* V600 ou d'un mélanome primaire inconnu, l'encorafénib en combinaison avec le binimétinib est associé à un bénéfice de survie sans progression (SSP) statistiquement significatif comparativement au vémurafénib en monothérapie (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,54; IC à 95 % de 0,41 à 0,71; P < 0,0001). Cependant, on n'a observé aucune différence statistiquement significative entre les patients qui recevaient l'encorafénib combiné au binimétinib et ceux qui recevaient l'encorafénib en monothérapie (RRI = 0,75; IC à 95 % de 0,56 à 1,00; P = 0,051). Au moment de l'analyse primaire, la survie globale (SG) médiane était plus élevée chez les patients recevant l'encorafénib combiné au binimétinib (médiane = 33,6 mois; IC à 95 % de 24,4 à 39,2) que chez ceux traités par le vémurafénib en monothérapie (médiane = 16,9 mois; IC à 95 % de 14,0 à 24,5) ou l'encorafénib en monothérapie (médiane = 23,5 mois; IC à 95 % de 19,6 à 33,6). Selon les commentaires des groupes de défense des intérêts des patients, ces derniers accordent de l'importance à l'accès rapide à des options thérapeutiques efficaces ayant peu d'effets toxiques, à la facilité d'utilisation, à l'amélioration de la qualité de vie (QV) et à la prolongation de la survie. En tenant compte de l'ensemble des données probantes, le CEEP conclut que l'encorafénib combiné au binimétinib peut offrir aux patients une autre option de traitement ciblé administré par voie orale qui pourrait avoir un effet positif sur la survie.

Les cliniciens experts consultés durant cet examen ont indiqué que le vémurafénib et l'encorafénib en monothérapie ne sont pas des comparateurs pertinents dans la pratique actuelle au Canada. Les traitements combinés par les inhibiteurs de BRAF et de MEK (protéines kinases activées par les signaux extracellulaires ou les mitogènes) et les immunothérapies sont les principaux comparateurs de l'encorafénib combiné au binimétinib dans le traitement du mélanome inopérable ou métastatique chez les patients porteurs d'une mutation *BRAF* V600. En l'absence d'essais comparatifs, le CEEP a examiné les données probantes indirectes de quatre métanalyses en réseau (MR). Malgré les limites et l'incertitude des MR, notamment les différentes méthodologies des études, les résultats de ces MR donnent à penser que l'efficacité en matière de SG et de SSP de l'encorafénib combiné au binimétinib est semblable à celle des traitements combinés par le dabrafénib et le tramétinib, et par le vémurafénib et le cobimétinib.

D'après une analyse utilisant les prix indiqués par le promoteur pour l'encorafénib combiné au binimétinib et les prix courants de tous les autres médicaments, l'encorafénib combiné au binimétinib est moins dispendieux et procure une efficacité semblable aux autres combinaisons iBRAF/iMEK (p. ex. le dabrafénib en combinaison avec le tramétinib, et le vémurafénib en combinaison avec le cobimétinib) chez les patients atteints d'un mélanome inopérable ou métastatique porteur d'une mutation *BRAF* V600. Pour assurer la rentabilité de l'encorafénib combiné au binimétinib, le cout de son remboursement ne doit pas être plus élevé que celui de la combinaison iBRAF/iMEK la moins dispendieuse.

Mise en œuvre

Autres critères d'admissibilité des patients

- L'essai COLUMBUS admettait les patients porteurs de mutations *BRAF* V600E et V600K. Cependant, les cliniciens experts consultés par l'ACMTS remarquent, d'après des données limitées, que l'encorafénib combiné au binimétinib peut avoir un degré d'effet variable sur les mutations *BRAF* V600K, V600D et V600E. Les cliniciens experts reconnaissent que, dans la pratique, la plupart des cliniciens envisageraient les inhibiteurs de BRAF chez les patients présentant des mutations *BRAF* V600 non canoniques (c.-à-d. V600D ou V600R). Le CEEP convient que les résultats de l'essai peuvent être généralisés à tous les types de mutations *BRAF*.
- Le CEEP discute du fait que le bénéfice pour les patients ayant un indice fonctionnel ECOG de plus de 1 ne peut pas être déterminé à partir des données de l'essai COLUMBUS puisque ces patients étaient exclus de l'essai. Les cliniciens experts consultés indiquent que des inhibiteurs de *BRAF* semblables (comme dabrafénib + tramétinib) sont fréquemment prescrits aux patients ayant un indice fonctionnel ECOG de plus de 1. Le CEEP convient qu'il serait raisonnable d'offrir la combinaison de l'encorafénib et du binimétinib à ces patients.
- Les patients présentant des lésions actives au système nerveux central ont été exclus de l'essai COLUMBUS. Le CEEP est au courant d'un essai en cours évaluant les effets de l'encorafénib combiné au binimétinib chez les patients atteints d'un mélanome porteur d'une mutation *BRAF* V600 avec métastases au cerveau. Cependant, il n'y a aucune donnée disponible pour tirer toute conclusion concernant le bénéfice clinique et l'innocuité de l'encorafénib combiné au binimétinib chez ces patients. Les cliniciens experts notent que les données probantes issues des études portant sur la combinaison du dabrafénib et du tramétinib montrent un taux de réponse intracrânienne de 50 % chez ces patients. Le CEEP partage l'avis des cliniciens experts selon lequel les données probantes disponibles appuient l'utilisation de l'encorafénib combiné au binimétinib chez les patients ayant des métastases au cerveau traitées ou asymptomatiques. Cependant, ces patients peuvent être plus gravement malades et sont plus susceptibles d'avoir un pronostic défavorable.

Séquence optimale d'administration avec les autres traitements

- L'encorafénib combiné au binimétinib peut être utilisé en première ou en deuxième intention. Cependant, on ne connait actuellement pas l'ordre d'administration optimal de cette combinaison par rapport aux options d'immunothérapie offertes dans le traitement des patients atteints d'un mélanome inopérable ou métastatique porteur d'une mutation *BRAF* V600. Le CEEP n'est donc pas en mesure d'émettre une recommandation fondée sur des données probantes à cet égard.
- Les patients porteurs d'une mutation *BRAF* V600 ayant présenté une progression de la maladie durant le traitement par un autre régime d'iBRAF ne devraient pas être traités par l'encorafénib combiné au binimétinib.
- L'encorafénib combiné au binimétinib est une option de traitement par iBRAF/iMEK de rechange appropriée pour les patients porteurs d'une mutation *BRAF* V600 qui ne tolèrent pas les régimes iBRAF/iMEK actuellement offerts. Les profils de toxicité de l'encorafénib combiné au binimétinib et du dabrafénib combiné au tramétinib sont différents; par conséquent, les autorités de la santé pourraient juger que l'encorafénib combiné au

binimétinib est une option de rechange convenable au dabrafénib combiné au tramétinib en cas d'intolérance.

Admissibilité à la reprise du traitement

- Le CEEP partage l'avis des cliniciens experts consultés par l'ACMTS selon lequel la reprise du traitement par l'encorafénib combiné au binimétinib après une interruption temporaire en raison d'effets toxiques est susceptible de survenir dans la pratique clinique, bien qu'il n'y ait pas de données pour orienter cette décision. Les cliniciens experts indiquent que le traitement peut être repris à une dose réduite ou suivant une parenthèse thérapeutique personnalisée.
- Le CEEP discute des bienfaits de l'encorafénib combiné au binimétinib chez les patients ayant précédemment reçu un traitement adjuvant par iBRAF/iMEK. Ces patients étaient exclus de l'essai COLUMBUS, et il n'y a pas de données disponibles pour appuyer l'utilisation de l'encorafénib combiné au binimétinib dans ce contexte. Cependant, le CEEP convient avec les cliniciens experts que l'encorafénib combiné au binimétinib pourrait être considéré comme une option thérapeutique si la rechute de la maladie se produit plus de six mois après la fin du traitement adjuvant par iBRAF/iMEK.

Points de discussion

- Le CEEP discute des résultats de l'essai de phase III COLUMBUS et note que l'encorafénib combiné au binimétinib a procuré des bénéfices sur le plan de la SSP et de la SG plus importants que le vémurafénib en monothérapie. Bien que le traitement de référence au début de l'essai COLUMBUS était la monothérapie par un agent inhibiteur de BRAF, aucun des comparateurs utilisés dans l'essai (c.-à-d. le vémurafénib et l'encorafénib en monothérapie) n'est un comparateur pertinent selon les normes de pratique actuelles au Canada. Selon les cliniciens experts, dans la pratique actuelle, le vémurafénib en monothérapie est administré à moins de 5 % des patients atteints d'un mélanome métastatique. Les autres combinaisons d'inhibiteurs de BRAF et MEK, comme le dabrafénib combiné au tramétinib ou le vémurafénib combiné au cobimétinib, ou les immunothérapies comme l'ipilimumab, le nivolumab combiné à l'ipilimumab, le nivolumab ou le pembrolizumab, seraient des comparateurs pertinents.
- En l'absence d'essais comparatifs directs, le CEEP a examiné les données probantes indirectes de quatre MR. Malgré les différences dans les méthodologies et les dates de fin de collecte des données utilisés, les résultats des MR laissent croire que l'encorafénib combiné au binimétinib pourrait avoir une efficacité comparable à celle du dabrafénib combiné tramétinib et du vémurafénib combiné au cobimétinib en ce qui concerne la SG et la SSP. Cependant, ces résultats sont hautement incertains en raison des nombreuses limites de ces MR, notamment la déclaration incomplète des méthodologies des MR, la petite taille du réseau, l'imprécision des résultats, et l'influence inconnue des traitements efficaces administrés après la progression sur la SG.
- Le CEEP discute des commentaires des groupes de défense des intérêts des patients selon lesquels les patients souhaitent avoir des options de traitements efficaces qui ont peu d'effets toxiques, sont faciles à utiliser, améliorent la QV et prolongent la survie. L'encorafénib combiné au binimétinib offre aux patients une autre option de traitement ciblé par voie orale ayant un effet positif sur la survie comparativement au vémurafénib en monothérapie; cependant, le CEEP ne sait pas avec certitude quels sont les avantages et

inconvénients de la combinaison de l'encorafénib et du binimétinib par rapport aux autres traitements pertinents. Un traitement oral pratique contribuerait probablement à une meilleure QV à la fois pour les patients et les aidants, mais le CEEP n'est pas en mesure de tirer une conclusion sur l'effet du traitement combiné par l'encorafénib et le binimétinib sur la QV en raison de la nature exploratoire des mesures rapportées par les patients dans l'essai COLUMBUS, de l'absence de tests statistiques, des limites des méthodes de collecte de données et de l'absence d'un comparateur pertinent. Bien que le test diagnostique nécessaire soit financé, les patients sont préoccupés par l'inégalité de l'accès rapide aux résultats dans l'ensemble du Canada.

- Le CEEP discute du profil de toxicité de l'encorafénib combiné au binimétinib et est d'avis que les effets toxiques associés à ce traitement sont maitrisables. Cette combinaison offre une option additionnelle de traitement par iBRAF/iMEK ayant un profil de toxicité différent pour les patients qui ne tolèrent pas les traitements actuels. Cette combinaison peut aussi être une option de traitement ciblé administré par voie orale pour les patients qui ne peuvent se déplacer à un centre de traitement.

Contexte

L'encorafénib combiné au binimétinib est approuvé par Santé Canada dans le traitement du mélanome inopérable ou métastatique chez les patients porteurs d'une mutation *BRAF* V600. L'encorafénib est un inhibiteur sélectif de BRAF et est offert en capsules de 75 mg. Le binimétinib est un inhibiteur réversible de MEK et est offert en comprimés de 15 mg. Chez les patients atteints d'un mélanome inopérable ou métastatique avec mutation *BRAF* V600, la dose recommandée est de 450 mg d'encorafénib (six capsules de 75 mg) une fois par jour et de 45 mg de binimétinib (trois comprimés de 15 mg) deux fois par jour, tous deux administrés par voie orale.

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 ouvert de phase III à répartition aléatoire mené auprès de patients atteints d'un mélanome inopérable ou métastatique localement avancé avec mutation *BRAF* V600;
- les commentaires de patients recueillis par deux groupes de patients : la Fondation sauve ta peau (FSTP) et le Réseau mélanome Canada (RMC);
- les commentaires de régimes d'assurance médicaments publics et d'organismes de lutte contre le cancer qui participent au processus d'examen de l'ACMTS;
- les commentaires de deux cliniciens spécialistes ayant une expertise dans le diagnostic et le traitement du mélanome localement avancé ou métastatique;
- les commentaires de deux groupes de cliniciens, soit le groupe consultatif médical de la FSTP et le comité consultatif sur les médicaments contre les cancers de la peau de Santé Ontario (Action Cancer Ontario);
- un examen du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

Observations des patients

Deux groupes de patients, la FSTP et le RMC, ont fourni des commentaires dans le cadre de cette demande. Les patients expliquent que la douleur, la fatigue, la dépression et le défigurement sont des symptômes courants de la maladie métastatique qui affectent la vie quotidienne. Les patients indiquent aussi que vivre avec un mélanome entraine beaucoup de crainte et d'anxiété. Ils mentionnent également que la maladie peut nuire considérablement à leur capacité à travailler, à leurs relations avec les membres de leur famille et à leur capacité à développer de nouvelles relations. Le déplacement au centre de traitement, l'accès aux traitements, les couts financiers des traitements, le fardeau émotionnel lié à la maladie et les répercussions sur la famille font partie des autres difficultés rapportées.

Les patients ont fait l'expérience d'une variété de traitements, comme la chirurgie, les immunothérapies, la radiothérapie et les traitements ciblés; ils rapportent des effets secondaires comme la fatigue, la fièvre, les frissons, les éruptions cutanées, les problèmes gastro-intestinaux, l'arthrite et les troubles auto-immuns. La plupart des patients indiquent que leurs traitements actuels sont tolérables et procurent des avantages qui surpassent les effets secondaires. Les patients qui ont reçu l'encorafénib combiné au binimétinib semblent présenter moins d'effets secondaires qu'avec les traitements reçus auparavant et rapportent un ralentissement de la progression de la maladie. Les patients expriment le besoin d'avoir des options qui leur permettraient de choisir les traitements. Ils désirent aussi avoir un accès rapide au traitement, moins d'effets secondaires, un accès aux traitements ciblés oraux, et une meilleure communication entre les médecins et les chirurgiens concernant le plan de traitement de chaque patient. Les patients indiquent également que les traitements oraux demandent moins de déplacements, engendrent moins de couts (p. ex., stationnement et essence) et réduisent le fardeau pour les aidants. L'administration orale est d'une grande importance en cette période de pandémie de COVID-19, puisque de nombreux patients se disent plus craintifs et anxieux à l'idée de se rendre à l'hôpital. Les patients affirment que s'il est possible d'obtenir les avantages des traitements oraux, ils seront moins anxieux et craintifs et auront une meilleure QV. Dans l'ensemble, les deux groupes de patients semblent indiquer que le traitement par l'encorafénib combiné au binimétinib permettrait aux patients et aux aidants d'envisager une survie prolongée et une meilleure QV.

Observations des régimes d'assurance médicaments

Des commentaires ont été recueillis auprès de régimes d'assurance médicaments (ministères de la Santé ou organismes de lutte contre le cancer) dans le cadre du Groupe consultatif provincial (GCP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux de l'ACMTS. Le GCP a ciblé les facteurs suivants qui peuvent influer sur la mise en œuvre de la demande de remboursement :

- Population admissible
- Ordre d'administration par rapport aux autres traitements visant le mélanome inopérable ou métastatique porteur d'une mutation *BRAF*
- Admissibilité au retraitement

Données probantes cliniques

Essais cliniques

La revue systématique de l'ACMTS comprend un essai ouvert de phase III à répartition aléatoire (COLUMBUS; N = 577). L'essai COLUMBUS est un essai multicentrique mené auprès de patients adultes (18 ans et plus) atteints d'un mélanome cutané métastatique ou inopérable localement avancé confirmé par une analyse histologique porteur d'une mutation *BRAF* V600 ou d'un mélanome primaire inconnu (stade IIIB, IIIC ou IV selon la stadification de l'AJCC). Les patients ne devaient pas avoir reçu de traitement antérieur ou devaient avoir présenté une progression de la maladie durant ou après une immunothérapie de première intention visant le mélanome inopérable localement avancé ou métastatique. Ils patients pouvaient avoir reçu un traitement adjuvant antérieur (p. ex. interféron, traitement par l'interleukine-2, toute autre immunothérapie, radiothérapie ou chimiothérapie). Les patients étaient exclus s'ils avaient des lésions au système nerveux central non traitées, un mélanome uvéal ou muqueux, des antécédents de métastases leptoméningées ou une occlusion veineuse rétinienne, s'ils avaient reçu un traitement antérieur par des inhibiteurs de BRAF ou de MEK, une chimiothérapie systémique, une radiothérapie étendue, ou plus d'une immunothérapie.

Les patients admissibles ont été répartis aléatoirement dans un ratio de 1:1:1 dans trois groupes de traitement, le premier recevant une combinaison d'encorafénib à 450 mg une fois par jour et de binimétinib à 45 mg deux fois par jour, le deuxième recevant 300 mg d'encorafénib une fois par jour, et le troisième recevant 960 mg de vémurafénib deux fois par jour. Les modifications et les interruptions de la dose étaient permises chez les patients qui ne toléraient pas la dose déterminée dans le protocole. Les traitements anticancéreux (chimiothérapie, radiothérapie ou chirurgie) et les inhibiteurs puissants du CYP3A4 étaient interdits.

Les principales limites de l'essai COLUMBUS sont liées à l'absence de comparaison avec d'autres traitements par iBRAF/iMEK (traitements de référence actuels) et à la nature ouverte de l'étude, qui entraine un biais dans l'évaluation de résultats subjectifs, comme les évènements indésirables (EI) et la qualité de vie liée à la santé (QVLS). L'étude est aussi limitée par la nature exploratoire des données sur la QVLS, l'absence de tests statistiques et les méthodes de collecte de données, rendent difficile de cerner l'ampleur de l'amélioration procurée par l'encorafénib et le binimétinib et d'évaluer l'influence des traitements administrés après la progression sur les résultats observés, particulièrement la SG.

Critères d'évaluation

L'ACMTS a précisé au préalable les critères d'évaluation dans le protocole de sa revue systématique. Le CEEP a examiné ceux que voici : la SSP, la SG, le taux de réponse globale (TRG), le temps écoulé avant la réponse objective, le taux de maitrise de la maladie, la durée de la réponse et la QVLS.

- La **SSP** désigne le temps écoulé entre la date de la répartition aléatoire et la date de la première progression documentée (selon la version 1.1 des critères RECIST) ou le décès toutes causes confondues, selon la première de ces éventualités. La SSP a été évaluée par un comité d'examen central indépendant (CECI) en insu pour l'analyse de l'efficacité primaire.

- La **SG** désigne le délai entre la date de la répartition aléatoire et la date de décès toutes causes confondues. Si le décès n'était pas survenu à la date de fin de l'analyse, la SG était censurée à la date de la dernière visite. La durée de survie des patients pour lesquels on ne possède pas l'information sur la survie après le début de l'étude a été censurée à la date de la répartition aléatoire.
- Le **TRG** désigne la proportion de patients dont la meilleure réponse globale est soit une réponse complète (RC) soit une réponse partielle (RP).
- Le **temps écoulé avant la réponse objective** désigne le temps écoulé entre la date de la répartition aléatoire et la première réponse consignée, qu'elle soit complète ou partielle.
- La **durée de la réponse** désigne le temps écoulé entre la date de la première réponse consignée (RC ou RP) et la première progression documentée ou le décès attribuable au cancer sous-jacent.
- Le **taux de maitrise de la maladie** désigne la proportion de patients dont la meilleure réponse globale est une RC, une RP, une maladie stable, ou l'absence de RC ou de progression de la maladie pour les patients sans lésions cibles, conformément à la version 1.1 des critères RECIST.
- La **QVLS** a été évaluée au moyen de l'évaluation fonctionnelle du traitement contre le cancer – mélanome (version 4 du FACT-M, pour *Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma*), du questionnaire sur la qualité de vie Core 30 de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (version 3.0 du QLQ-C30 de l'EORTC) et du questionnaire EuroQol à 5 dimensions et à 5 niveaux (version 4.0 de l'EQ-5D-5L). Le QLQ-C30 de l'EORTC comprend à la fois des échelles à éléments multiples et des mesures à élément unique, notamment cinq échelles fonctionnelles (physique, de rôle, émotionnelle, cognitive et sociale), trois échelles de symptômes (fatigue, nausée/vomissement, et douleur), six éléments uniques (dyspnée, insomnie, perte d'appétit, constipation, diarrhée, et impact financier) et une échelle de l'état de santé global et la QV. L'EQ-5D-5L est une mesure normalisée de l'utilité de la santé qui fournit une seule valeur d'indice pour l'état de santé d'une personne. Les propriétés des mesures de l'EQ-5D-5L n'ont pas été établies chez les patients atteints d'un mélanome.

Efficacité

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité de l'essai COLUMBUS est la SSP évaluée par le CECI en insu. Au moment de l'analyse primaire (date de fin en mai 2016), la SSP médiane était beaucoup plus élevée dans le groupe recevant l'encorafénib combiné au binimétinib (médiane = 14,9 mois; IC à 95 % de 11,0 à 18,5) que dans le groupe recevant le vémurafénib en monothérapie (médiane = 7,3 mois; IC à 95 % de 5,6 à 8,2), avec un RRI de 0,54 (IC à 95 % de 0,41 à 0,71; P < 0,0001). La SSP médiane associée à l'encorafénib combiné au binimétinib était nominalement plus élevée que celle associée à l'encorafénib en monothérapie (médiane = 9,6 mois; IC à 95 % de 7,5 à 14,8); cependant, cette différence n'est pas statistiquement significative. Les résultats en matière de SSP des analyses mises à jour en novembre 2017 et novembre 2018 concordent avec ceux de l'analyse primaire. Aux deux dates de fin de la collecte des données, la SSP médiane est demeurée constante à 14,9 mois (IC à 95 % de 11,0 à 20,2) dans le groupe recevant l'encorafénib combiné au binimétinib, comparativement à 9,6 mois (IC à 95 % de 7,4 à 14,8) dans le groupe recevant l'encorafénib en monothérapie et à 7,3 mois (IC à 95 % de 7,4 à 14,8) dans le groupe recevant le vémurafénib en monothérapie.

À la date de fin de la collecte de données de novembre 2017, la SG médiane était de 33,6 mois dans le groupe recevant l'encorafénib combiné au binimétinib (IC à 95 % de

24,4 à 39,2) par rapport à 23,5 mois (IC à 95 % de 19,6 à 33,6) dans le groupe recevant l'encorafénib en monothérapie et à 16,9 mois (IC à 95 % de 14,0 à 24,5) dans le groupe recevant le vémurafénib en monothérapie. Les estimations de la SG à 12 mois et à 24 mois étaient de 75,5 % (IC à 95 % de 68,8 % à 81,0 %) et de 57,6 % (IC à 95 % de 50,3 % à 64,3 %) pour l'encorafénib combiné au binimétinib, et de 74,6 % (IC à 95 % de 67,6 % à 80,3 %) et de 49,1 % (IC à 95 % de 41,5 % à 56,2 %) pour l'encorafénib. L'analyse de la SG mise à jour (novembre 2018) a montré des résultats semblables.

Au moment de l'analyse primaire, le TRG était de 63 % (IC à 95 % de 55,8 % à 69,9 %) dans le groupe recevant l'encorafénib combiné au binimétinib, comparativement à 50,5 % (IC à 95 % de 43,3 % à 57,8 %) dans le groupe recevant l'encorafénib en monothérapie et à 40 % (IC à 95 % de 33,3 % à 47,6 %) dans le groupe recevant le vémurafénib en monothérapie. Le temps écoulé avant la réponse objective déterminée par le CECI était semblable dans tous les groupes de traitement (2 mois chacun). Il convient de noter que ce délai est associé à la méthodologie du protocole puisque la première évaluation de la tumeur se faisait au jour 1 du cycle 3. Le taux de maitrise de la maladie était de 92,2 % dans le groupe recevant l'encorafénib combiné au binimétinib comparativement à 84,0 % dans le groupe recevant l'encorafénib et à 81,7 % dans le groupe recevant le vémurafénib. La durée de réponse médiane pour les réponses confirmées était de 16,6 mois dans le groupe recevant l'encorafénib combiné au binimétinib (IC à 95 % de 12,2 à 20,4) et de 14,9 mois dans le groupe recevant l'encorafénib (IC à 95 % de 11,1 à non estimable).

Qualité de vie liée à la santé

La QVLS était un critère d'évaluation secondaire dans l'essai COLUMBUS et a été mesurée au moyen de trois échelles : le FACT-M, le QLQ-C30 de l'EORTC et l'EQ-5D-5L. Le FACT-M (version 4) est un questionnaire sur la QV propre au mélanome.

La QVLS a été évaluée toutes les 8 semaines à partir de la répartition aléatoire durant les 24 premiers mois (jusqu'à la semaine 105), puis toutes les 12 semaines par la suite jusqu'à la progression de la maladie établie par le CECI. Les taux d'adhésion qui ont été calculés pour les patients qui recevaient encore un traitement à la date de l'évaluation sont de 82 % à 90 %. Les scores moyens au départ pour les trois instruments étaient semblables entre les groupes de traitement. L'évaluation des changements aux scores du FACT-M et du QLQ-C30 de l'EORTC au fil du temps montre des résultats légèrement plus favorables dans le groupe recevant l'encorafénib combiné au binimétinib. Les scores à l'EQ-5D-5L montrent une légère amélioration dans le groupe recevant l'encorafénib combiné au binimétinib ou demeurent inchangés (dans les groupes recevant le vémurafénib ou l'encorafénib en monothérapie) au jour 1 du cycle 3 par rapport au départ, puis les scores ont diminué au fil du temps dans tous les groupes de traitement. Malgré les petites améliorations à la QV dans les trois échelles (0,1 à 4 points), aucun groupe de traitement n'a atteint la différence minimale importante (entre 5 et 9 points pour le FACT-M, plus de 10 points pour le QLQ-C30 de l'EORTC et 4,5 points pour l'EQ-5D-5L).

Il convient de noter que les résultats de l'évaluation de la QVLS sont considérés comme exploratoires en raison de l'absence de contrôle du risque d'erreur de type 1 dans la hiérarchie des tests. De plus, la collecte de données portant uniquement sur les patients qui ont poursuivi l'étude introduit un biais et fait augmenter le bénéfice observé. On note également une incertitude additionnelle dans deux des échelles utilisées (QLQ-C30 de l'EORTC et EQ-5D-5L), car elles ne sont pas validées pour les patients atteints d'un mélanome.

Effets néfastes (innocuité)

La majorité (> 98 %) des patients de l'essai COLUMBUS ont présenté au moins un EI. Les EI (de tous grades) les plus couramment déclarés dans le groupe recevant l'encorafénib combiné au binimétinib sont la nausée (41,1 %), la diarrhée (36,5 %), la fatigue (28,6 %) et l'arthralgie (25,5 %). La nausée et la diarrhée sont survenues plus souvent dans le groupe recevant l'encorafénib combiné au binimétinib (41,1 % et 36,5 %) que dans les groupes recevant l'encorafénib (38,5 % et 13,5 %) ou le vémurafénib (33,9 % et 33,9 %) en monothérapie. De plus, la plupart des patients ont présenté des atteintes cutanées et sous-cutanées (encorafénib : 95,8 %; vémurafénib : 91,4 %); cependant, cet EI était moins courant dans le groupe recevant l'encorafénib combiné au binimétinib (65,1 %). L'incidence des EI de grade 3 ou 4 était plus faible dans le groupe recevant l'encorafénib combiné au binimétinib (57,8 %) que dans les groupes recevant l'encorafénib (66,1 %) ou le vémurafénib (63,4 %). Les EI de grade 3 ou 4 les plus courants dans le groupe recevant l'encorafénib combiné au binimétinib sont la diarrhée (2,6 %), la fatigue (2,1 %) et la nausée (1,6 %). L'EI grave de grade 3 ou 4 le plus courant est la pyrexie, qui est survenue plus fréquemment dans le groupe recevant l'encorafénib combiné au binimétinib (2,6 %) que dans les groupes recevant l'encorafénib (1 %) ou le vémurafénib (0 %) en monothérapie. Dans l'ensemble, 12,5 % des patients recevant l'encorafénib combiné au binimétinib, 14,1 % des patients recevant l'encorafénib, et 16,7 % des patients recevant le vémurafénib ont abandonné le traitement en raison des EI. La raison la plus couramment citée dans le groupe recevant l'encorafénib combiné au binimétinib est l'élévation des taux d'alanine transaminase et d'aspartate transaminase (2,6 %). Le taux de mortalité est semblable dans tous les groupes de traitement. Dans le groupe recevant l'encorafénib combiné au binimétinib, il y a eu 17 décès (8,9 %), comparativement à 14 (7,3 %) dans le groupe recevant l'encorafénib et à 19 (10,2 %) dans celui recevant le vémurafénib. La majorité des décès (80 %) sont attribuables à la progression de la maladie.

Données probantes indirectes

L'équipe d'examen de l'ACMTS a recensé d'autres traitements combinés par iBRAF/iMEK et immunothérapies à titre de comparateurs clés de l'encorafénib combiné au binimétinib dans le traitement du mélanome inopérable ou métastatique chez les patients porteurs d'une mutation *BRAF* V600. Les autres traitements combinés par iBRAF/iMEK recensés sont le dabrafénib combiné au tramétinib, et le vémurafénib combiné au cobimétinib. Les principaux agents immunothérapeutiques ciblés à titre de comparateurs sont le pembrolizumab, le nivolumab, l'ipilimumab et le nivolumab combiné à l'ipilimumab. En l'absence d'essais comparant l'efficacité et l'innocuité de l'encorafénib combiné au binimétinib à celles de ces comparateurs, quatre comparaisons de traitements indirectes ont été examinées et ont fait l'objet d'une évaluation critique : une MR bayésienne non publiée soumise par le promoteur axée sur les essais portant sur la combinaison iBRAF/iMEK et faisant état de résultats en matière de SG et de SSP; une comparaison de traitement indirecte ajustée (méthode Bucher) axée sur les essais portant sur les traitements par iBRAF/iMEK et faisant état du TRG et des EI de grade 3 et 4 en plus de la SG et de la SSP; une MR bayésienne qui compare le dabrafénib combiné au tramétinib à d'autres combinaisons d'iBRAF/iMEK (notamment l'encorafénib combiné au binimétinib), à la monothérapie par des inhibiteurs de BRAF, à des agents immunothérapeutiques, et à des agents chimiothérapeutiques; et une MR bayésienne qui compare un groupe de chimiothérapies à divers agents immunothérapeutiques, agents ciblés et autres chimiothérapies.

- Malgré les différences de méthodologie et de dates de fin de collecte des données utilisées, toutes les MR en viennent à une conclusion semblable, soit qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative sur le plan de la SG et de la SSP entre les trois combinaisons d'iBRAF/iMEK dans le traitement du mélanome inopérable ou métastatique. Dans l'ensemble, les données limitées semblent indiquer que, sur le plan de la SG et de la SSP, l'efficacité de l'encorafénib combiné au binimétinib est semblable à celle du dabrafénib combiné au tramétinib et du vémurafénib combiné au cobimétinib. Cependant, cette conclusion est hautement incertaine en raison de la déclaration incomplète ou imprécise des méthodes des MR, des réseaux de petite taille ou épars, de l'imprécision des résultats, et de l'influence inconnue des traitements administrés après la progression sur les résultats observés, particulièrement la SG.
- L'une des MR évaluait le TRG et n'a montré aucune différence statistiquement significative entre les traitements combinés à cet égard.
- Une MR incluait une comparaison indirecte des effets toxiques de grade 3 ou 4 entre les traitements combinés par iBRAF/iMEK. Elle a révélé que les effets toxiques sont différents entre les trois régimes thérapeutiques. Lorsqu'on le compare à l'encorafénib combiné au binimétinib, le vémurafénib combiné au cobimétinib est associé à une incidence beaucoup plus élevée d'effets toxiques hépatiques, d'éruptions cutanées, d'arthralgie, de carcinomes basocellulaires et de diarrhée de grade 3 et 4, mais à une incidence plus faible de fraction d'éjection ventriculaire gauche réduite. En comparant le dabrafénib combiné au tramétinib à l'encorafénib combiné au binimétinib, on a observé peu de différences statistiquement significatives en ce qui concerne les effets toxiques de grade 3 et 4. Seule l'hypertension est survenue plus fréquemment avec le dabrafénib combiné au tramétinib, alors que seul le carcinome épidermoïde est survenu plus souvent avec l'encorafénib combiné au binimétinib. Il convient de noter que les intervalles de confiance étaient larges, ce qui reflète l'incertitude des résultats.
- Une MR incluait des comparaisons d'un traitement combiné par iBRAF/iMEK (dabrafénib et tramétinib) et d'immunothérapies, qui sont les comparateurs clés des combinaisons d'iBRAF/iMEK dans le traitement de première intention du mélanome inopérable ou métastatique. Les comparaisons entre les agents de ces deux classes revêtent un grand intérêt clinique. Cependant, les résultats des comparaisons entre le dabrafénib combiné au tramétinib et les immunothérapies sont difficiles à interpréter en raison des incohérences entre les résultats en matière de SG et de SSP pour les mêmes comparaisons.

Données probantes économiques

Cout et rapport cout/efficacité

L'encorafénib est offert en capsules de 75 mg au prix indiqué de 50,25 $ la capsule alors que le binimétinib est offert en comprimés de 15 mg au prix indiqué de 36,50 $ le comprimé. Le régime posologique recommandé est de 450 mg d'encorafénib une fois par jour en combinaison avec 45 mg de binimétinib deux fois par jour. Aux prix indiqués par le promoteur, le cout du traitement par l'encorafénib combiné au binimétinib pour 28 jours est de 14 574 $ par patient.

Le promoteur a soumis une analyse cout/utilité fondée sur un modèle de survie partitionné à trois états comparant l'encorafénib en combinaison avec le binimétinib à des traitements

ciblés comme le vémurafénib en monothérapie, le dabrafénib combiné au tramétinib, et le vémurafénib combiné au cobimétinib dans le traitement du mélanome inopérable ou avancé porteur d'une mutation *BRAF* V600. L'analyse a été effectuée du point de vue d'un payeur de soins de santé financé par les fonds publics, et les couts et les années de vie ajustées en fonction de la qualité (AVAQ) ont été modélisés sur un horizon temporel de 20 ans. Tous les patients entrent dans le modèle à l'état de santé de « survie sans progression » et la proportion de patients dont la maladie n'a pas progressé, dont la maladie a progressé ou qui sont décédés à n'importe quel moment durant l'horizon temporel du modèle est dérivée de courbes de survie non mutuellement exclusives. L'efficacité clinique de l'encorafénib combiné au binimétinib et du vémurafénib en monothérapie se fonde sur l'essai COLUMBUS, et la SG a été ajustée d'après les données du registre sur le mélanome de l'American Joint Committee on Cancer et de l'essai CheckMate 066. Les RRI du dabrafénib combiné au tramétinib et du vémurafénib combiné au cobimétinib proviennent de la MR commandée par le promoteur dans laquelle le vémurafénib en monothérapie était le traitement principal. Les RRI ont ensuite été appliqués aux courbes de la SG et de la SSP extrapolées pour l'encorafénib combiné au binimétinib. En dérivant les couts d'acquisition du traitement, les couts des médicaments ont été ajustés en fonction de l'intensité relative de la dose observée dans leurs essais cliniques respectifs.

Les principales limites suivantes ont été relevées :

- Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS ont soulevé des préoccupations concernant le choix des comparateurs. Le vémurafénib en monothérapie est seulement prescrit environ 5 % du temps dans la pratique canadienne étant donné la réponse accrue obtenue avec les traitements ciblés combinés et leur tolérabilité supérieure, alors que l'immunothérapie, un traitement de première intention du mélanome inopérable ou métastatique porteur d'une mutation *BRAF*, ne fait pas partie des comparateurs dans l'évaluation économique soumise.
- L'efficacité comparative de l'encorafénib combiné au binimétinib et d'autres traitements ciblés combinant iBRAF/iMEK est incertaine puisque des enjeux persistent quant à la validité interne de la MR soumise par le promoteur.
- Puisque les traitements subséquents que les patients ont reçus dans les essais ne sont pas représentatifs de la pratique clinique canadienne, les gains d'AVAQ estimés après la progression sont hautement incertains.
- Les couts des médicaments oraux sont sous-estimés étant donné les ajustements inadéquats visant à tenir compte de l'intensité relative de la dose.

L'ACMTS a effectué de nouvelles analyses pour aborder les limites relevées, et a notamment retiré le vémurafénib en monothérapie à titre de comparateur, supposé une efficacité et un temps écoulé avant l'abandon du traitement équivalents pour tous les traitements combinés par iBRAF/iMEK, et établi une intensité relative de la dose de 100 % pour tous les médicaments oraux. D'après les nouvelles analyses de l'ACMTS, l'encorafénib combiné au binimétinib est supérieur à d'autres traitements ciblés combinant iBRAF/iMEK aux prix courants disponibles puisque ses couts totaux sont plus faibles (633 406 $; vémurafénib combiné au cobimétinib : 675 449 $; dabrafénib combiné au tramétinib : 684 588 $) et qu'il procure un gain d'AVAQ semblable (5,16). L'ACMTS n'a pas été en mesure de pallier l'absence de données cliniques comparatives pour orienter la comparaison entre l'encorafénib combiné au binimétinib et les immunothérapies. La plupart des régimes immunothérapeutiques sont moins dispendieux que l'encorafénib combiné au binimétinib aux prix indiqués par le promoteur lorsqu'on regarde les couts annuels moyens des médicaments.

Impact budgétaire

Le promoteur estime que les économies budgétaires différentielles associées au remboursement de l'encorafénib combiné au binimétinib sont de 21 470 467 $ sur trois ans. L'ACMTS a relevé des limites dans l'analyse d'impact budgétaire soumise et a effectué une nouvelle analyse pour ajuster l'intensité relative de la dose à 100 % pour les traitements oraux. D'après cette réanalyse, les économies budgétaires différentielles estimées associées au remboursement de l'encorafénib combiné au binimétinib sont de 15 733 868 $ sur trois ans. L'ACMTS n'a pas pu pallier les limites associées aux comparateurs inclus et l'incertitude concernant la taille de la population. Si des prix négociés sont utilisés pour les comparateurs, l'encorafénib combiné au binimétinib n'engendrera pas nécessairement les économies budgétaires déclarées.

Membres du CEEP

Les Drs Maureen Trudeau (présidente), Catherine Moltzan (vice-présidente), Jennifer Bell, Kelvin Chan, Matthew Cheung, Winson Cheung, Michael Crump, Avram Denburg, Leela John, Christine Kennedy, Christian Kollmannsberger, Christopher Longo, Marianne Taylor et W. Dominika Wranik, MM. Daryl Bell et Cameron Lane, et Mme Valerie McDonald.

Date de la réunion : Le 13 mai 2021

Absences : Aucune.

Conflits d'intérêts : Un membre n'a pas voté en raison d'un conflit d'intérêts.