

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Pembrolizumab (Keytruda)

Indication : Dans le traitement du cancer du col de l'utérus persistant, métastatique ou récidivant chez l'adulte dont les tumeurs expriment le ligand de mort cellulaire programmée de type 1 (PD-L1; score combiné positif ≥ 1), selon un test validé, en combinaison avec une chimiothérapie avec ou sans bévacizumab.

Promoteur : Merck Canada

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions

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 dûment mentionnés.

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

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

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

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Keytruda?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Keytruda chez l'adulte dans le traitement du cancer du col de l'utérus persistant, métastatique ou récidivant dont les tumeurs expriment le ligand de mort cellulaire programmée de type 1 (PD-L1; score combiné positif [SCP] ≥ 1), établi au moyen d'un test validé, combiné à une chimiothérapie avec ou sans bévacizumab, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Keytruda ne doit être remboursé que dans le traitement du cancer du col de l'utérus persistant, métastatique ou récidivant dont les tumeurs expriment le PD-L1 (SCP ≥ 1), ne se prêtant pas à un traitement curatif, chez l'adulte en assez bonne santé (bon indice fonctionnel, selon l'évaluation d'un spécialiste) et n'ayant jamais reçu de chimiothérapie à action générale contre le cancer du col de l'utérus avancé ou métastatique, et admissible à la chimiothérapie de référence, avec ou sans bévacizumab.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Keytruda ne doit être remboursé que s'il est prescrit en combinaison avec une chimiothérapie à base de sel de platine avec ou sans bévacizumab, s'il est administré par un clinicien ayant l'expérience de l'immunochimiothérapie, et si son prix est réduit.

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

- Les données probantes tirées d'un essai clinique indiquent que Keytruda en combinaison avec la chimiothérapie de référence, avec ou sans bévacizumab, prolonge la survie et retarde la progression de la maladie comparativement à la chimiothérapie de référence seule. Il entraîne également des effets secondaires maîtrisables, ce que les patients considèrent comme un résultat important.
- À la lumière de l'évaluation menée par l'ACMTS sur les données d'économie de la santé, Keytruda ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Une réduction du prix est donc requise. Le remboursement de Keytruda devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics environ 125 648 400 \$ sur trois ans.

Autres renseignements

Qu'est-ce que le cancer du col de l'utérus?

Le cancer du col de l'utérus est un type de cancer qui prend le plus souvent naissance dans les cellules malpighiennes tapissant le col. Il peut persister lorsque les traitements administrés sont inefficaces (persistant), se propager à d'autres parties de l'organisme (métastatique) ou réapparaître après un traitement (récidive). La majorité des cas de cancer du col de l'utérus sont associés à des infections persistantes par des souches de VPH à haut risque oncogène.

Besoins non comblés en contexte de cancer du col de l'utérus persistant, métastatique ou récidivant

Le cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique est traité par chimiothérapie avec ou sans bévacizumab, mais comme toutes les patientes n'obtiennent

pas de réponse avec les traitements existants, il est nécessaire de leur offrir des traitements plus efficaces.

Combien coute Keytruda?

Le traitement par Keytruda devrait couter environ 11 733 \$ pour 28 jours.

Recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA (CEEP) de l'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser le pembrolizumab en combinaison avec une chimiothérapie avec ou sans bévacicumab dans le traitement du cancer du col de l'utérus persistant, métastatique ou récidivant chez l'adulte dont les tumeurs expriment le ligand de mort cellulaire programmée de type 1 (PD-L1; score combiné positif [SCP] ≥ 1), selon un test validé, sous réserve des conditions énoncées au [tableau 1](#).

Justification

Un essai clinique randomisé de phase III, mené contre placebo dans plusieurs centres (KEYNOTE-826), montre que l'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie, avec ou sans bévacicumab, procure des bénéfices cliniques supplémentaires dans le traitement du cancer du col de l'utérus persistant, métastatique ou récidivant chez l'adulte dont la tumeur exprime le PD-L1 (SCP ≥ 1). Les résultats de cet essai indiquent que l'administration de pembrolizumab toutes les 3 semaines en combinaison avec la chimiothérapie de référence, avec ou sans bévacicumab, pendant un total de 35 cycles, est associée à un allongement statistiquement significatif et d'importance clinique de la survie globale (SG) au terme d'un suivi médian de 18,3 mois (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,64; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,50 à 0,81; P = 0,000 1), comparativement à un placebo également administré en combinaison avec la chimiothérapie de référence. L'ajout de pembrolizumab au traitement de référence (TR) entraîne également un allongement statistiquement significatif de la survie sans progression (SSP) (RRI = 0,62; IC à 95 % de 0,50 à 0,77; P < 0,000 1), comparativement au placebo. En outre, il ne semble pas détériorer la qualité de vie liée à la santé (QVLS), bien que ce critère soit exploratoire. Le pembrolizumab est associé à un profil de toxicité maîtrisable.

Les patients mettent en avant plusieurs besoins, dont l'accès à des traitements efficaces qui maintiennent la qualité de vie, atténuent les effets secondaires des traitements usuels existants et retardent l'apparition des symptômes. Selon le CEEP, le pembrolizumab, grâce à son profil de toxicité maîtrisable et à sa capacité à retarder l'apparition des symptômes, comble certains de ces besoins.

D'après le prix du pembrolizumab soumis par le promoteur et les prix accessibles au public de tous les autres médicaments, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du pembrolizumab combiné au TR est de 272 958 \$ l'AVAQ par rapport au TR seul. À cette valeur de RCED et au seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ, le pembrolizumab ne s'avère pas rentable dans le traitement du cancer du col de l'utérus persistant, métastatique ou récidivant chez l'adulte dont la tumeur exprime le PD-L1 (SCP ≥ 1), selon un test validé. Une réduction de prix est donc nécessaire pour que le pembrolizumab soit considéré comme rentable au seuil établi.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Amorce du traitement		
<p>1. Le traitement par le pembrolizumab en combinaison avec la chimiothérapie, avec ou sans bévacizumab, n'est remboursé que si tous les critères suivants concernant l'amorce du traitement sont remplis :</p> <p>1.1. la tumeur ne se prête pas à un traitement curatif;</p> <p>1.2. la patiente n'a pas reçu de chimiothérapie à action générale contre le cancer du col de l'utérus avancé ou métastatique (à l'exception de cisplatine combiné à de la radiothérapie dans le cadre d'un traitement à visée curative);</p> <p>1.3. la patiente est candidate à la chimiothérapie de référence, avec ou sans bévacizumab;</p> <p>1.4. la patiente présente un bon indice fonctionnel;</p> <p>1.5. la tumeur exprime le PD-L1 (SCP \geq 1), selon un test validé.</p>	<p>Dans l'essai KEYNOTE-826, le traitement par le pembrolizumab a procuré un bénéfice d'importance clinique lorsque toutes ces conditions étaient réunies.</p>	—
<p>2. La patiente ne présente pas de métastases actives au SNC ni de maladie auto-immune importante.</p>	<p>Comme les patientes admises à l'essai KEYNOTE-826 ne présentaient pas de métastases actives au SNC ni de maladie auto-immune importante, on ignore si le pembrolizumab aurait un effet bénéfique dans ces situations.</p>	—
Cessation		
<p>3. Le traitement par le pembrolizumab est arrêté si l'une des situations suivantes survient :</p> <p>3.1. progression clinique de la maladie;</p> <p>3.2. apparition d'effets toxiques inacceptables.</p>	<p>Ces conditions sont conformes à celles de l'essai KEYNOTE-826, à l'opinion des cliniciens experts et à la pratique clinique courante.</p>	—
<p>4. La durée maximale du remboursement est de 105 semaines lorsque le pembrolizumab est administré toutes les 3 semaines ou de 108 semaines lorsqu'il est administré toutes les 6 semaines, pourvu qu'il ne soit pas nécessaire de cesser le traitement d'après les critères établis.</p>	<p>Dans l'essai KEYNOTE-826, le pembrolizumab a été administré toutes les 3 semaines pendant un maximum de 35 cycles. Selon la monographie, on peut aussi l'administrer toutes les 6 semaines pendant un maximum de 18 cycles.</p>	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Prescription		
5. Le pembrolizumab est prescrit et administré dans un centre de cancérologie par des professionnels de la santé qualifiés et possédant une expérience de l'administration de schémas d'immunochimiothérapie.	Cette condition vise à s'assurer que le traitement n'est prescrit qu'aux personnes pour qui il est approprié et que les effets indésirables sont maîtrisés de façon optimale et rapide.	—
6. Le pembrolizumab doit être prescrit en combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine, avec ou sans bévacicumab.	Dans l'essai KEYNOTE-826, le pembrolizumab a été administré en combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine, avec ou sans bévacicumab.	Étant donné que les temps d'attente pour l'analyse de l'expression de PD-L1 varient d'un centre de cancérologie à l'autre, le CEEP estime que l'on peut commencer par administrer la chimiothérapie, avec ou sans bévacicumab, et planifier l'ajout du pembrolizumab dès l'obtention du SCP pour l'expression de PD-L1.
Prix		
7. Une baisse de prix.	Le RCED du pembrolizumab combiné au TR est de 272 958 \$ l'AVAQ comparativement au TR seul. Une réduction de prix de 90 % est nécessaire pour que le pembrolizumab combiné au TR ait un RCED de 50 000 \$ l'AVAQ par rapport au TR seul.	—
Faisabilité de l'adoption		
8. La faisabilité de l'adoption du pembrolizumab est examinée.	Au prix indiqué, il faut se pencher sur l'ampleur de l'incertitude de l'impact budgétaire pour assurer la faisabilité de l'adoption étant donné la différence entre l'estimation du promoteur et celle de l'ACMTS.	—

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; EI = effet indésirable; PD-L1 = ligand de mort cellulaire programmée de type 1; RCED = rapport coût/efficacité différentiel; SCP = score combiné positif; SNC = système nerveux central; TR = traitement de référence

Points de discussion

- Bien que l'effet du pembrolizumab sur la QVLS soit incertain, il ne semble pas avoir d'effet néfaste chez les patientes ayant reçu ce médicament. D'après les données probantes, il pourrait retarder la détérioration de la QVLS selon les mesures effectuées, bien que cela reste incertain compte tenu de la nature exploratoire de ce critère.
- Le profil de toxicité du pembrolizumab est bien établi et les médecins ont l'expérience leur permettant de maîtriser les effets indésirables (EI).

- En cas de progression de la maladie après la fin des cycles de traitement, il est possible de reprendre le traitement initial, et d'administrer à nouveau du pembrolizumab toutes les 3 semaines pendant un maximum de 17 cycles.
- Comme dans le protocole de l'essai KEYNOTE-826, le traitement par le pembrolizumab peut être arrêté à la discrétion du médecin traitant à condition qu'il ait été administré pendant un total d'au moins 8 cycles (environ 24 semaines), dont 2 cycles après l'obtention d'une réponse complète (RC).

Contexte

Le cancer du col de l'utérus est généralement regroupé en types histologiques de tumeurs épithéliales, dont les carcinomes épidermoïdes, les adénocarcinomes, les carcinomes adénoquameux mixtes et d'autres types histologiques. La majorité des cas de cancers du col de l'utérus sont associés à des infections persistantes par des souches de VPH à haut risque oncogène. Même si l'on s'attend à ce que les programmes de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus au moyen de la cytologie, mis en œuvre dans tout le Canada, et les vastes campagnes de vaccination contre le VPH menées récemment continuent de réduire l'incidence de ce cancer et les taux de mortalité pendant de nombreuses années, ce cancer demeure un problème de santé publique. D'après les statistiques canadiennes de 2021 sur le cancer du col de l'utérus, environ 1 450 Canadiennes reçoivent chaque année un diagnostic de cancer du col de l'utérus, dont 12 % au stade IV, et 380 en meurent. La chirurgie et la radiothérapie, seules ou en combinaison, sont les interventions indiquées dans le cadre du traitement principal. Elles ne s'avèrent pas toujours efficaces, puisque le cancer persiste, récidive ou devient métastatique dans 10 % à 20 % des cas, pouvant alors imposer un très lourd fardeau aux patientes et aux familles, par ses répercussions sur la vie quotidienne et professionnelle, les rapports sexuels, l'activité physique et le sommeil. De nos jours, la chimiothérapie, avec ou sans ajout de bévacicumab, selon qu'il existe ou non des contreindications, constitue le traitement de référence du cancer du col de l'utérus persistant, métastatique ou récidivant après le traitement principal faisant appel à la chirurgie et à la radiothérapie.

La majorité des tumeurs cancéreuses du col de l'utérus expriment le PD-L1, ce qui explique pourquoi des études sur l'emploi d'un inhibiteur de point de contrôle dans le traitement de ce cancer ont été menées. Le pembrolizumab est un inhibiteur de PD-1 (administré en perfusion intraveineuse de 30 minutes) qui a fait l'objet d'études en combinaison avec une chimiothérapie de référence, avec ou sans bévacicumab. La posologie recommandée est de 200 mg toutes les 3 semaines ou de 400 mg toutes les 6 semaines, par voie IV, jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables, et ne doit pas dépasser 35 doses de 200 mg ou 18 doses de 400 mg, ou 24 mois, selon la plus longue de ces deux périodes.

Santé Canada a autorisé l'emploi du pembrolizumab dans le traitement du cancer du col de l'utérus persistant, métastatique ou récidivant chez l'adulte dont les tumeurs expriment le PD-L1 (SCP ≥ 1), selon un test validé, en combinaison avec la chimiothérapie, avec ou sans bévacicumab. Le pembrolizumab est un inhibiteur de point de contrôle immunitaire. On l'administre par perfusion IV, à raison de 200 mg toutes les 3 semaines ou de 400 mg toutes les 6 semaines, conformément à la posologie recommandée dans la monographie.

Sources d'information utilisées par le Comité

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

- l'examen d'un essai clinique randomisé contre placebo, mené chez des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, métastatique ou récidivant;
- les points de vue de patientes recueillis par un groupe de défense des intérêts des patients de VPH Action Globale;
- 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 points de vue de deux cliniciens spécialistes expérimentés dans le diagnostic et le traitement du cancer du col de l'utérus;
- les observations présentées par un groupe de cliniciens, soit le Comité consultatif sur les médicaments (CCM) contre les cancers gynécologiques de Santé Ontario-Action cancer Ontario (SO-ACO);
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

Points de vue des parties prenantes

Observations des patients

VPH Action Globale, un groupe de défense des intérêts des patients, en collaboration avec le Réseau canadien des survivants du cancer (RCSC), a transmis un compte rendu conjoint à propos du traitement du cancer du col de l'utérus persistant, métastatique ou récidivant chez l'adulte dont la tumeur exprime le PD-L1 (SCP ≥ 1), selon un test validé. Les commentaires ont été recueillis entre mars et mai 2022 par l'entremise de l'organisme The Blue Ribbon Project Inc., qui a sollicité l'aide de vingt-quatre cliniciens par courriel et de cinq organismes internationaux par Internet pour recenser les patientes atteintes d'un cancer avancé du col de l'utérus. Huit patientes et aidants ou aidantes, soit cinq provenant du Canada et trois des États-Unis, ont soumis des données dans le cadre d'une enquête en ligne. Parmi les répondants, six patientes avaient reçu un diagnostic de cancer métastatique et une, un diagnostic de cancer au stade III, et trois avaient reçu le traitement faisant l'objet du présent examen et en avaient donc une expérience directe.

La fatigue, les douleurs dans la région pelvienne ou lombaire, et les saignements vaginaux anormaux après la ménopause font partie des trois principaux symptômes physiques mentionnés par les patientes. L'incertitude, l'anxiété, les crises de panique ou la dépression, ainsi que le sentiment d'isolement ou de solitude sont au nombre des principaux problèmes psychosociaux rapportés par les répondants.

En réponse à la question de l'enquête sur les effets secondaires des traitements actuels, les patientes décrivent la douleur pendant les rapports sexuels, la difficulté à uriner et à aller à la selle, ainsi que les fuites vaginales d'urine ou de matières fécales, qui ont des répercussions négatives sur la vie quotidienne. En réponse à la question sur les aspects liés aux résultats qu'elles prennent en considération lors de l'évaluation de nouveaux traitements, toutes les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus métastatique

donnent la préférence au « maintien de la qualité de vie » et à « l'accès à une nouvelle option de traitement », puis à la « réduction des effets secondaires des médicaments ou traitements actuels », et enfin au « retardement de l'apparition des symptômes ». En ce qui concerne la description de leur expérience du médicament à l'étude, deux des trois patientes ayant déjà reçu du pembrolizumab font état d'un « effet positif » puisqu'elles ne présentaient plus de signes de la maladie après le traitement, la troisième mentionne avoir éprouvé des effets secondaires minimaux. Parmi les effets indésirables du pembrolizumab mentionnés par les patientes figurent, entre autres, la néphrite interstitielle de grade 2, les nausées, la sensation de fatigue ou de faiblesse inhabituelle, la diarrhée, les éruptions cutanées, les douleurs articulaires, la fièvre, la peau sèche et les ongles cassants. Les trois patientes indiquent que le médicament à l'étude leur a permis de maîtriser la progression de la maladie mais aussi les symptômes plus efficacement pendant le traitement, tout en étant facile à administrer. En ce qui a trait aux effets secondaires du traitement que les patientes considèrent comme acceptables, les deux patientes ayant répondu à cette question citent les démangeaisons, les éruptions cutanées, les faibles taux d'hormone thyroïdienne, la diminution de l'appétit et la dépigmentation en plaques de la peau (vitiligo).

Observations de cliniciens

Cliniciens experts consultés par l'ACMTS

Deux cliniciens experts possédant de l'expérience dans le traitement du cancer du col de l'utérus soulignent la profonde nécessité de disposer d'autres traitements efficaces contre le cancer du col de l'utérus persistant, métastatique ou récidivant. Ils reconnaissent que les mesures courantes des résultats reflétant la réponse au traitement, la durée de réponse, les statistiques de survie, les effets toxiques et les mesures de la qualité de vie sont conformes aux critères d'évaluation utilisés dans l'essai clinique en cours KEYNOTE-826. Selon eux, le pembrolizumab devrait être administré dans des centres capables d'assurer une surveillance étroite visant à détecter et à prendre en charge rapidement les effets toxiques à médiation immunitaire et d'offrir aux patientes de l'information appropriée.

Groupe de cliniciens

Un groupe de cliniciens du CCM contre les cancers gynécologiques de SO-ACO a fourni des commentaires au sujet du traitement du cancer du col de l'utérus persistant, métastatique ou récidivant chez l'adulte dont les tumeurs expriment le PD-L1 (SCP ≥ 1), selon un test validé. Le groupe indique que le pembrolizumab améliorerait l'efficacité des traitements dans les limites de l'indication présentée et répondrait aux besoins non comblés, étant donné que cette population de patientes ne dispose d'aucun traitement curatif, et seulement d'un très petit nombre de traitements de deuxième intention. Le pembrolizumab devrait être administré dans le traitement de première intention du cancer du col de l'utérus persistant, métastatique ou récidivant lorsque les tumeurs expriment le PD-L1. Lorsque ce n'est pas le cas ou si le pembrolizumab est contre-indiqué, son utilisation est considérée comme moins pertinente. Son arrêt est indiqué en cas de progression de la maladie ou d'apparition d'effets toxiques.

Observations des régimes d'assurance médicaments

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

Tableau 2 : Sommaire des observations des régimes d'assurance médicaments et des réponses du clinicien expert

Questions	Réponse des cliniciens experts
Compareurs pertinents	
<p>Dans l'essai KEYNOTE-826, le comparateur est un placebo administré en combinaison avec du paclitaxel à 175 mg/m² et un sel de platine (cisplatine à 50 mg/m² ou carboplatine à une SSC de 5), avec ou sans bévacicumab à 15 mg/kg (ajout effectué conformément à la pratique locale), toutes les 3 semaines. Dans ce contexte, les normes de pratiques actuelles recommandent d'administrer une bichimiothérapie à base de platine, avec ou sans bévacicumab, ou d'autres schémas de bichimiothérapie comme un sel de platine en combinaison avec du topotécan ou un taxane en combinaison avec du topotécan, ou encore une monothérapie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Est-il approprié d'administrer d'autres schémas de chimiothérapie de fond en combinaison avec le pembrolizumab (avec ou sans bévacicumab) en cas de contrindications aux sels de platine ou au taxane? 	<p>Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS notent que le paclitaxel à 175 mg/m² en combinaison avec du carboplatine à une SSC de 5, et du bévacicumab si ce dernier est toléré, est un traitement de référence bien établi, utilisé chez 95 % ou plus des patientes. Il est rare que les cliniciens aient recours à d'autres combinaisons. Cependant, en cas de contrindications au paclitaxel ou au carboplatine, on peut utiliser d'autres agents en fonction des caractéristiques de la patiente.</p>
<p>Dans l'essai KEYNOTE-826, une deuxième modification a été apportée au protocole, limitant la durée d'administration de la chimiothérapie à 6 cycles, sauf chez les patientes qui continuaient d'en retirer un bénéfice clinique sans présenter d'effets secondaires inacceptables, après consultation du promoteur.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Existe-t-il des données probantes cliniques appuyant la poursuite de la chimiothérapie de fond au-delà de 6 cycles chez les patientes qui ne présentent pas d'intolérance et continuent d'en retirer un bénéfice clinique? 	<p>Le CEEP et les cliniciens experts mentionnent l'absence de données probantes cliniques étayant l'administration de la chimiothérapie au-delà de 6 cycles, mais ajoutent qu'il s'agit d'une pratique clinique courante. Les cliniciens experts recommandent de suivre le schéma thérapeutique utilisé dans l'essai clinique qui autorisait la poursuite de la chimiothérapie au-delà de 6 cycles.</p>
Amorce du traitement	
<p>Peut-on reprendre le traitement par le pembrolizumab pendant 17 cycles (1 an) au plus chez les patientes qui l'ont déjà reçu pendant 2 ans qui connaissent une progression ou une récurrence de la maladie après la fin du traitement initial?</p>	<p>D'après le CEEP et les cliniciens experts, il est courant d'administrer à nouveau le pembrolizumab en cas de progression ou de récurrence de la maladie après la fin de 2 ans de traitement; cette pratique est d'ailleurs attendue dans l'indication visant le traitement du cancer du col de l'utérus.</p>
<p>S'il est permis de reprendre le traitement par le pembrolizumab, peut-on le faire dans le cadre d'une monothérapie ou en combinaison avec une chimiothérapie?</p>	<p>Selon le CEEP, on ne dispose pas de données probantes permettant de déterminer si l'efficacité du pembrolizumab serait supérieure en monothérapie ou en combinaison avec la chimiothérapie dans le cadre d'une reprise de traitement. En règle générale, la reprise de traitement est effectuée avec le schéma thérapeutique complet, c'est-à-dire qu'on l'administre en combinaison avec du paclitaxel et une chimiothérapie à base de sels de platine, avec ou sans bévacicumab.</p>

Questions	Réponse des cliniciens experts
Cessation du traitement	
Si un patient ne tolère pas le pembrolizumab en combinaison avec la chimiothérapie, peut-on poursuivre avec le pembrolizumab avec ou sans bévacicumab?	D'après le CEEP et les cliniciens experts, cette décision doit adhérer au protocole de l'essai KEYNOTE-826. Selon les cliniciens experts, il faudrait poursuivre le pembrolizumab, avec ou sans bévacicumab, après l'arrêt de la chimiothérapie chez les patientes qui ne la tolèrent pas.
Si un patient ne tolère pas le bévacicumab, peut-on poursuivre avec le pembrolizumab en combinaison avec la chimiothérapie?	En accord avec les cliniciens experts, le CEEP estime que si une patiente ne tolère pas le bévacicumab, il faudrait poursuivre le traitement par le pembrolizumab en combinaison avec la chimiothérapie, ce qui est conforme au protocole de l'essai KEYNOTE-826.
Y a-t-il un nombre minimal de cycles de chimiothérapie à administrer avec le pembrolizumab?	Les cliniciens experts recommandent de suivre le protocole de l'essai KEYNOTE-826, c'est-à-dire d'administrer la chimiothérapie pendant un maximum de 6 cycles, sauf si la patiente en retire un bénéfice clinique, auquel cas on peut continuer à l'administrer. Si la chimiothérapie n'est pas tolérée et qu'elle est interrompue avant la fin des 6 cycles, il faudrait poursuivre le pembrolizumab, avec ou sans bévacicumab. Le CEEP fait remarquer qu'il convient d'administrer la chimiothérapie pendant au moins 1 cycle en combinaison avec le pembrolizumab, avec ou sans bévacicumab, avant de passer au pembrolizumab, avec ou sans bévacicumab.
Prescription	
Dans l'essai KEYNOTE-826, le pembrolizumab a été administré toutes les 3 semaines, mais d'après la monographie, il est acceptable de l'administrer toutes les 3 semaines ou toutes les 6 semaines dans le cadre du traitement du cancer du col de l'utérus. • Est-il approprié d'administrer le pembrolizumab toutes les 6 semaines dans cette indication?	Le CEEP et les cliniciens experts indiquent qu'il n'y a pas de différence sur le plan clinique entre les deux posologies. Bien que dans l'essai, le pembrolizumab ait été administré à une dose de 200 mg toutes les 3 semaines, dans la pratique, certains cliniciens pourraient choisir une posologie de 400 mg toutes les 6 semaines afin de réduire le nombre de visites des patientes et le temps d'occupation du fauteuil.
Commentaire des régimes d'assurance médicaments (aucune réponse requise) : • S'ils décident de rembourser le pembrolizumab, les provinces et les territoires mettront en œuvre une posologie basée sur le poids, à savoir 2 mg/kg (jusqu'à un maximum de 200 mg) toutes les 3 semaines ou 4 mg/kg (jusqu'à un maximum de 400 mg) toutes les 6 semaines, par souci de cohérence avec la posologie remboursée dans d'autres indications.	Ce commentaire des régimes d'assurance médicaments vise à guider les délibérations du Comité.
Généralisabilité	
Les patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 2 ou plus devraient-ils être admissibles?	Les patientes ayant un indice fonctionnel ECOG de 2 n'ont pas été admises à l'essai KEYNOTE-826. Le CEEP et les cliniciens experts soulignent l'incertitude liée à l'ampleur des bénéfices dans cette population de patientes et estiment que la décision d'administrer le pembrolizumab en combinaison avec la chimiothérapie, avec ou sans bévacicumab, chez ces patientes, relève du clinicien traitant.

Questions	Réponse des cliniciens experts
<p>L'ajout du pembrolizumab à une chimiothérapie en cours, qu'il s'agisse d'une bichimiothérapie à base de sels de platine ou d'une autre chimiothérapie, avec ou sans bévacizumab, doit être autorisé pendant un laps de temps limité.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Quel est le laps de temps approprié pour ajouter le pembrolizumab à une chimiothérapie en cours ou qui vient de se terminer (chimiothérapie avec ou sans bévacizumab)? • Doit-on ajouter le pembrolizumab au bévacizumab, seulement lorsque la partie du traitement reposant sur la chimiothérapie est terminée? 	<p>Le CEEP et les cliniciens experts estiment raisonnable d'ajouter le pembrolizumab à une chimiothérapie en cours, avec ou sans bévacizumab, pourvu qu'il n'y ait pas eu de progression de la maladie.</p>
Prestation de soins	
<p>Commentaire des régimes d'assurance médicaments (aucune réponse requise) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le pembrolizumab est déjà préparé et administré dans de nombreux centres au Canada. Les professionnels de la santé possèdent une vaste expérience dans ce domaine. Les temps de préparation et d'administration du pembrolizumab sont relativement raisonnables et on ne s'attend pas à ce que cela augmente de façon importante l'utilisation des ressources du système de santé. Cependant, il y aurait des coûts supplémentaires associés au gaspillage de médicament, étant donné qu'un seul format est offert. 	<p>Ce commentaire des régimes d'assurance médicaments vise à guider les délibérations du Comité.</p>
Aspects systémique et économique	
<p>Commentaire des régimes d'assurance médicaments (aucune réponse requise) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'impact budgétaire lié à l'ajout du pembrolizumab au traitement de ces patientes est considérable par rapport à celui de la chimiothérapie administrée seule ou en combinaison avec le bévacizumab. 	<p>Ce commentaire des régimes d'assurance médicaments vise à guider les délibérations du Comité.</p>

ECOG = European Cooperative Oncology Group; SSC = surface sous la courbe

Données probantes cliniques

Description des études

KEYNOTE-826 est un essai clinique randomisé contre placebo de phase III, en cours, qui compare le pembrolizumab à un placebo, tous deux administrés en combinaison avec le TR, à des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, métastatique ou récidivant, confirmé par examen histologique, et n'ayant jamais reçu de chimiothérapie à action générale. Les patientes ont été randomisées dans deux groupes selon un rapport de 1:1, l'un recevant le pembrolizumab à 200 mg en combinaison avec le TR, l'autre le placebo en combinaison avec le TR. Le TR se compose de paclitaxel à 175 mg/m² et de cisplatine à 50 mg/m² ou de

carboplatine avec une surface sous la courbe (SSC) de 5, auquel on ajoute du bévacicumab à 15 mg/kg en l'absence de contre-indications. La randomisation fait l'objet d'une stratification en fonction de l'envahissement métastatique au moment du diagnostic initial, de la décision des chercheurs d'utiliser le bévacicumab (avant la randomisation) et du taux d'expression de PD-L1 (SCP < 1, de 1 à < 10 et ≥ 10). L'étude évalue six critères principaux comparant la SSP et la SG entre le pembrolizumab et le placebo, administrés en combinaison avec le TR, chez les patientes atteintes d'une tumeur exprimant le PD-L1 avec un SCP de 1 ou plus, ou un SCP de 10 ou plus, mais aussi chez toutes les patientes randomisées sans égard à l'expression de PD-L1, ce qui comprend celles présentant une tumeur exprimant le PD-L1 avec un SCP inférieur à 1 et celles pour lesquelles l'expression de PD-L1 est inconnue. Les critères secondaires évaluent le taux de réponse globale (TRG), la durée de réponse (DR), le taux de SSP à 12 mois, l'innocuité et la tolérabilité, ainsi que la QVLS. Dans l'ensemble, il y a 39 patientes (6,3 %) autochtones, notamment de l'Alaska, 110 patientes (17,8 %) asiatiques, 6 patientes (1,0 %) noires ou afro-américaines, 66 patientes (10,7 %) d'origines ethniques multiples, 360 patientes (58,3 %) blanches, et 35 patientes (5,7 %) dont la race n'est pas rapportée et 1 patiente pour laquelle cette donnée est manquante (0,2 %). Comparativement au groupe du placebo, le groupe du pembrolizumab comprend un nombre inférieur de patientes blanches (56 % contre 62,5 %) et un nombre supérieur de patientes de la région Asie-Pacifique (19,8 % contre 13,8 %). On ne note pas de différences significatives quant aux caractéristiques initiales des patientes atteintes d'une tumeur exprimant le PD-L1 avec un SCP de 10 ou plus.

Efficacité

Qualité de vie liée à la santé



Survie globale

La SG médiane des patientes présentant une tumeur exprimant le PD-L1 avec un SCP de 1 ou plus n'a pas été atteinte (IC à 95 % de 19,8 à non atteinte) dans le groupe du pembrolizumab et du TR et elle était de 16,3 mois (IC à 95 % de 14,5 à 19,4 mois) dans le groupe du placebo et du TR. Le RRI de la SG pour la comparaison entre le pembrolizumab et le placebo est de 0,65 (IC à 95 % de 0,50 à 0,81) avec une valeur de p de 0,0001 (après ajustement tenant compte des analyses multiples, au seuil nominal alpha unilatéral de 0,0054906). Le taux de SG à 12 mois était de 75,5 % (IC à 95 % de 69,7 % à 80 %) dans le groupe du pembrolizumab et de 63,1 % (IC à 95 % de 57 % à 68,5 %) et dans le groupe du placebo.

Survie sans progression

La SSP médiane des patientes présentant une tumeur exprimant le PD-L1 avec un SCP de 1 ou plus était de 10,4 mois (IC à 95 % de 9,7 à 12,3 mois) dans le groupe du pembrolizumab et du TR et de 8,2 mois (IC à 95 % de 6,3 à 8,5 mois) dans le groupe du placebo et du TR. Le RRI de la SSP pour la comparaison entre le pembrolizumab et le placebo est de 0,62 (IC à 95 %

de 0,50 à 0,77) avec une valeur de p inférieure à 0,0001 (après ajustement tenant compte des analyses multiples, au seuil nominal alpha unilatéral de 0,0014426). La SSP à 12 mois était de 45,5 % (IC à 95 % de 39,2 % à 51,5 %) dans le groupe du pembrolizumab et de 34,1 % (IC à 95 % de 28,3 % à 40 %) dans le groupe du placebo.

Taux de réponse global

Le taux de réponse global (TRG) chez les patientes présentant une tumeur exprimant le PD-L1 avec un SCP de 1 ou plus dans le groupe du pembrolizumab était de 68,1 % (IC à 95 % de 62,2 % à 73,6 %), dont un taux de RC de 22,7 %. Le TRG dans le groupe du placebo était de 50,2 % (IC à 95 % de 44,1 % à 56,2 %), dont un taux de RC de 13,1 %. La différence estimée entre le pembrolizumab et le placebo est donc de 18,0 % (IC à 95 % de 10,1 % à 25,7 %).

Durée de réponse

Sur les 186 patientes présentant une tumeur exprimant le PD-L1 avec un SCP de 1 ou plus dans le groupe du pembrolizumab et du TR et pour lesquelles la réponse était consignée, le temps médian écoulé avant l'obtention d'une réponse était de 2,1 mois (extrêmes de 1,7 à 20,6 mois). Dans le groupe du placebo et du TR, sur les 138 patientes pour lesquelles la réponse était consignée, ce temps était de 2,1 mois (extrêmes de 1,3 à 7,1 mois). La DR médiane dans le groupe du pembrolizumab et du TR était de 18,0 mois (extrêmes de $\geq 1,3$ à $\geq 24,2$ mois) alors qu'elle était de 10,4 mois (extrêmes de $\geq 1,5$ à $\geq 22,0$ mois) dans le groupe du placebo et du TR.

Innocuité

Dans l'analyse de l'innocuité prévue au moment de la collecte des données, on rapporte des EI apparus au traitement chez 99,3 % des patientes présentant une tumeur exprimant le PD-L1 avec un SCP de 1 ou plus dans le groupe du pembrolizumab et du TR, et chez 99,4 % dans le groupe du placebo et du TR. Les EI les plus courants sont l'anémie (61,2 %), l'alopécie (56,4 %), les nausées (39,7 %) et la diarrhée (35,5 %) dans le groupe du pembrolizumab et du TR, et l'alopécie (57,9 %), l'anémie (53,4 %), les nausées (43,7 %) et la constipation (33 %) dans le groupe du placebo et du TR.

Les effets néfastes notables dont rend compte la revue systématique de l'ACMTS, contenant un résumé des données tirées de l'essai KEYNOTE-826, sont les EI à médiation immunitaire et les réactions à la perfusion. Les EI à médiation immunitaire sont survenus à une fréquence de 33,9 % dans le groupe du pembrolizumab et du TR, et de 15,2 % dans le groupe du placebo et du TR, et ceux de grade 3, à des fréquences respectives de 11,4 % et de 2,9 %. Quant aux réactions à la perfusion, elles sont survenues à une fréquence de 13,4 % dans le groupe du pembrolizumab et du TR et de 12,6 % dans le groupe du placebo et du TR, et celles de grade 3 ou plus, à une fréquence de 2,3 % dans chacun des deux groupes.

Données probantes économiques

Tableau 3 : Cout et rapport cout/efficacité

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout/utilité Modèle semi-markovien
Population cible	Adultes atteints de cancer du col de l'utérus persistant, métastatique ou récidivant dont les tumeurs expriment PD-L1 (SCP \geq 1), selon un test validé.
Traitement	Pembrolizumab et TR
Schéma posologique	200 mg toutes les trois semaines ou 400 mg toutes les six semaines
Prix indiqué	Pembrolizumab en solution : 4 400,00 \$ le flacon de 100 mg/4 ml
Cout du traitement	11 733 \$ par cycle de 28 jours
Comparateur	TR (cisplatine ou carboplatine en combinaison avec du paclitaxel, avec ou sans bévacicumab)
Perspective	Payeur de soins de santé financé par les fonds publics au Canada
Critères d'évaluation	AVAQ, AV
Horizon temporel	Vie entière (40 ans)
Principale source de données	Essai KEYNOTE-826
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> • Les bénéfices à long terme du pembrolizumab sur le plan de la survie sont très incertains. La majeure partie de ces bénéfices (gain d'AV et d'AVAQ) est obtenue pendant l'état de santé sans progression de la maladie, c'est-à-dire entre 10 et 40 ans après le début du traitement. Or, comme la période d'observation de l'essai KEYNOTE-826 est de 2,4 ans, les gains de survie attendus avec le pembrolizumab se produiront après la période pour laquelle il existe des données probantes (extrapolées à partir de l'essai clinique). • Le scénario de référence du promoteur présente un taux de SSP très élevé dans l'état de santé sans progression de la maladie sur un horizon temporel de 40 ans, ce qui est invraisemblable et ne reflète pas la trajectoire clinique des patientes, d'après les cliniciens experts consultés dans le cadre du présent examen. Le fait que de nombreuses patientes demeurent dans l'état de santé sans progression pendant une période pouvant atteindre 40 ans implique que le pembrolizumab pourrait pour ainsi dire guérir le cancer du col de l'utérus persistant, métastatique ou récidivant. Or, aucune donnée probante présentée par le promoteur ne vient appuyer cette hypothèse. • Les probabilités de transition entre l'état de santé sans progression et le décès lorsque l'on utilise une distribution log-logistique pour la SSP et le temps écoulé jusqu'à la progression sont inférieures au taux de mortalité de la population canadienne générale à différents moments dans le temps, ce qui manque de validité apparente. • Le promoteur suppose que la proportion de patientes recevant chacun des schémas de chimiothérapie de référence (cisplatine ou carboplatine en combinaison avec du paclitaxel, avec ou sans bévacicumab) varie selon le traitement initial (pembrolizumab avec TR ou TR seul), ce qui concorde avec les données de l'essai KEYNOTE-826. Les cliniciens experts indiquent que, sur le plan clinique, il n'y a aucune raison d'administrer un schéma de chimiothérapie différent aux patientes recevant le pembrolizumab en combinaison avec le TR par rapport à celles ne recevant que le TR. • Le promoteur présume qu'une plus faible proportion de patientes ayant reçu le pembrolizumab en combinaison avec le TR et présentant une progression de la maladie recevraient des traitements subséquents, ce qui accroît le cout associé aux traitements ultérieurs pour le TR et donne l'avantage au pembrolizumab.

Aspect	Description
	<ul style="list-style-type: none"> Le promoteur a recours à l'intensité de dose relative pour calculer les coûts du pembrolizumab, de la chimiothérapie et du bévacizumab. Or, cette méthode est inappropriée car de nombreux facteurs différents peuvent faire varier l'intensité de dose relative, et cela introduit un biais à l'avantage du pembrolizumab.
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> L'ACMTS a entrepris plusieurs réanalyses pour tenter de pallier les limites liées à la surestimation de la proportion de patientes se trouvant dans l'état de santé sans progression de la maladie pendant l'horizon temporel de 40 ans, à l'utilisation de différents schémas de chimiothérapie chez les patientes recevant le pembrolizumab en combinaison avec le TR ou le TR seul, à la prise en compte de proportions différentes de patientes recevant un traitement ultérieur en fonction du traitement initial, ainsi qu'à l'utilisation de l'intensité de dose relative. Dans le scénario de référence de l'ACMTS, pour la population correspondant à l'indication proposée à Santé Canada, le pembrolizumab en combinaison avec le TR est associé à un RCED de 272 958 \$ l'AVAQ comparativement au TR (coûts différentiels de 180 957 \$; gain de 0,66 AVAQ). Pour que le pembrolizumab en combinaison avec le TR soit considéré comme rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ par rapport au TR seul, une réduction de prix de 90 % est nécessaire.

AV = année de vie; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; PD-L1 = ligand de mort cellulaire programmée de type 1; RCED = rapport coût/efficacité différentiel; SCP = score combiné positif; SSP = survie sans progression; TR = traitement de référence

Impact budgétaire

L'ACMTS a relevé les limites suivantes : la pénétration du marché et les taux d'analyse de l'expression de PD-L1 pourraient être sous-estimés, l'hypothèse concernant l'inscription des patientes à des essais cliniques en tant qu'intervention de comparaison n'est pas raisonnable, l'intensité de dose relative et l'impact budgétaire du traitement ne sont pas complètement pris en compte chez les patientes recevant leur diagnostic entre la première et la troisième année.

L'ACMTS a apporté des révisions au scénario de référence en y appliquant les proportions suivantes : pourcentage de patientes participant à des essais cliniques de 0 %, taux de pénétration du marché de 90 %, taux d'analyse de l'expression de PD-L1 de 88 % et intensité de dose relative de 100 %. L'ACMTS s'est également penchée sur l'incertitude entourant la réduction des prix, l'utilisation d'une dose de pembrolizumab basée sur le poids et la répartition des nouveaux cas tout au long de l'année.

D'après le scénario de référence de l'ACMTS, l'impact budgétaire prévu du remboursement du pembrolizumab dans le traitement du cancer du col de l'utérus persistant, métastatique ou récidivant chez l'adulte dont les tumeurs expriment le PD-L1 (SCP \geq 1), selon un test validé, serait de 5 712 761 \$ la première année, de 25 554 791 \$ la deuxième année et de 37 973 976 \$ la troisième année pour les régimes d'assurance médicaments, soit un impact budgétaire sur 3 ans de 69 241 528 \$.

Les résultats des analyses de scénarios de l'ACMTS montrent que l'impact budgétaire estimé est influencé par le type de posologie utilisée (impact budgétaire sur 3 ans de 44 771 631 \$ lorsque la posologie est basée sur le poids) et par le moment auquel le diagnostic est posé dans le modèle (impact budgétaire sur 3 ans de 125 648 400 \$).

Comité d'experts en examen du PPEA

Membres du Comité

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

Date de la réunion : Le 12 octobre 2022

Absences : Trois membres sont absents.

Conflits d'intérêts : Aucun.