

25 avril 2020

Réponse
rapide

COVID-19 et alternatives pharmacologiques
en attente d'une chirurgie oncologique en
contexte d'urgence sanitaire – Mélanome

Une production de l'Institut
national d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Cette réponse rapide a été préparée par les professionnels scientifiques de la Direction des services de santé et de la Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

RESPONSABILITÉ

L'INESSS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitif de ce document au moment de sa publication. Ses conclusions ne reflètent pas forcément les opinions des personnes consultées aux fins de son élaboration. Suivant l'évolution de la situation, cette réponse rapide pourraient être appelées à changer.

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2020

Bibliothèque et Archives Canada, 2020

ISBN 978-2-550-86521-6 INESSS (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2020

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). COVID-19 et alternatives pharmacologiques en attente d'une chirurgie oncologique en contexte d'urgence sanitaire – Mélanome. Québec, Qc : INESSS; 2020. 18 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

COVID-19 : Alternatives pharmacologiques en attente d'une chirurgie oncologique en contexte d'urgence sanitaire - mélanome

CONTEXTE

Le présent document ainsi que les constats qu'il énonce ont été rédigés en réponse à une interpellation du ministère de la Santé et des Services sociaux dans le contexte de l'urgence sanitaire liée à la maladie à coronavirus (COVID-19) au Québec. L'objectif est de réaliser une recension sommaire des données publiées et de mobiliser les savoirs clés afin d'informer les décideurs publics et les professionnels de la santé et des services sociaux. Vu la nature rapide de cette réponse, les constats ou les positions qui en découlent ne reposent pas sur un repérage exhaustif des données publiées, une évaluation de la qualité méthodologique des études avec une méthode systématique ou sur un processus de consultation élaboré. Dans les circonstances d'une telle urgence de santé publique, l'INESSS reste à l'affût de toutes nouvelles données susceptibles de lui faire modifier cette réponse rapide.

POSITIONS DE L'INESSS

Basé sur la documentation scientifique disponible au moment de sa rédaction et malgré l'incertitude existante dans cette documentation et dans la démarche utilisée, l'INESSS est d'avis que :

- Le traitement standard du :
 - Mélanome avancé résécable de stade III est la chirurgie.

Ce standard demeure le premier choix de traitement et devrait être privilégié lorsque le contexte le permet. Seules des circonstances exceptionnels et temporaires pourraient justifier des alternatives pharmacologiques.
- Les études recensées pour documenter ces situations ont été réalisées dans un contexte de traitement néoadjuvant incluant une chirurgie planifiée à un moment précis, suivi ou non d'un traitement adjuvant, dans le but d'obtenir une réponse tumorale suffisante pour permettre la chirurgie. Dans le contexte actuel d'urgence sanitaire où l'accès aux salles d'opération est fortement réduit, l'objectif est de prévenir la progression de la maladie dans l'attente de la chirurgie.
 - Traitements justifiés en attente de la chirurgie dans un contexte d'urgence sanitaire :
 - Mélanome avancé de stade III résécable
 - Association nivolumab (3 mg/kg) et ipilimumab (1 mg/kg). Dans l'étude, 2 cycles de traitement toutes les 3 semaines ont été administrés.

- Mélanome avancé de stade III résécable (BRAF+) :

- Association de la dabrafénib (150 mg/jour) et du tramétinib (2 mg/jour). Dans l'étude, le traitement a été administré durant un maximum de 12 semaines en néoadjuvant.

- Chaque cas devrait être évalué dans son contexte et les cas incertains devraient être discutés au Comité du diagnostic et du traitement du cancer (CDTC) afin de déterminer l'approche thérapeutique à préconiser.
- Dans la mesure du possible, la durée d'administration des alternatives devrait se limiter à celle des études. Cependant, dans le contexte d'urgence sanitaire, la disponibilité du bloc opératoire peut varier; une évaluation au cas par cas est alors justifiée.
- Lorsqu'indiqué et cliniquement pertinent, un traitement adjuvant, inscrit sur les listes des médicaments, peut être administré.
- Rappelons que les traitements subséquents seront autorisés selon les indications reconnues pour le paiement en vigueur.

PRÉSENTATION DE LA DEMANDE

Le traitement standard de certains cancers résécables est la chirurgie. Selon la présentation clinique, des traitements systémiques peuvent être administrés avant (traitement néoadjuvant) ou après cette dernière (traitement adjuvant).

En contexte d'urgence sanitaire et d'optimisation des salles d'opération, des alternatives pharmacologiques ont été proposées en contexte néoadjuvant afin de palier le délai potentiel à une chirurgie, parfois à visée curative, dont pourrait faire face certains patients atteints de cancers, notamment le mélanome. Pour certaines d'entre elles, cette indication n'est pas homologuée par Santé Canada, et donc non évaluée par l'INESSS et non inscrite sur les listes des médicaments.

L'objectif de la demande est d'effectuer de courts résumés des données disponibles et une analyse succincte afin de soutenir les décisions des comités de pharmacologie, ou leur comité de convenance, et la RAMQ à recourir à l'usage de quelques médicaments préalablement ciblés dans un contexte hors indication.

Ce résumé pourrait appuyer une demande de remboursement individualisée, exceptionnelle et temporaire en milieu hospitalier (article 116 de la LSSSS). Il vise également à soutenir la prise de décision par les assureurs public et privés, selon les mécanismes actuellement en place qui leurs sont propres, notamment celui du processus d'autorisation des médicaments en vertu de la mesure du patient d'exception du régime général d'assurance médicament.

Tableau 1. Site tumoral, indications ciblées et médicaments

Site tumoral	Indications ciblées	Médicaments
Mélanome	Stade III en attente d'une chirurgie	Dabrafénib en combinaison avec tramétinib (BRAF +) Immunothérapie : ▪ Nivolumab en combinaison avec ipilimumab ▪ Pembrolizumab (monothérapie) ▪ Nivolumab (monothérapie)

MÉTHODOLOGIE

Méthodes de revue de littérature

Au moyen de la plateforme PubMed (banque de référencement MEDLINE) :

- Recherche de publications à l'aide des mots-clés :
 - Mélanome (site tumoral) : *melanoma, neoadjuvant*,
 - Mélanome (médicaments) : *pembrolizumab, immunotherapy, nivolumab, ipilimumab*.
- Recherche de publications avec la fonction *Similar articles* de PubMed à partir de chacun des articles inclus, en ajoutant un filtre constitué des mots-clés.
- Recherche de publications de lignes directrices avec les mots-clés et les filtres *Publication type/Guideline* et *Date – Publication/2010-present*.

Littérature grise :

- Recherche dans Google avec les mots-clés mentionnés.
- Site Web du NCCN, de l'ASCO et de l'ESMO.

Validation et assurance qualité

Une validation du contenu du document a été effectuée par la coordination scientifique et la Direction des services de santé, responsable de sa production. Une validation de la cohérence avec le gabarit de réponse rapide et de la transparence des aspects méthodologiques a été réalisée par le Bureau – Méthodologie et éthique et la Vice-présidence scientifique de l'INESSS.

1. Mélanome avancé résécable - Immunothérapie (pembrolizumab - nivolumab - nivolumab/ipilimumab)

CONTEXTE DE L'USAGE ET BESOIN DE SANTÉ

- Le traitement standard initial du mélanome avancé résécable est la résection chirurgicale.
- L'immunothérapie est actuellement indiquée comme traitement adjuvant, mais ne l'est pas en traitement néoadjuvant.
- L'objectif est d'évaluer l'usage de l'immunothérapie pour le traitement du mélanome résécable de stades III dans le but d'offrir exceptionnellement un traitement alternatif pour stabiliser la maladie en attendant la chirurgie.

Indication évaluée par l'INESSS		Non
Indication reconnue sur la <i>Liste des médicaments - Établissements</i> ou proposée par l'INESSS mais dont la ministre a sursis à sa décision		Pembrolizumab Traitement adjuvant d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques régionaux (12 mois de traitement autorisés) en sursis Nivolumab Traitement adjuvant d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques régionaux, ou avec des métastases en transit ou satellites sans atteinte ganglionnaire (12 mois de traitement autorisés). Pembrolizumab, nivolumab, nivolumab/ipilimumab Traitement d'un mélanome non résécable ou métastatique.
Agences réglementaires	Santé Canada	Non indiqué
	FDA	Non indiqué
	EMA	Non indiqué

SOMMAIRE DES DONNÉES COLLIGÉES

Études primaires

Description de l'étude	Résultats d'efficacité	Résultats d'innocuité
Pembrolizumab		
(Huang et coll. 2019) – étude en cours <u>But</u> : Évaluer l'efficacité et l'innocuité du pembrolizumab comme traitement néoadjuvant/adjuvant du mélanome résecable de stade III ou IV. <u>Population</u> : 27 pts atteints d'un mélanome de stade III B ou C ou IV, résecable, ECOG 0 ou 1. <u>Devis</u> : Essai de phase Ib, unicentrique, ouvert et sans groupe comparateur. <u>Traitements</u> : -néoadjuvant : 200 mg IV, une dose unique 3 sem avant la chirurgie -adjuvant : 200 mg IV aux 3 sem (12 mois).	<u>Paramètres secondaires</u> : pRC: 19 % (n = 5) pRPC: 11 % (n = 3) *Les patients avec une réponse précoce n'ont pas présenté de récurrence après un suivi médian de 25 mois. SSR à 1 an : 63 % SSR médiane : NA (suivi médian de 25 mois)	<u>Paramètre principal</u> : Aucun EI inattendu. Grades 3 ou plus : < 30 % 2 décès suivant une récurrence ont été rapportés.
Nivolumab		
(Amaria et coll. 2018) <u>But</u> : Évaluer l'efficacité et l'innocuité du nivo et du nivo/ipi comme traitement néoadjuvant/adjuvant du mélanome de stade III ou stade IV oligométastatique à haut risque. <u>Population</u> : 23 patients atteints d'un mélanome de stade III B, C, D et IV, résecable, avec ≥ 1 lésion mesurable selon RECISTv1.1, ECOG de 0 ou 1, naïf à l'immunothérapie <u>Devis</u> : Essai de phase II, unicentrique, ouverte, randomisée, mais non comparative <u>Traitements</u> : -Groupe A (n = 12) : nivo 3 mg/kg aux 2 sem (max 4 doses) -Groupe B (n = 11) : nivo 1 mg/kg et ipi 3 mg/kg aux 3 sem. (max 3 doses) *Suivi d'une chirurgie et nivo 3 mg/kg aux 2 sem. (max 13 doses)	<u>Paramètre principal</u> : pRC groupe A : 25 % (n = 3) pRC groupe B : 45 % (n = 5) <u>Paramètre secondaire clé</u> : TRO groupe A : 25 % TRO groupe B : 73 % Aucun décès n'a été rapporté dans le Groupe B après un suivi médian de 15,6 mois.	Les données sur l'innocuité se rapportent au traitement néoadjuvant seulement. <u>EI tous grades</u> : Groupe A : 92 % Groupe B : 91 % <u>EI de grade 3</u> : Groupe A : 8 % Groupe B : 73 % Aucun effet indésirable de grade 4 ou 5 n'a été rapporté <u>Principaux EI grade 3</u> : Groupe A : douleur tumorale (1 pt) Groupe B : élévation des transaminases (3 pts), colite (2 pts), pneumonie (2 pts) 2 pts du groupe A n'ont pas pu recevoir de résection chirurgicale

Description de l'étude	Résultats d'efficacité	Résultats d'innocuité
*Durée de traitement : 8 ou 9 sem (néoadjuvant) et 26 sem (adjuvant) <u>Suivi médian</u> : 15 mois (groupe A) et 15,6 mois (groupe B)		en raison d'une progression sous traitement 7/11 du groupe B n'ont reçu que 2 doses (néoadjuvant)
Nivolumab/Ipilimumab		
Étude OpACIN-neo (Rozeman 2019) <u>Suivi médian</u> : 8,3 mois <u>But</u> : évaluer la toxicité et l'efficacité de différents schémas d'administration de l'association nivo/ipi comme traitement néoadjuvant du mélanome de stade III résécable. <u>Population</u> : 89 pts atteints d'un mélanome de stade III, résécable, statut WHO de 0 ou 1, ≥ 1 métastase ganglionnaire macroscopique et une lésion mesurable selon RECISTv1.1 .Exclusion : métastases en transit < 6 mois. <u>Devis</u> : Essai de phase II de détermination posologique, multicentrique, randomisé, ouvert et sans comparateur. <u>Traitements</u> : Cohorte A : nivo 1 mg/kg + ipi 3 mg/kg IV toutes les 3 sem (2 cycles), n = 30 Cohorte B : nivo 3 mg/kg + ipi 1 mg/kg IV toutes les 3 sem. (2 cycles); n = 32 Cohorte C : ipi 3 mg/kg IV toutes les 3 sem. (2 cycles) + nivo 3 mg/kg toutes les 2 sem. (2 cycles); n = 27 Résection à la 6^e semaine.	Seuls les résultats des cohortes A et B sont présentés. <u>Paramètres secondaires</u> <u>RTO à 6 sem.</u> (IC95 %): Cohorte A : 63 % (44-80) - RC : 7 % - RP : 57 % - BC : 93 % Cohorte B : 57 % (37-75) - RC : 10% - RP : 47 % - BC : 90 % <u>pR à 6 sem.</u> (IC95 %): Cohorte A : 80 % (61 à 92) - pRC : 47 % - pRPC : 23 % - pRP : 10 % Cohorte B : 77 % (58 à 90) - pRC : 47 % - pRPC : 23 % - pRP : 10 % <u>SSR médiane</u> (IC95 %) : Cohorte A : NA Cohorte B : NA Aucune récurrence n'a été rapporté chez les patients avec une pR tandis que 47 % des patients sans pR ont eu une récurrence.	<u>Paramètre principal</u> <u>EI immunologiques grades 3-4 pendant 12 sem :</u> Cohorte A : 40 % Cohorte B : 20 % Cohorte C : 50 % <u>Principaux EI grades 3-4 :</u> Cohorte A : élévation des enzymes ALT (20 %) et AST (17 %), colite (7 %), élévation des GGT (7 %), rash (7 %) Cohorte B : élévation des GGT (6 %) Cohorte C : Colite (19 %), Rash (12 %), diarrhée (12 %), élévation des ALT (8 %) <u>Arrêt du traitement en raison des EI :</u> Cohorte A : 13 % Cohorte B : 17 % Cohorte C : 31 % Le recrutement de la cohorte C a été suspendu en raison de la toxicité trop élevée.
Étude OpACIN (Blank 2018) <u>Suivi médian</u> : 25,6 mois <u>But</u> : évaluer l'innocuité de l'association nivo/ipi comme traitement néoadjuvant	<u>Paramètres secondaires</u> <u>pR à 6 sem.</u> Néoadjuvant : 78 % - pRC : 33 %	<u>Paramètre principal</u> <u>% EI immunologiques grades 3-4 :</u> Néoadjuvant : 90 % Adjuvant : 90 %

Description de l'étude	Résultats d'efficacité	Résultats d'innocuité
comparativement à un traitement adjuvant. <u>Population :</u> 20 pts atteints d'un mélanome de stade III à haut risque. Métastases en transit non inclus. <u>Devis :</u> Essai de phase Ib multicentrique randomisé, ouvert et sans comparateur. <u>Traitements :</u> 4 doses : nivo 3 mg/kg + ipi 1 mg/kg Adjuvant : chirurgie + 12 sem nivo/ipi, n = 10 Néoadjuvant : 6 sem nivo/ipi + chirurgie + 6 sem nivo/ipi; n = 10	- pRPC : 33 % - pRP : 11 % <u>RTO:</u> Néoadjuvant : 57 % <u>SSR:</u> Néoadjuvant : 80 % Adjuvant : 70 % Néoadjuvant : aucune récurrence n'a été rapportée chez les patients avec une pR ou une pRPC	<u>Principaux EI grades 3-4 :</u> Néoadjuvant / adjuvant : diarrhée (40/20 %), rash (30/20 %), colite (30/30 %), élévation des lipases (30/50 %) des enzymes ALT (20 %) et AST (20 %), des GGT (20/10 %) et de l'amylase sérique (20/20 %), vomissement (20/10 %)

BC : Bénéfice clinique; EI : Effet indésirable; IV : Par voie intraveineuse; Ipi : Ipilimumab; NA : Non atteinte; Nivo : Nivolumab; pR: Réponse pathologique; pRC: Réponse pathologique complète; pRNC : réponse pathologique non complète; pRPC : Réponse pathologique presque complète; pts : patients; RC : Réponse complète, RP : Réponse partielle; RTO : Réponse tumorale objective; SSR : Survie sans récurrence; TRO : taux de réponse objective.

Résultats principaux

Pembrolizumab

- Une dose de pembrolizumab, en traitement néoadjuvant, trois semaines avant la résection chirurgicale a entraîné une réponse pathologique chez quelques patients d'une étude de phase I.
- Le profil d'innocuité du pembrolizumab est similaire dans un contexte néoadjuvant ou adjuvant. Aucun nouveau signal n'a été identifié.

Limites

- Cette étude est de faible niveau de preuve. L'interprétation des résultats est grandement limitée en raison notamment du petit nombre de patients recrutés et de l'absence de comparateur.

Nivolumab

- Le nivolumab et l'association nivolumab/ipilimumab ont entraîné respectivement une réponse pathologique complète chez 25 % et 45 % des patients.
- Le nivolumab et l'association nivolumab/ipilimumab ont entraîné respectivement un taux de réponse objective de 25 % et 73 % des patients.
- L'incidence des événements indésirables de grade 3 est beaucoup plus importante avec l'association nivolumab/ipilimumab qu'avec le nivolumab.
- L'étude s'est terminée précocement en raison de la progression de 2 patients sous nivolumab (sur 12) et de la toxicité de la combinaison nivolumab/ipilimumab.

Limites

- Cette étude est de faible niveau de preuve. L'interprétation des résultats est grandement limitée en raison notamment du petit nombre de patients recrutés et que l'étude n'était pas conçue pour comparer les groupes.

Nivolumab/ipilimumab

- Des trois schémas thérapeutiques évalués (OpACIN-neo), le mieux toléré est l'association nivolumab (3 mg/kg) et ipilimumab (1 mg/kg) administrés toutes les 3 semaines pour deux cycles (3 mg/kg - 1 mg/kg q3sem).
- L'association nivolumab/ipilimumab (3 mg/kg - 1 mg/kg q3sem) a entraîné une réponse objective et un bénéfice clinique chez 57 % et 90 % des patients respectivement, ce qui est similaire au schéma d'administration de l'association nivolumab/ipilimumab (1 mg/kg - 3 mg/kg q3sem), soit 63 % et 93 %.
- Soixante-dix-sept pour cent des patients ayant reçu le schéma d'administration 3 mg/kg - 1 mg/kg q3sem ont obtenu une réponse pathologique comparativement à 80 % de ceux ayant reçu le schéma 1 mg/kg - 3 mg/kg q3sem (OpACIN-neo).
- Aucune récurrence n'a été rapportée, après 25 mois de suivi médian, chez 86 % des patients ayant reçu l'association nivolumab/ipilimumab en contexte néoadjuvant (OpACIN).

Limites

- Ces études sont de faible niveau de preuve notamment en raison du petit nombre de patients recrutés dans chacune des cohortes et de l'absence de comparateur.
- L'objectif principal des études n'était pas l'évaluation de l'efficacité mais plutôt celle de l'innocuité. Les données concernant la réponse tumorale objective (OpACIN-neo) et la réponse pathologique (OpACIN) ont été évaluées par les investigateurs qui n'étaient pas à l'insu.
- L'absence de comparateur fait en sorte qu'il est impossible d'évaluer adéquatement l'ampleur du bénéfice sur la survie sans récurrence.
- Les schémas thérapeutiques ainsi que les doses utilisées sont différents dans les deux études, ce qui rend très hasardeuse la comparaison des données.

- Absence de données de qualité de vie.

Guides et consensus de pratique

- **NCCN (v2.2020) et ASCO guidelines.** Malgré des résultats intéressants dans les essais initiaux, les données sont insuffisantes pour recommander l'usage d'une thérapie néoadjuvante pour le traitement du mélanome.
- **NCCN (COVID-19, opinion d'experts).** Les traitements néoadjuvants du mélanome de stade III pouvant être considérés pendant la pandémie de la COVID-19 incluent :
 - Pembrolizumab (400 mg IV pour 1 à 2 cycles toutes les 6 semaines);
 - Deux cycles de nivolumab (480 mg IV toutes les 4 semaines);
 - Deux cycles d'ipilimumab 3 mg/kg + nivolumab 1 mg/kg (ou ipilimumab 1 mg/kg + nivolumab 3 mg/kg) avant la résection chirurgicale;
 - La résection chirurgicale doit être effectuée 8 à 9 semaines après le début du traitement néoadjuvant.
 - **International Neoadjuvant Melanoma Consortium.** Certains patients pourraient bénéficier d'un traitement néoadjuvant. Les données sont toutefois préliminaires et les patients qui pourraient en bénéficier devraient se voir proposer de participer à une étude clinique (Amaria 2019).

Autres particularités

- Dans les études mentionnées ci-haut, le délai maximal entre l'instauration du traitement néoadjuvant et la résection chirurgicale variait de 3 à 9 semaines.
- L'immunothérapie s'administre par voie intra-veineuse, ce qui implique des déplacements en centre hospitalier comparativement à l'absence de traitement.
- Un phénomène d'hyperprogression associée à l'immunothérapie a été décrit (9 % des cas), ce qui pourrait apporter de la confusion dans le contexte actuel (Champiat 2017).

CONSTATS DE L'INESSS

- Le traitement standard initial du mélanome avancé résécable est la résection chirurgicale et cette dernière devrait être réalisée dans les délais prévus si le contexte le permet.
- Si l'accès au bloc opératoire est limité en contexte d'urgence sanitaire, des traitements dont l'objectif est d'éviter la progression de la maladie en attendant la chirurgie pourraient être justifiés.
- Les évidences disponibles concernant l'utilisation de l'immunothérapie comme traitement pour retarder la chirurgie d'un mélanome de stade III résécable sont de faible niveau de preuve et de faible qualité, ce qui limite la portée des résultats.
- Efficacité et innocuité :

- La combinaison nivolumab/ipilimumab semble procurer davantage de bénéfices cliniques que le nivolumab et le pembrolizumab en monothérapie pour le traitement néoadjuvant de la maladie.
- L'association nivolumab/ipilimumab entraîne davantage de toxicités que le nivolumab.
- Le schéma d'administration de la combinaison nivolumab/ipilimumab 3 mg/kg - 1 mg/kg q3sem pour deux cycles semble mieux toléré que le schéma nivolumab/ipilimumab 1 mg/kg - 3 mg/kg q3sem. pour deux cycles.
- Traitement proposé dans un contexte d'urgence sanitaire :
 - L'association nivolumab (3 mg/kg) et ipilimumab (1 mg/kg) peut être envisagée en attendant la chirurgie. Dans l'étude, 2 cycles de traitement aux 3 semaines ont été administrés.
- Chaque cas devrait être évalué dans son contexte et les cas incertains devraient être discutés au Comité du diagnostic et du traitement du cancer (CDTC) afin de déterminer l'approche thérapeutique à préconiser.
- Dans la mesure du possible, la durée d'administration des alternatives devrait se limiter à celle des études. Cependant, dans le contexte d'urgence sanitaire, la disponibilité du bloc opératoire peut varier; une évaluation au cas par cas est alors justifiée.
- Lorsque indiqué et cliniquement pertinent, un traitement adjuvant inscrit sur les listes peut être administré.
- Advenant la progression de la maladie vers un stade inopérable ou métastatique, les traitements actuellement inscrits sur les listes seront remboursés si le cancer n'a pas progressé durant le traitement néoadjuvant ou adjuvant, le cas échéant.

RÉFÉRENCES

- Amaria RN, Menzies AM, Burton EM, et coll. Neoadjuvant systemic therapy in melanoma: recommendations of the International Neoadjuvant Melanoma Consortium. *Lancet Oncol* 2019;20(7):e378-e389.
- Amaria RN, Reddy SM, Tawbi HA et coll. Neoadjuvant immune checkpoint blockade in high-risk resectable melanoma. *Nat Med* 2018;24:1649-54.
- Blank CU, Rozeman EA, Fanchi LF, et coll. Neoadjuvant versus adjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma. *Nat Med* 2018;24(11):1655-61.
- Champiat S, Dercle L, Ammari S, et coll. Hyperprogressive Disease Is a New Pattern of Progression in Cancer Patients Treated by Anti-PD-1/PD-L1. *Clin Cancer Res* 2017;23(8):1920-8.
- Huang AC, Orlowski RJ, Xu X, et coll. A single dose of neoadjuvant PD-1 blockade predicts clinical outcomes in resectable melanoma. *Nat Med*. 2019;25(3):454-61.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Cutaneous Melanoma. Version 2.2020. Disponible à : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Short-Term Recommendations for Cutaneous Melanoma Management During COVID-19 Pandemic. Version 2 (3/25/2020). Disponible à : <https://www.nccn.org/covid-19/pdf/Melanoma.pdf>
- Rozeman EA, Menzies AM, van Akkooi ACJ, et coll. Identification of the optimal combination dosing schedule of neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma (OpACIN-neo): a multicentre, phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2019;20(7):948-60.
- Seth R, Messersmith H, Kaur V, et coll. Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2020. [Epub ahead of print].

2. Mélanome avancé résécable BRAF+ - Dabrafénib/Tramétinib

CONTEXTE DE L'USAGE ET BESOIN DE SANTÉ

- Le traitement standard initial du mélanome avancé résécable est la résection chirurgicale.
- L'association du dabrafénib et du tramétinib est actuellement indiquée comme traitement adjuvant, mais ne l'est pas comme traitement néoadjuvant.
- L'objectif est d'évaluer l'usage du dabrafénib, en association avec le tramétinib, pour le traitement du mélanome résécable de stades III BRAF+ dans le but d'offrir exceptionnellement un traitement alternatif pour stabiliser la maladie en attendant la chirurgie.

Indication évaluée par l'INESSS		Non
Indication reconnue sur les listes des médicaments		Traitement adjuvant d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques régionaux, ou avec des métastases en transit ou satellites sans atteinte ganglionnaire (12 mois de traitement autorisés).
Agences réglementaires	Santé Canada	Non indiqué
	FDA	Non indiqué
	EMA	Non indiqué

SOMMAIRE DES DONNÉES COLLIGÉES

Études primaires

Description de l'étude	Résultats d'efficacité	Résultats d'innocuité
Étude NeoCombi (Long 2019) <u>Suivi médian</u> : 27 mois <u>But</u> : évaluer l'efficacité et la toxicité de l'association dabrafénib/tramétinib comme traitement néoadj./adjuvant du mélanome de stade III, BRAF V600+ à haut risque. <u>Population</u> : 35 patients atteints d'un mélanome de stade III B ou C, BRAF+, résécable, chimio naïfs, chirurgie ou radiothérapie antérieure permise, au moins une lésion mesurable selon RECISTv1.1, ECOG de 0 ou 1	Résultats d'évaluation selon les investigateurs <u>Paramètres d'évaluation principaux</u> : <u>pR à 12 sem.</u> (IC95 %) : pR : 100 % pRC : 49 % (31-66) <u>RTO à 12 semaines</u> (IC95 %) : RTO : 86 % - RC : 46 % (29-63) - RP : 40 % (24-58) <u>Paramètres secondaires clé</u> : <u>SSR médiane</u> (IC95 %) :	Résultats cohérents avec les profils d'innocuité connus de cette association, sans nouveau signal. <u>Tous grades</u> ≥ 25 % : pyrexie (81 %), fatigue (77 %), maux de tête (77 %), frissons (69 %), nausée (60 %), vomissement (40 %) <u>Grades 3 ou 4</u> : 29 % Pyrexie (12 %), syncope (6 %) 4 patients sont décédés, mais aucun décès ne serait lié au traitement.

<u>Devis</u> : Essai de phase II, unicentrique, ouvert et sans groupe comparateur. <u>Traitements</u> : -Dabrafénib : 150 mg PO BID. -Tramétinib 2 mg PO DIE *Durée : 52 sem (12 sem néoadj. et 40 sem. adjuvant) Résection à la 12 ^e sem.	23,3 mois (17,7-NA) - pRC : 30,6 mois (20,1 - NA) - pRNC : 18 mois (14,6 - NA) SSR à 12 mois : 77 % (64 - 92) SSR à 24 mois : 43,4 % (29- 66) <u>SG médiane</u> (IC95 %) : Non atteinte (NA -NA) SG à 24 mois : 93,8 % (85,9 - 100)	
---	--	--

BID : Deux fois par jour; DIE : Une fois par jour; NA : Non atteinte; PO : Par voie orale; pR: Réponse pathologique; pRC: Réponse pathologique complète; pRNC : réponse pathologique non complète; RC : Réponse complète, RP : Réponse partielle; RTO : Réponse tumorale objective; SG : Survie globale; SSR : Survie sans récurrence.

Résultats principaux

- L'association dabrafénib/tramétinib a entraîné une réponse pathologique chez tous les patients ayant participé à l'étude NeoCombi. Environ la moitié de ces réponses étaient complètes (aucune trace de mélanome au siège de la tumeur réséquée).
- Quatre-vingt-six pour cent des patients ont obtenu une réponse tumorale objective dont 46 % sont des réponses complètes.
- Le profil d'innocuité de l'association dabrafénib/tramétinib est similaire à celui observé dans l'étude COMBI-AD (Long 2017, Hauschild 2018) en contexte adjuvant. Aucun nouveau signal n'a été identifié.

Limites

- Cette étude est de faible niveau de preuve notamment en raison du petit nombre de patients recrutés et de l'absence de comparateur.
- L'étude est unicentrique et ouverte et les données ont été évaluées par les investigateurs. Un biais de détection ne peut être exclu, ce qui rend difficile l'interprétation des résultats et leur extrapolation à l'ensemble des patients atteints d'un mélanome de stade IIIB ou C.
- L'absence de comparateur fait en sorte qu'il est impossible d'évaluer adéquatement l'ampleur du bénéfice sur la survie sans récurrence et la survie globale des patients.
- Absence de données de qualité de vie.

Guides et consensus de pratique

- **NCCN (v2.2020) et ASCO guidelines.** Malgré des résultats intéressants dans les essais initiaux, les données sont insuffisantes pour recommander l'usage d'une thérapie néoadjuvante pour le traitement du mélanome.

- **NCCN (opinion d'experts).** Les traitements néoadjuvants du mélanome de stade III pouvant être considérés pendant la pandémie de la COVID-19 incluent :
 - Inhibiteurs BRAF/MEK pendant 8 semaines suivi de la résection chirurgicale;
 - La résection chirurgicale doit être effectuée 8 à 9 semaines après le début du traitement néoadjuvant.
- **International Neoadjuvant Melanoma Consortium.** Certains patients pourraient bénéficier d'un traitement néoadjuvant. Les données sont toutefois préliminaires et les patients qui pourraient en bénéficier devraient se voir proposer de participer à une étude clinique (Amaria 2019).

Autre particularité

- Dans l'étude mentionnée ci-haut, la résection chirurgicale était réalisée la 12^{ième} semaine après le début du traitement avec l'association dabrafénib/tramétinib.

CONSTATS DE L'INESSS

- Le traitement standard initial du mélanome avancé résécable est la résection chirurgicale et cette dernière devrait être réalisée dans les délais prévus si le contexte le permet.
- Si l'accès au bloc opératoire est limité en contexte d'urgence sanitaire, des traitements dont l'objectif est d'éviter la progression de la maladie en attendant la chirurgie pourraient être justifiés.
- Les évidences disponibles concernant l'utilisation de l'association dabrafénib/tramétinib comme traitement pour retarder la chirurgie d'un mélanome de stade III résécable sont de faible niveau de preuve et de faible qualité, ce qui limite la portée des résultats.
- Efficacité et innocuité :
 - L'association dabrafénib/tramétinib administrée en contexte néoadjuvant semble entraîner une réponse tumorale objective, ainsi qu'une réponse pathologique, chez un pourcentage élevé de patients.
 - Le profil d'innocuité de l'association dabrafénib/tramétinib est acceptable et les effets indésirables rapportés correspondent à ce qui est attendu avec cette association.
- Traitement proposé dans un contexte de pandémie :
 - L'association de la dabrafénib (150 mg/jour) et du tramétinib (2 mg/jour), peut être envisagée en attendant la chirurgie. Dans l'étude, le traitement a été administré durant un maximum de 12 semaines en néoadjuvant.
- Chaque cas devrait être évalué dans son contexte et les cas incertains devraient être discutés au Comité du diagnostic et du traitement du cancer (CDTC) afin de déterminer l'approche thérapeutique à préconiser.
- Dans la mesure du possible, la durée d'administration des alternatives devrait respecter celle des études. Cependant, dans le contexte d'urgence sanitaire, la disponibilité du bloc opératoire peut varier; une évaluation au cas par cas est alors justifiée.
- Lorsque indiqué et cliniquement pertinent, un traitement adjuvant inscrit sur les listes peut être administré.
- Advenant la progression de la maladie vers un stade inopérable ou métastatique, les traitements actuellement inscrits sur les listes seront remboursés si le cancer n'a pas progressé durant le traitement néoadjuvant ou adjuvant, le cas échéant.

RÉFÉRENCES

- Amaria RN, Menzies AM, Burton EM, et coll. Neoadjuvant systemic therapy in melanoma: recommendations of the International Neoadjuvant Melanoma Consortium. *Lancet Oncol* 2019;20(7):e378-e389.
- Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D, et coll. Longer follow-up confirms relapse-free survival benefit with adjuvant dabrafenib plus trametinib in patients with resected BRAF V600-mutant stage III melanoma. *J Clin Oncol* 2018;JCO18.01219.
- Long GV, Hauschild A, Santinami M, et coll. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2017;377(19):1813-23.
- Long GV, Saw RPM, Lo S, et coll. Neoadjuvant dabrafenib combined with trametinib for resectable, stage IIIB-C, BRAF_{V600} mutation-positive melanoma (NeoCombi): a single-arm, open-label, single-centre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(7):961-71.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Cutaneous Melanoma. Version 2.2020. Disponible à : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Short-Term Recommendations for Cutaneous Melanoma Management During COVID-19 Pandemic. Version 2 (3/25/2020). Disponible à : <https://www.nccn.org/covid-19/pdf/Melanoma.pdf>
- Seth R, Messersmith H, Kaur V, et coll. Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2020. [Epub ahead of print]

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec



Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca

