

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Pembrolizumab (Keytruda)

Indication : Dans le traitement de première intention du carcinome de l'œsophage ou de l'adénocarcinome de la jonction œsogastrique (centre de la tumeur de 1 à 5 cm au-dessus du cardia) HER2- inopérable localement avancé ou métastatique, en combinaison avec une chimiothérapie à base de sel de platine et de fluoropyrimidine, chez l'adulte.

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'un tribunal de la province de l'Ontario au Canada.

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

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

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

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

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Keytruda?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Keytruda dans le traitement du cancer de l'œsophage ou du cancer de la jonction œsogastrique (JOG) ne surexprimant pas le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2-) qui ne peut être retiré par chirurgie ou est au stade métastatique, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Keytruda ne devrait être remboursé que chez les adultes qui n'ont pas reçu de traitement contre un cancer de l'œsophage ou de la JOG avancé ou métastatique et qui présentent un bon indice fonctionnel.

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 et de fluoropyrimidine, et qu'il est administré par un clinicien expérimenté dans le traitement du cancer. Le prix de Keytruda doit être réduit pour que le médicament soit rentable et abordable.

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

Les données probantes issues d'un essai clinique montrent que Keytruda en combinaison avec le cisplatine et le 5-fluorouracile (5-FU) prolonge la survie par rapport au cisplatine et au 5-FU seuls. Il entraîne également des effets secondaires maîtrisables, ce que les patients considèrent comme un résultat important.

D'après les prix accessibles au public, chez les patients visés par l'indication approuvée par Santé Canada, Keytruda n'est pas considéré comme rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée par rapport au cisplatine en combinaison avec le 5-FU. Les données probantes économiques indiquent que, pour que Keytruda soit rentable au seuil établi, son prix doit être réduit de 75 %.

Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, le remboursement de Keytruda devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics 91 millions de dollars sur trois ans.

Autres renseignements

Que sont le cancer de l'œsophage et le cancer de la jonction œsogastrique?

Le cancer de l'œsophage survient dans l'œsophage, un conduit musculaire qui relie la gorge à l'estomac, et le cancer de la JOG survient à la jonction entre l'œsophage et l'estomac. On dit que le cancer est localement avancé lorsqu'il s'est propagé dans l'œsophage ou à la JOG et qu'il est métastatique lorsqu'il a migré vers une autre partie du corps. On s'attend à ce qu'environ 5 % des patients ayant reçu un diagnostic de cancer de l'œsophage à un stade avancé soient en vie après 5 ans.

Besoins non comblés en contexte de cancer de l'œsophage et de cancer de la jonction œsogastrique

De nombreux patients ne répondent pas aux options de traitement existantes, et même chez les patients qui obtiennent une réponse, celle-ci est souvent de courte durée et la survie est plutôt limitée.

Combien coute Keytruda?

Un cycle de traitement par Keytruda (pembrolizumab) en combinaison avec le cisplatine et le 5-FU devrait couter environ 8 472,27 \$ à l'intensité de dose relative présumée par le promoteur.

Recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA (CEEP) de l'ACMTS recommande le remboursement du pembrolizumab, en combinaison avec une chimiothérapie à base de sel de platine et de fluoropyrimidine, dans le traitement de première intention du carcinome de l'œsophage ou de l'adénocarcinome de la JOG (centre de la tumeur de 1 à 5 cm au-dessus du cardia) HER2-inopérable localement avancé ou métastatique, chez l'adulte, sous réserve des conditions énumérées au tableau 1.

Justification

Les données probantes issues d'un essai clinique randomisé (ECR) de phase III, comparatif contre placebo et à double insu montrent que le traitement par le pembrolizumab en combinaison avec le cisplatine et le 5-fluorouracile (5-FU) entraîne un avantage supplémentaire sur le plan de la survie lorsqu'il est utilisé en première intention chez des patients atteints d'un adénocarcinome ou d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO) inopérable localement avancé ou métastatique, ou d'un adénocarcinome de la JOG de type I de Siewert, avancé ou métastatique. L'essai KEYNOTE-590 (n = 749) révèle que, par rapport au placebo en combinaison avec le cisplatine et le 5-FU, le pembrolizumab en combinaison avec le cisplatine et le 5-FU est associé à un allongement statistiquement significatif de la survie sans progression (SSP) (rapport des risques instantanés [RRI] de 0,65; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,55 à 0,76; $p < 0,0001$) et à un allongement statistiquement significatif d'importance clinique de la survie globale (SG) (RRI de 0,73; IC à 95 % de 0,62 à 0,86; $p < 0,0001$). Les commentaires transmis par les groupes de patients indiquent que ces derniers souhaitent de nouveaux traitements efficaces qui prolongent la SG, améliorent la qualité de vie (QV), atténuent les symptômes de la maladie et ont des effets secondaires tolérables. À la lumière de l'ensemble des données probantes, le CEEP conclut que le pembrolizumab en combinaison avec le cisplatine et le 5-FU répond à certains des besoins exprimés par les patients en ce qu'il offre une option supplémentaire qui améliore la SG et s'accompagne d'un profil d'innocuité maîtrisable.

D'après le prix indiqué par le promoteur pour le pembrolizumab et les prix courants accessibles au public pour les autres médicaments, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du pembrolizumab en combinaison avec le 5-FU et le cisplatine est de 170 819 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée par rapport au 5-FU et au cisplatine seuls. À cette valeur du RCED et au seuil de disposition à payer de 50 000 \$ par AVAQ, le pembrolizumab n'est pas considéré comme rentable en tant que traitement de première intention du cancer de l'œsophage ou de l'adénocarcinome de la JOG HER2-inopérable localement avancé ou métastatique. Une réduction de prix d'au moins 75 % est nécessaire pour que le pembrolizumab soit considéré comme rentable au seuil établi.

Tableau 1: Conditions de remboursement et justification

| Condition de remboursement | Justification |
|---|--|
| Amorce du traitement | |
| <p>1. Le traitement par le pembrolizumab en combinaison avec une chimiothérapie à base de sel de platine et de fluoropyrimidine n'est instauré que chez l'adulte qui remplit tous les critères suivants :</p> <p>1.1. adénocarcinome ou carcinome épidermoïde de l'œsophage inopérable localement avancé ou métastatique, ou adénocarcinome de la JOG de type I selon la classification de Siewert avancé ou métastatique, confirmé par un examen histologique ou cytologique;</p> <p>1.2. indice ECOG de 0 ou 1.</p> | <p>Les données probantes issues de l'essai KEYNOTE-590 montrent que le pembrolizumab en combinaison avec le cisplatine et le 5-FU prolongent de manière significative la SSP et la SG chez les patients présentant des caractéristiques répondant à cette condition.</p> |
| <p>2. Le pembrolizumab, en combinaison avec une chimiothérapie à base de sel de platine et de fluoropyrimidine, est administré aux patients n'ayant pas reçu de traitement antérieur par un anti-PD-1, un anti-PD-L1, un anti-PD-L2 ou un agent dirigé contre un autre récepteur co-inhibiteur des lymphocytes T.</p> | <p>L'ACMTS n'a pas trouvé de données probantes étayant l'efficacité du pembrolizumab en combinaison avec le cisplatine et le 5-FU chez les patients précédemment traités par un anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, ou par un agent dirigé contre un autre récepteur co-inhibiteur des lymphocytes T, ces patients ayant été exclus de l'essai KEYNOTE-590.</p> |
| Renouveau | |
| <p>3. L'examen en vue du renouvellement du traitement par le pembrolizumab en combinaison avec une chimiothérapie à base de sel de platine et de fluoropyrimidine se fonde sur l'évaluation clinique et radiographique de la réponse tumorale toutes les 9 semaines (2 mois).</p> | <p>Dans l'essai KEYNOTE-590, l'évaluation de la réponse au traitement a été effectuée toutes les 9 semaines, ou plus souvent lorsque cela était indiqué sur le plan clinique.</p> |
| <p>4. Le traitement par le pembrolizumab est remboursé pendant un maximum de 24 mois (35 cycles).</p> | <p>Dans l'essai KEYNOTE-590, on a observé un effet bénéfique du pembrolizumab pendant une période maximale de 24 mois (ou 35 cycles).</p> |
| Cessation | |
| <p>5. Le traitement par le pembrolizumab est arrêté si l'une des situations suivantes survient :</p> <p>5.1. progression démontrée de la maladie selon les critères RECIST 1.1;</p> <p>5.2. apparition d'effets toxiques inacceptables.</p> | <p>L'ACMTS n'a pas trouvé de données probantes indiquant qu'il serait efficace de poursuivre le traitement par le pembrolizumab après la progression de la maladie.</p> <p>Les patients qui ne sont pas en mesure de terminer le traitement par le pembrolizumab en raison d'effets toxiques inacceptables ne pourraient vraisemblablement pas être traités à nouveau par ce médicament.</p> |
| Prescription | |
| <p>6. Le pembrolizumab en combinaison avec une chimiothérapie à base de sel de platine et de fluoropyrimidine est administré sous la supervision de cliniciens expérimentés dans le traitement du cancer.</p> | <p>Cette condition vise à ce que le traitement soit prescrit seulement aux patients chez qui il est approprié et à ce que les effets indésirables soient pris en charge rapidement de façon optimale.</p> |

| Condition de remboursement | Justification |
|--|--|
| 7. Le pembrolizumab est prescrit en combinaison avec une chimiothérapie à base de sel de platine et de fluoropyrimidine. | Dans l'essai KEYNOTE-590, le pembrolizumab a été administré en combinaison avec le cisplatine et le 5-FU; l'examen de l'ACMTS n'a pas relevé de données probantes indiquant que son utilisation en monothérapie procure un avantage supplémentaire. |
| Prix | |
| 8. Une réduction du prix. | Le RCED du pembrolizumab en combinaison avec le 5-FU et le cisplatine est de 170 819 \$ l'AVAQ gagnée par rapport au 5-FU et au cisplatine seuls. Une réduction de prix de 75 % est nécessaire pour que le pembrolizumab ait un RCED de 50 000 \$ l'AVAQ par rapport au 5-FU en combinaison avec le cisplatine. |
| Faisabilité de l'adoption | |
| 9. La faisabilité de l'adoption du pembrolizumab doit être examinée. | Au prix soumis, l'impact budgétaire du pembrolizumab devrait être supérieur à 40 millions de dollars la troisième année. |

5-FU = 5-fluorouracile; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; critères RECIST = critères d'évaluation de la réponse au traitement des tumeurs solides; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; JOG = jonction œsogastrique; PD-1 = protéine de mort cellulaire programmée de type 1; PD-L1 = ligand de protéine de mort cellulaire programmée de type 1; PD-L2 = ligand de protéine de mort cellulaire programmée de type 2; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; SG = survie globale; SSP = survie sans progression

Guide de mise en œuvre

Les facteurs qui pourraient influencer sur la capacité des régimes d'assurance médicaments à mettre en œuvre une recommandation de remboursement, soulevés par le CEEP et les régimes, sont résumés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Conseils de mise en œuvre du CEEP

| Condition du tableau 1 | Considérations et conseils |
|------------------------|---|
| 1 | L'essai KEYNOTE-590 a admis des patients présentant des métastases cérébrales traitées et dont l'état était stable sur le plan radiologique (c.-à-d. ne présentant pas de signes de progression de la maladie depuis au moins 4 semaines d'après plusieurs examens d'imagerie). Ces patients devaient également être stables sur le plan clinique et ne pas avoir eu besoin de traitement stéroïdien depuis au moins 14 jours à l'administration de la première dose du traitement à l'étude. Par conséquent, le CEEP et les cliniciens experts consultés par l'ACMTS estiment qu'il serait raisonnable de traiter les patients atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la JOG métastatique ayant des métastases au SNC maîtrisées avec le pembrolizumab en combinaison avec une chimiothérapie, à condition que ces patients répondent aux autres critères d'admissibilité à un traitement combinant le pembrolizumab et une chimiothérapie à base de sel de platine et de fluoropyrimidine et qu'ils n'aient pas besoin de stéroïdes (équivalent de 10 mg/jour ou plus de prednisone). |
| 1 | Les patients ayant un indice ECOG de 2 n'étaient pas admissibles à l'essai KEYNOTE-590. Le CEEP, à l'instar des cliniciens experts, note que l'ampleur de l'effet bénéfique dans cette population est incertaine et que la décision d'utiliser le pembrolizumab en combinaison avec le cisplatine et le 5-FU chez ces patients doit être laissée à la discrétion du médecin traitant. |

| Condition du tableau 1 | Considérations et conseils |
|------------------------|--|
| 2 | L'essai KEYNOTE-590 a exclu les patients ayant reçu des anti-PD-1, anti-PD-L1 ou anti-PD-L2. Le CEEP et les cliniciens experts consultés par l'ACMTS estiment raisonnable d'offrir le traitement par le pembrolizumab, en combinaison avec une chimiothérapie à base de sel de platine et de fluoropyrimidine, aux patients ayant déjà reçu un traitement adjuvant par un anti-PD-1, un anti-PD-L1 ou un anti-PD-L2, si leur maladie est localement avancée ou métastatique et s'il s'est écoulé au moins six mois entre la fin du traitement adjuvant et la progression de la maladie. |
| 3 | Dans l'essai KEYNOTE-590, des évaluations en bonne et due forme ont été effectuées toutes les 9 semaines. Le CEEP et les cliniciens experts conviennent que les évaluations cliniques et radiographiques peuvent être effectuées toutes les 8 à 12 semaines, ou plus souvent si nécessaire, et que cette décision relève du médecin traitant. |
| 4 | Le CEEP et les cliniciens experts jugent raisonnable de reprendre le traitement par le pembrolizumab (jusqu'à 17 cycles supplémentaires), en combinaison ou non avec une chimiothérapie, à la discrétion du médecin traitant, chez les patients qui ont arrêté le pembrolizumab au moment d'une récurrence, uniquement si l'interruption a eu lieu avant la progression de la maladie ou si la maladie a évolué durant une pause thérapeutique. |
| 6 | Le CEEP et les cliniciens experts conviennent que le pembrolizumab peut être ajouté à d'autres schémas de chimiothérapie à base de sel de platine et de fluoropyrimidine administrés en première intention (p. ex. FOLFOX ou CAPOX). Si le patient ne tolère pas le traitement combiné avec la chimiothérapie et qu'il ne présente pas d'effets indésirables à médiation immunitaire de grade 3 ou plus, il serait raisonnable de poursuivre le traitement avec du pembrolizumab en monothérapie. Toutefois, avant de passer à cette étape, le patient devra avoir reçu le pembrolizumab en combinaison avec la chimiothérapie pendant au moins un cycle. |
| 6 | Le CEEP juge raisonnable de permettre pendant une durée limitée l'ajout du pembrolizumab au traitement d'un patient recevant déjà un schéma de chimiothérapie de première intention pour l'indication à l'étude et chez qui la maladie n'a pas évolué pendant la chimiothérapie. Les schémas de chimiothérapie de première intention applicables sont ceux combinant un sel de platine et une fluoropyrimidine. Un patient ayant récemment terminé une chimiothérapie et chez qui la maladie n'a pas évolué constitue également un bon candidat. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS indiquent qu'aucun délai n'a été fixé pour l'ajout du pembrolizumab à une chimiothérapie seule en cours, ou peu après celle-ci, tant que la maladie n'a pas évolué. Le patient doit toutefois répondre aux critères d'admissibilité de l'essai KEYNOTE-590. Selon le CEEP, les patients entrant dans cette catégorie seront peu nombreux. |

5-FU = 5-fluorouracile; CAPOX = capécitabine et oxaliplatine; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FOLFOX = acide folinique, 5-FU et oxaliplatine; JOG = jonction œsogastrique; SNC = système nerveux central

Points de discussion

- Le CEEP a examiné les résultats de l'essai pivot KEYNOTE-590 et reconnaît que, chez l'adulte atteint d'un carcinome de l'œsophage ou d'un adénocarcinome de la JOG (centre de la tumeur de 1 à 5 cm au-dessus du cardia) HER2- inopérable localement avancé ou métastatique, l'administration en première intention de pembrolizumab en combinaison avec le cisplatine et le 5-FU entraîne un allongement cliniquement et statistiquement significatif de la SG, par rapport au placebo administré en combinaison avec ces mêmes médicaments. Cependant, bien que l'avantage quant à la SSP constaté dans l'essai KEYNOTE-590 soit statistiquement significatif, la différence de SSP médiane entre les deux groupes de l'essai (pembrolizumab : 6,3 mois; placebo : 5,8 mois) n'est pas considérée comme importante sur le plan clinique.

- Dans l'essai KEYNOTE-590, les taux de réponse ont été plus élevés chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde, selon l'histologie, et ayant un score combiné positif (SCP) égal ou supérieur à 10 pour l'expression du ligand de protéine de mort cellulaire programmée de type 1 (PD-L1). Cependant, l'étude révèle un effet bénéfique cliniquement et statistiquement significatif du pembrolizumab sur la survie qui s'applique à l'ensemble de la population étudiée. Le CEEP estime donc que tous les patients visés par la demande de remboursement (c.-à-d. les adultes atteints d'un carcinome de l'œsophage ou d'un adénocarcinome de la JOG [centre de la tumeur de 1 à 5 cm au-dessus du cardia] HER2-inopérable et localement avancé ou métastatique) devraient être admissibles au traitement par le pembrolizumab.
- La chimiothérapie à base de sel de platine et de fluoropyrimidine fait partie des schémas standards de chimiothérapie offerts en première intention aux patients que représente la population de l'étude. Bien que le schéma de chimiothérapie utilisé dans l'essai KEYNOTE-590 (cisplatine et 5-FU) en fasse partie, le Comité estime qu'il serait raisonnable d'ajouter le pembrolizumab aux autres schémas de chimiothérapie de fond utilisés en première intention qui sont interchangeable avec le cisplatine et le 5-FU, notamment la capécitabine en combinaison avec le cisplatine, ou les schémas CAPOX (capécitabine et oxaliplatine) et FOLFOX (acide folinique, fluorouracile et oxaliplatine).
- Le CEEP indique, en accord avec les cliniciens experts consultés par l'ACMTS, qu'il serait idéal d'avoir accès aux tests permettant de mesurer le SCP d'une tumeur exprimant PD-L1 et d'utiliser ces tests lorsqu'un patient est atteint d'un carcinome de l'œsophage ou de la JOG à un stade avancé ou métastatique. Les résultats de ces tests peuvent fournir des renseignements utiles aux cliniciens lorsqu'ils abordent les bénéfices attendus du traitement avec les patients et leurs familles.

Contexte

Santé Canada a autorisé l'emploi du pembrolizumab en combinaison avec une chimiothérapie à base de sel de platine et de fluoropyrimidine dans le traitement de première intention du carcinome de l'œsophage ou de l'adénocarcinome de la JOG (centre de la tumeur de 1 à 5 cm au-dessus du cardia) HER2-, inopérable et localement avancé ou métastatique, chez l'adulte. Le pembrolizumab est un anticorps monoclonal IgG4 dirigé contre la protéine de mort cellulaire programmée de type 1 (PD-1). La posologie approuvée par Santé Canada est de 200 mg toutes les 3 semaines ou de 400 mg toutes les 6 semaines, administrés par perfusion intraveineuse jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'effets toxiques inacceptables ou pendant un maximum de 24 mois.

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 de phase III mené chez des patients atteints d'un adénocarcinome ou d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage inopérable localement avancé ou métastatique; ou d'un adénocarcinome de la JOG de type I de Siewert avancé ou métastatique;

- les points de vue des patients recueillis par trois groupes de patients : Cancer colorectal Canada (CCC), la Société gastro-intestinale (Société GI) et My Gut Feeling – Stomach Cancer Foundation of Canada;
- les observations des régimes d'assurance médicaments publics et des agences du cancer qui prennent part au processus d'examen de l'ACMTS;
- les commentaires de trois spécialistes cliniques possédant une expertise dans le diagnostic et le traitement des patients atteints de carcinome de l'œsophage ou de l'adénocarcinome de la jonction œsogastrique;
- les commentaires de deux groupes de cliniciens, transmis dans un compte rendu collectif de six cliniciens au nom du Conseil consultatif médical de My Gut Feeling, du Canadian Gastrointestinal Oncology Evidence Network et du Conseil consultatif médical du CCC, et dans un compte rendu collectif provenant de quatre cliniciens au nom du Comité consultatif sur les médicaments gastro-intestinaux de Santé Ontario-Action Cancer Ontario;
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

Points de vue des parties prenantes

L'information présentée dans cette section résume les commentaires fournis par les groupes de défense des intérêts des patients qui ont répondu à la demande d'observations de l'ACMTS, et par les cliniciens experts consultés aux fins de l'examen. Elle résume également les problèmes relevés par le Groupe consultatif provincial (GCP) qui pourraient avoir une incidence sur la faisabilité de mise en œuvre d'une recommandation.

Observations de patients

Trois groupes de défense des intérêts des patients ont présenté un compte rendu conjoint aux fins du présent examen : CCC, la Société GI et My Gut Feeling – Stomach Cancer Foundation of Canada.

Selon les répondants interrogés (n = 33 patients et aidants), 77,42 % (la majorité) des patients avaient reçu un diagnostic d'adénocarcinome de l'œsophage et 12,90 %, un diagnostic de carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO). Tous les patients et aidants interrogés (à l'exception d'un patient) ont signalé la présence des symptômes suivants avant le diagnostic : difficulté à avaler, brûlures d'estomac, perte de poids, fatigue, aggravation de l'indigestion, fausses routes alimentaires fréquentes, hoquet et indigestion.

Parmi les patients ayant répondu à l'appel d'observations, deux avaient déjà reçu le médicament à l'étude (pembrolizumab) et ont fait état d'effets secondaires liés au traitement. Pour l'un, il s'agissait de douleur abdominale, de diarrhée, d'éruption cutanée, d'essoufflement et de constipation; pour l'autre, il s'agissait de fatigue, de démangeaisons et de réactions allergiques. Un patient a fait remarquer que le pembrolizumab est moins efficace que les traitements existants pour ce qui est d'atténuer la toux, la dorsalgie, l'enrouement et les vomissements. Les deux patients ont toutefois indiqué que le pembrolizumab avait permis de traiter certains symptômes plus efficacement que les traitements existants. Un patient a signalé des douleurs rétrosternales ou des maux de gorge, des selles noires et une perte de poids; l'autre a rapporté de la fatigue et des vomissements. Les deux patients s'attendaient à ce que le pembrolizumab améliore certains résultats clés qui sont de prolonger la SG, de retarder le besoin de chimiothérapie et d'offrir une voie d'administration commode.

Les patients et les aidants ont souligné qu'étant donné les faibles taux et piètres conditions de survie de la plupart des patients atteints d'un cancer de l'œsophage, il est nécessaire que ces derniers aient accès à de nouveaux traitements efficaces qui prolongent la SG, améliorent la QV, atténuent les symptômes de la maladie et aient des effets secondaires tolérables. Compte tenu de la sévérité des symptômes de la maladie, l'amélioration de la QV est aussi un important résultat à prendre en compte dans ce contexte. Par ailleurs, lorsqu'on a demandé aux patients et aux aidants d'indiquer quels compromis ils étaient prêts à faire quant aux résultats d'un nouveau traitement, presque tous ont indiqué qu'ils prendraient un médicament dont on sait qu'il améliore la QV même s'il ne prolonge pas la SG.

Observations de cliniciens

Cliniciens experts consultés par l'ACMTS

Voici les commentaires transmis par les cliniciens experts :

Tous les patients correspondant à l'indication (adultes atteints d'un carcinome de l'œsophage ou d'un adénocarcinome de la JOG [centre de la tumeur de 1 à 5 cm au-dessus du cardia] HER2- inopérable localement avancé ou métastatique) devraient être admissibles au traitement par le pembrolizumab. Cependant, certains patients sont plus susceptibles que d'autres de répondre au pembrolizumab (p. ex. CEO et SCP de l'expression de PD-L1 > 10). Les patients atteints d'une maladie auto-immune présentent un risque accru de poussées de la maladie et d'effets indésirables à médiation immunitaire lorsqu'ils reçoivent une immunothérapie. Celle-ci peut toutefois demeurer une option thérapeutique appropriée si la maladie est maîtrisée; le choix est fait après que le clinicien a abordé les risques et les avantages du traitement avec le patient. Les cliniciens experts insistent sur le fait que tous les patients correspondant à l'indication visée devraient être admissibles au pembrolizumab.

L'ajout du pembrolizumab à une chimiothérapie pourrait devenir un traitement de référence du cancer de l'œsophage ou de la JOG de type I de Siewert. Ce schéma constituerait certainement un traitement de référence du CEO et des tumeurs dont le SCP est égal ou supérieur à 10. Cette option serait également appropriée comme traitement de l'adénocarcinome de la JOG HER2- de type I de Siewert et des tumeurs dont le SCP est inférieur à 10.

L'augmentation de la durée de vie et l'amélioration de la QV liée à la santé représentent des résultats et des objectifs thérapeutiques importants. Tous les patients ne répondent pas aux options de traitement existantes, et leur maladie finit par devenir réfractaire aux traitements actuels. Il est donc nécessaire de trouver d'autres traitements plus efficaces et s'accompagnant d'un profil d'innocuité maîtrisable.

Une réponse au traitement est considérée comme significative sur le plan clinique si elle permet de prolonger la SG et de réduire la fréquence ou la sévérité des symptômes (amélioration de la QV). Pour les patients traités par immunothérapie, une courbe de survie avec un plateau prolongé traduit également un avantage significatif étant donné que la survie médiane actuelle de cette population de patients est inférieure à 12 mois. L'ajout d'un médicament à un schéma thérapeutique établi qui ne cause pas de détérioration de la QV et améliore la survie serait également considéré comme une réponse thérapeutique significative sur le plan clinique.

Groupes de cliniciens

Deux groupes de cliniciens ont transmis des commentaires dans le cadre du présent examen. Il s'agit de six cliniciens représentant le Conseil consultatif médical de My Gut Feeling, le Canadian Gastrointestinal Oncology Evidence Network et le Conseil consultatif médical de CCC, et de quatre cliniciens représentant le Comité consultatif sur les médicaments gastro-intestinaux de Santé Ontario-Action Cancer Ontario.

Les deux groupes de cliniciens attirent l'attention sur le fait que tous les patients atteints d'un cancer de l'œsophage ou d'un adénocarcinome de la JOG (type I de Siewert) tireraient grandement profit du traitement à l'étude. En effet, le carcinome de l'œsophage et l'adénocarcinome de la JOG HER2- inopérable localement avancé ou métastatique ont un pronostic sombre et tous les patients qui en sont atteints devraient être admissibles à un traitement de première intention combinant le pembrolizumab et une chimiothérapie à base de sel de platine et de fluoropyrimidine.

Selon les deux groupes de cliniciens, l'allongement de la durée de vie et l'amélioration ou le maintien de la QV liée à la santé sont les objectifs thérapeutiques. Le retardement de l'évolution de la maladie et l'obtention d'un apport nutritionnel adéquat représentent d'autres objectifs mis en avant par les cliniciens représentant le Comité consultatif sur les médicaments gastro-intestinaux de Santé Ontario-Action Cancer Ontario.

Les groupes de cliniciens estiment que l'atténuation des symptômes de la maladie ou, au minimum, leur stabilisation (p. ex. diminution des douleurs, gain de poids ou arrêt de la perte de poids, réduction de la fatigue) constitue une réponse d'importance clinique. L'amélioration globale de la capacité à effectuer les tâches quotidiennes et la réduction du fardeau des aidants sont également considérées comme des réponses d'importance clinique.

En résumé, les groupes de cliniciens et les cliniciens experts notent que, même si la probabilité de réponse au pembrolizumab est supérieure chez les patients présentant une tumeur exprimant PD-L1 avec un SCP de 10 ou plus et chez les patients ayant un CEO associé à un SCP de 10 ou plus, que dans la population en intention de traiter (tumeur exprimant PD-L1 quelle que soit la valeur du SCP et cancer de l'œsophage ou de la JOG de type I de Siewert), tous les patients atteints d'un cancer de l'œsophage ou d'un adénocarcinome de la JOG (type I de Siewert) bénéficieraient d'un traitement par le pembrolizumab. Ils concluent que tous les patients répondant à l'indication visée dans la demande de remboursement (c.-à-d. ceux atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la JOG HER2- de type I de Siewert) devraient être admissibles au traitement par le pembrolizumab.

Observations des régimes d'assurance médicaments

Les commentaires du GCP ont permis de mettre en lumière des facteurs liés aux comparateurs pertinents, à la généralisabilité des résultats, à la prestation des soins, aux aspects systémiques et économiques, ainsi qu'aux éléments à prendre en compte lors de l'amorce et de la cessation du traitement. Après un examen des données probantes de l'essai KEYNOTE-590 et d'autres considérations d'ordre clinique, y compris les commentaires des cliniciens experts consultés par l'ACMTS, le CEEP a formulé les réponses suivantes, présentées au tableau 3.

Tableau 3 : Réponses aux questions des régimes d'assurance publics

| Questions de mise en œuvre | Réponse |
|--|---|
| Comparateurs pertinents | |
| <p>Les traitements de première intention offerts dans cette indication comprennent des doublets ou triplets de chimiothérapie à base de sel de platine et de fluoropyrimidine (p. ex. CF, CX, ECX, EOX, FOLFOX, FOLFIRI). Le comparateur utilisé dans l'étude (CF) est remboursé dans la plupart des provinces comme traitement de première intention.</p> <p>Quels sont les points de comparaison entre le pembrolizumab combiné au CF et d'autres chimiothérapies de première intention?</p> <p>Peut-on généraliser les résultats de l'essai à d'autres combinaisons de chimiothérapie administrées en première intention si un patient ne peut recevoir une combinaison à base de sel de platine ou y est intolérant?</p> | <p>Le CEEP et les cliniciens experts consultés par l'ACMTS conviennent que le pembrolizumab pourrait être ajouté à d'autres combinaisons de chimiothérapie administrées en première intention.</p> <p>Les schémas CAPOX et FOLFOX sont considérés comme des chimiothérapies de fond interchangeable avec la combinaison de cisplatine et de 5-FU. Si un patient n'est pas admissible au cisplatine, le carboplatine serait un substitut raisonnable. Selon les cliniciens experts, ces substitutions sont conformes à la pratique standard dans de nombreux centres de cancérologie au Canada.</p> <p>Si un patient ne tolère pas la chimiothérapie de combinaison et s'il ne présente pas d'effets indésirables à médiation immunitaire de grade 3 ou plus, il est raisonnable de poursuivre le traitement avec le pembrolizumab en monothérapie, à condition que le patient ait reçu au préalable au moins un cycle de chimiothérapie en combinaison avec le pembrolizumab.</p> <p>FOLFIRI n'est pas couramment utilisé comme traitement de première intention.</p> |
| Amorce du traitement | |
| <p>Si le traitement est interrompu avant tout signe de progression de la maladie, peut-on administrer le pembrolizumab au moment d'une récurrence?</p> <p>S'il est permis de reprendre le traitement par le pembrolizumab au moment d'une récurrence, doit-on le faire dans le cadre d'une monothérapie ou en combinaison avec une chimiothérapie?</p> | <p>Le CEEP et les cliniciens experts indiquent qu'il est possible d'ajouter le pembrolizumab à d'autres schémas chimiothérapeutiques de première intention à base de sel de platine et de fluoropyrimidine (p. ex. FOLFOX ou CAPOX).</p> <p>Le CEEP et les cliniciens experts estiment raisonnable de reprendre le traitement par le pembrolizumab (jusqu'à 17 cycles supplémentaires) au moment d'une récurrence, en combinaison ou non avec une chimiothérapie, dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • l'interruption du traitement a eu lieu avant la progression de la maladie; • la maladie a évolué durant une pause thérapeutique. <p>Cette décision doit être prise par le médecin traitant.</p> |

| Questions de mise en œuvre | Réponse |
|--|--|
| <p>Les patients ayant des métastases au SNC sont-ils admissibles au traitement par le pembrolizumab en combinaison avec une chimiothérapie?</p> | <p>Les patients présentant des métastases au SNC actives ou non maîtrisées n'étaient pas admis à l'essai KEYNOTE-590; par conséquent, l'ampleur de l'effet bénéfique de l'administration du pembrolizumab en combinaison est incertaine. L'essai incluait cependant des patients ayant des métastases cérébrales déjà traitées et dont l'état à la radiographie était stable (c.-à-d. aucun signe de progression depuis au moins 4 semaines d'après plusieurs examens d'imagerie). Ces patients devaient également être stables sur le plan clinique et ne pas avoir eu besoin de traitement stéroïdien depuis au moins 14 jours à l'administration de la première dose du traitement à l'étude. Par conséquent, le CEEP et les cliniciens experts estiment qu'il serait raisonnable de traiter les patients atteints d'un cancer métastatique de l'œsophage ou de la JOG dont les métastases au SNC sont maîtrisées avec le pembrolizumab en combinaison avec une chimiothérapie, à condition que ces patients répondent aux autres critères d'admissibilité à un traitement combinant le pembrolizumab et une chimiothérapie à base de sel de platine et de fluoropyrimidine et qu'ils n'aient pas besoin de stéroïdes (équivalent de 10 mg/jour ou plus de prednisone).</p> |
| <p>Cessation du traitement</p> | |
| <p>Quelle est la définition recommandée des paramètres à prendre en compte pour déterminer à quel moment il faut arrêter le traitement par le pembrolizumab?</p> | <p>Les traitements à l'étude dans l'essai KEYNOTE-590 se poursuivaient sauf advenant l'une des éventualités suivantes (critères d'arrêt) : progression confirmée de la maladie, effets indésirables inacceptables, maladie intercurrente empêchant la poursuite de l'administration du traitement, décision du chercheur d'interrompre le traitement, retrait du consentement du patient, grossesse, non-respect des exigences relatives au traitement ou aux interventions réalisées dans le cadre de l'essai, administration totale de 35 cycles (environ 2 ans) du médicament à l'étude ou raisons administratives exigeant l'arrêt du traitement.</p> <p>Le CEEP prend acte de la réponse des cliniciens experts indiquant que le traitement par le pembrolizumab devrait être interrompu en cas de progression de la maladie décelée par tomographie par émission de positons, de détérioration de l'état clinique empêchant la poursuite du traitement, de retrait du consentement du patient, d'effets indésirables graves ou d'effets indésirables à médiation immunitaire de grade 3 ou plus, ou dès que le patient a reçu 35 cycles (environ 2 ans) de pembrolizumab.</p> |
| <p>Si la maladie évolue pendant une pause thérapeutique, peut-on reprendre le traitement par le pembrolizumab?</p> | <p>Le CEEP et les cliniciens experts conviennent qu'il serait raisonnable de reprendre le traitement par le pembrolizumab au moment d'une récurrence, en combinaison ou non avec une chimiothérapie et à la discrétion du médecin traitant, dans les cas suivants : interruption du traitement ayant eu lieu avant la progression de la maladie ou maladie ayant évolué pendant une pause thérapeutique.</p> |
| <p>Si un patient ne tolère pas le pembrolizumab en combinaison avec la chimiothérapie, peut-on poursuivre avec le pembrolizumab en monothérapie? Y a-t-il un nombre minimal de cycles de chimiothérapie à administrer avec le pembrolizumab?</p> | <p>Le CEEP et les cliniciens experts jugent raisonnable de poursuivre le traitement par le pembrolizumab en monothérapie si le patient ne tolère pas la combinaison avec la chimiothérapie et qu'il ne présente pas d'effets indésirables à médiation immunitaire de grade 3 ou plus.</p> <p>Il convient d'administrer le pembrolizumab en combinaison avec la chimiothérapie pendant au moins un cycle avant de l'administrer en monothérapie.</p> |

| Questions de mise en œuvre | Réponse |
|---|--|
| Généralisabilité | |
| Les patients présentant un indice ECOG égal ou supérieur à 2 sont-ils admissibles au traitement? | Les patients présentant un indice ECOG de 2 n'étaient pas admis à l'essai KEYNOTE-590. Il semble toutefois que deux patients (sur 749) aient été inclus même s'ils avaient un indice de 2. Le CEEP et les cliniciens experts soulignent que l'ampleur de l'effet bénéfique dans cette population est incertaine et que la décision d'utiliser le pembrolizumab en combinaison avec le cisplatine et le 5-FU chez ces patients doit être laissée à la discrétion du médecin traitant. |
| L'ajout du pembrolizumab à une chimiothérapie à base de sel de platine et de fluoropyrimidine en cours ou à une autre chimiothérapie devrait être autorisé pendant un laps de temps limité. Quel serait le laps de temps approprié pour ajouter le pembrolizumab à une chimiothérapie en cours ou qui vient de se terminer? | Les cliniciens experts laissent entendre qu'il serait raisonnable d'autoriser pendant une durée limitée l'ajout du pembrolizumab à une chimiothérapie en l'absence de progression de la maladie durant le traitement de première intention. Les chimiothérapies de première intention qui conviennent sont les schémas combinant un sel de platine et une fluoropyrimidine ou un autre doublet de chimiothérapie (p. ex. FOLFOX ou CAPOX). Les patients dont le traitement est terminé et que ne présentent pas de signe de progression de la maladie sont également de bons candidats. Il n'y a cependant pas de délai prévu pour procéder à cet ajout à partir du moment où la maladie n'évolue pas et que les critères d'inclusion de l'essai KEYNOTE-590 sont remplis. On s'attend à ce que les patients entrant dans cette catégorie soient peu nombreux. |
| Prestation de soins | |
| Un test diagnostique complémentaire permettant d'établir le SCP pour l'expression de PD-L1 est-il nécessaire pour déterminer l'admissibilité des patients? | Bien que ces tests ne soient pas requis pour l'admissibilité, le CEEP et les cliniciens experts conviennent qu'il serait idéal d'y avoir accès et de les utiliser lorsqu'un patient présente une maladie métastatique ou avancée. Les résultats des analyses de l'expression de PD-L1 fournissent aux cliniciens des renseignements utiles lors des discussions avec les patients et les familles au sujet des bénéfices attendus du traitement. |
| Aspects systémique et économique | |
| Dans le cadre d'un scénario autorisant le remboursement du pembrolizumab dans ce contexte, il y aurait sans doute un passage immédiat à ce médicament plutôt qu'aux traitements à action générale existants, ce qui entraînerait une augmentation considérable de l'impact budgétaire. Par ailleurs, le remboursement du pembrolizumab en première intention repousserait probablement l'utilisation d'autres traitements à action générale, et engendrerait un coût supplémentaire. Les prestataires de soins ont déjà une bonne expérience de la préparation, de l'administration et de la surveillance des perfusions de pembrolizumab. | En accord avec les cliniciens experts, le CEEP reconnaît que l'ajout du pembrolizumab dans le cadre d'un traitement de première intention n'entraînerait pas de changement dans la séquence d'administration des traitements étant donné que le pembrolizumab n'est pas un traitement de référence au Canada. |

5-FU = 5-fluorouracile; CAPOX = capécitabine et oxaliplatine; CF = cisplatine et 5-fluorouracile; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FOLFIRI = irinotécan, fluorouracile et oxaliplatine; FOLFOX = acide folinique, 5-FU et oxaliplatine; JOG = jonction œsogastrique; PD-L1 = ligand de protéine de mort cellulaire programmée de type 1; SCP = score combiné positif; SNC = système nerveux central

Données probantes cliniques

Essais cliniques

Description des études

L'essai KEYNOTE-590 est une étude de supériorité de phase III, multicentrique, randomisée et à double insu, comparant le pembrolizumab à un placebo, administrés tous deux en combinaison avec le cisplatine et le 5-FU dans le traitement de première intention de l'adénocarcinome de l'œsophage ou du CEO inopérable et localement avancé ou métastatique, et de l'adénocarcinome de la JOG de Siewert de type I avancé ou métastatique. Au total, 749 patients ont été randomisés selon un rapport de 1:1 dans deux groupes, l'un recevant le pembrolizumab en combinaison avec le cisplatine et le 5-FU (373 patients) et l'autre, un placebo en combinaison avec le cisplatine et le 5-FU (376 patients). La randomisation du premier patient a eu lieu le 25 juillet 2017, et celle du dernier patient, le 2 juillet 2020. Il s'agit d'une étude en cours dont les résultats provisoires (analyse primaire) portent sur la population de l'étude à l'échelle mondiale comprenant à la fois la cohorte mondiale et celle de l'étude de prolongation réalisée en Chine. Ces résultats provisoires représentent l'analyse finale et reflètent les données recueillies au 2 juillet 2020, date à laquelle les critères d'évaluation de l'étude, soit la SSP et la SG, ont été atteints.

Les deux critères principaux d'évaluation sont décrits ci-dessous.

- La SG analysée chez :
 - les patients atteints d'un CEO dont la tumeur exprime le PD-L1 (avec un SCP \geq 10);
 - les patients atteints d'un CEO;
 - les patients atteints d'une tumeur exprimant PD-L1 avec un SCP de 10 ou plus;
 - tous les patients.
- La SSP analysée selon les critères RECIST 1.1 chez :
 - les patients atteints d'un CEO;
 - les patients atteints d'une tumeur exprimant PD-L1 avec un SCP de 10 ou plus;
 - tous les patients.

Les critères d'évaluation secondaires et exploratoires comprennent le taux de réponse objective, la durée de la réponse, le questionnaire EORTC QLQ-C30 de l'Organisation européenne de recherche sur le traitement du cancer (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30), le questionnaire EORTC QLQ-OES18 (EORTC Quality of Life Questionnaire Oesophageal Module), l'innocuité et le questionnaire EQ-5D-5L (EuroQol 5-Dimensions 5-Levels).

Les caractéristiques démographiques et initiales sont réparties de manière équilibrée entre les groupes, à l'exception de l'âge (65 ans ou plus) et des tumeurs de stade IVB (métastases distantes aux ganglions lymphatiques ou à d'autres organes). Le groupe du pembrolizumab en combinaison avec le cisplatine et le 5-FU comptait plus de patients âgés de 65 ans ou plus que celui du placebo en combinaison avec le cisplatine et le 5-FU (46,1 % contre 39,9 %), ainsi que de patients atteints d'une tumeur de stade IVB (17,4 % contre 10,9 %). La majorité des patients présentait un indice ECOG de 0 ou 1 (99,7 % : 39,9 % ayant un indice de 0 et 59,8 % ayant un indice de 1) et une maladie métastatique (91,2 %). La plupart étaient des hommes

(83,4 %), avaient reçu un diagnostic primaire de CEO (73,2 %), et environ la moitié étaient d'origine asiatique (53,4 %), avaient été recrutés en Asie (52,5 %) et étaient atteints d'une tumeur dont l'expression de la protéine PD-L1 était associée à un SCP de 10 ou plus (51,1 %).

Les résultats concernant la SSP et la SG ont été considérés comme définitifs au moment de l'analyse intermédiaire, car les deux critères principaux d'évaluation ont atteint le seuil prédéfini de signification statistique pour l'arrêt de l'étude. Toutefois, l'essai est en cours et les données sur l'efficacité et l'innocuité à long terme sont attendues ultérieurement.

Efficacité

À la date limite de collecte des données (2 juillet 2020), la durée médiane de suivi des patients était de 12,6 mois (min.-max. : 0,1-33,6) dans le groupe du pembrolizumab en combinaison avec le cisplatine et le 5-FU, et de 9,8 mois dans celui du placebo en combinaison avec le cisplatine et le 5-FU (min.-max. : 0,1-33,6).

Chez tous les patients, le pembrolizumab en combinaison avec le cisplatine et le 5-FU a entraîné une réduction de 27 % du risque de décès. Le RRI de la SG était de 0,73 (IC à 95 % de 0,62 à 0,86; $p < 0,0001$), et le seuil de signification statistique a été atteint. La SG médiane était de 12,4 mois (IC à 95 % de 10,5 à 14,0) avec le pembrolizumab en combinaison avec le cisplatine et le 5-FU, comparativement à 9,8 mois (IC à 95 % de 8,8 à 10,8) avec le placebo en combinaison avec le cisplatine et le 5-FU. La combinaison de pembrolizumab, de cisplatine et de 5-FU a également procuré un bénéfice statistiquement significatif sur le plan de la SG dans les sous-groupes suivants : patients atteints d'un CEO exprimant la protéine PD-L1 avec un SCP de 10 ou plus, patients atteints d'un CEO et patients atteints de tumeurs exprimant la protéine PD-L1 avec un SCP de 10 ou plus.

Chez tous les patients, le pembrolizumab en combinaison avec le cisplatine et le 5-FU a entraîné une réduction de 35 % du risque de décès et de progression de la maladie. Le RRI de la SSP était de 0,65 (IC à 95 % de 0,55 à 0,76; $p < 0,0001$), et a atteint la signification statistique. La SSP médiane était de 6,3 mois (IC à 95 % de 6,2 à 6,9) avec le pembrolizumab en combinaison avec le cisplatine et le 5-FU, comparativement à 5,8 mois (IC à 95 % de 5,0 à 6,0) avec le placebo en combinaison avec le cisplatine et le 5-FU. La combinaison de pembrolizumab, de cisplatine et de 5-FU a également procuré un bénéfice statistiquement significatif sur le plan de la SSP dans les sous-groupes de patients atteints d'un CEO et chez les patients dont les tumeurs exprimaient la protéine PD-L1 avec un SCP de 10 ou plus.

Dans l'analyse des résultats signalés par les patients (RSP) dans l'ensemble de la population (c.-à-d. tous les patients randomisés pour lesquels on disposait d'au moins une évaluation des RSP pour le critère d'évaluation d'intérêt et qui avaient reçu au moins une dose du traitement à l'étude), la variation moyenne des moindres carrés du score à l'échelle visuelle analogique EQ-5D entre le début de l'étude et la semaine 18 était similaire entre les 2 groupes. La variation moyenne, par rapport au départ, de l'état de santé général ou de la QV (mesurée à l'aide du questionnaire EORTC QLQ-C30) est restée stable au fil du temps avec le pembrolizumab par rapport au placebo (tous deux administrés en combinaison avec le cisplatine et le 5-FU), et le temps médian écoulé jusqu'à la détérioration de ces deux paramètres n'a pu être déterminé dans aucun des deux groupes.

Innocuité

Dans l'ensemble, tous les effets indésirables (EI), les EI liés au traitement, les EI de grades 3 à 5 et tous les EI graves (EIG) ont été comparables entre le pembrolizumab et le placebo, tous

deux administrés en combinaison avec le cisplatine et le 5-FU. Les EI le plus souvent signalés dans les groupes du pembrolizumab et du placebo étaient respectivement les nausées (67,3 % et 62,7 %), l'anémie (50,5 % et 56,2 %), la diminution de l'appétit (44,3 % et 38,1 %), la fatigue (40,3 % et 34,1 %) et la constipation (40,0 % et 40,3 %).

Un nombre faible et comparable de décès attribuables à un EI et de décès attribuables à un EI lié au traitement a été observé dans les deux groupes.

Les EI à médiation immunitaire et les réactions à la perfusion (25,7 % contre 11,6 %), l'hypothyroïdie (10,8 % contre 6,5 %) et l'hyperthyroïdie (5,7 % contre 0,8 %), la pneumonite (6,2 % contre 0,5 %), les EI de grade 3 ou plus liés au traitement (71,9 % contre 67,6 %), les EI liés au traitement (31,6 % contre 26,2 %) et les abandons du traitement en raison d'EI liés à celui-ci (19,5 % contre 11,6 %) ont été plus fréquents avec le pembrolizumab qu'avec le placebo (tous deux administrés en combinaison avec le cisplatine et le 5-FU).

Évaluation critique

L'essai KEYNOTE-590 comporte les limites notables suivantes :

- Le manque de données relatives aux critères d'évaluation secondaires et exploratoires (p. ex. la durée de la réponse, les réponses aux questionnaires EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OES18 et EQ-5D-5L), notamment en ce qui concerne les mesures de la QV, introduit un risque de biais. Par ailleurs, les résultats subjectifs (p. ex., les RSP) peuvent s'accompagner d'un biais de rappel différentiel. Par exemple, les EI liés aux médicaments, tels que les EI à médiation immunitaire (25,7 % dans le groupe du pembrolizumab contre 11,6 % dans celui du placebo), en particulier l'hypothyroïdie (symptômes comprenant la fatigue, la sensibilité accrue au froid, la faiblesse musculaire) et l'hyperthyroïdie (symptômes comprenant la nervosité, l'anxiété, la fatigue, la perte de poids) pourraient avoir conduit à la levée de l'insu, et le fait que les patients connaissent le schéma de traitement leur ayant été assigné pourrait avoir introduit un biais dans l'évaluation des RSP. Dans l'ensemble, il est impossible de quantifier l'ampleur des conséquences du manque de données et des déséquilibres et d'en déterminer la direction.
- La chimiothérapie à base de sel de platine et de fluoropyrimidine utilisée dans l'essai KEYNOTE-590 (c.-à-d. le cisplatine et le 5-FU) représente l'un des schémas de chimiothérapie standards de première intention. D'autres schémas thérapeutiques pertinents (énumérés dans le protocole de la revue systématique) n'ont pas fait l'objet d'une évaluation dans le cadre de l'essai KEYNOTE-590. Seul l'effet bénéfique global du traitement par le pembrolizumab en combinaison avec le cisplatine et le 5-FU y est rapporté et on ignore donc s'il s'applique aussi à d'autres combinaisons de chimiothérapie. Les patients ayant un indice ECOG médiocre (> 1) ont aussi été exclus de l'essai, ce qui entrave la généralisation des résultats relatifs à l'efficacité et, plus particulièrement, à l'innocuité, aux patients qui, dans la pratique, pourraient recevoir ce traitement de combinaison en première intention.
- Les résultats rapportés quant à la SG et à la SSP dans le cadre de l'analyse intermédiaire sont considérés comme définitifs conformément aux critères d'arrêt de l'étude définis au préalable. On ignore toutefois si ces résultats provisoires iront dans le même sens que les résultats « réels » de l'analyse finale concernant l'efficacité. En effet, il est arrivé qu'un essai ait recours à un arrêt prématuré et prétende à une signification statistique en vertu de la règle prédéfinie d'arrêt du traitement, mais qu'une erreur de type I dans les résultats provisoires fasse en sorte que les estimations des effets ne puissent pas être reproduites lors de l'analyse finale après la fin de l'essai.

Comparaisons indirectes

Aucune comparaison de traitements indirecte ne figurait dans la demande déposée par le promoteur auprès de l'ACMTS ni dans la recherche documentaire effectuée. Le promoteur a procédé à une évaluation de la faisabilité d'estimer l'efficacité et l'innocuité comparatives de la combinaison de pembrolizumab, de cisplatine et de 5-FU et d'autres interventions concurrentes en se basant sur des données tirées d'une revue systématique de la documentation.

L'évaluation de la faisabilité a fait l'objet d'une évaluation critique et d'une synthèse par l'équipe de l'ACMTS chargée des examens cliniques. Cette dernière a conclu qu'une métaanalyse en réseau standard n'était pas réalisable en raison du manque de connectivité du réseau et du biais probable associé à une comparaison indirecte deux à deux ajustée (CIA) non ancrée, et qu'il est donc impossible de quantifier le biais ou d'en déterminer la direction.

Autres données probantes pertinentes

L'ACMTS a relevé deux essais pertinents (KEYNOTE-062 et KEYNOTE-859). Ces essais portent toutefois sur des populations légèrement différentes de la population d'intérêt pour le présent examen. Ces essais ont en effet recruté des patients atteints d'un cancer de la JOG HER2- dont le type selon la classification de Siewert était inconnu, alors que seul le type I de Siewert s'avère pertinent dans le cadre de la demande de remboursement. Les patients atteints d'un CEO ou d'un adénocarcinome de l'œsophage, qui représentent des populations pertinentes, n'ont pas été admis à ces essais. Dans l'essai KEYNOTE-062, les patients devaient être atteints d'une tumeur exprimant la protéine PD-L1 (avec un SCP ≥ 1), alors que le statut concernant l'expression de PD-L1 ne constitue pas un critère d'admissibilité au remboursement dans le cadre de la présente demande. Les deux essais ont eu recours à des schémas de chimiothérapie de fond à base de sel de platine et de fluoropyrimidine différents de celui évalué dans l'essai KEYNOTE-590 pour l'intervention et le comparateur. Il s'agissait de combinaisons de cisplatine et de 5-FU ou de cisplatine et de capécitabine dans l'essai KEYNOTE-062, et de combinaisons de cisplatine et de 5-FU ou d'oxaliplatine et de capécitabine dans l'essai KEYNOTE-859.

L'essai KEYNOTE-062 est une étude multicentrique de phase III, randomisée et à insu partiel, comparant le pembrolizumab en monothérapie ainsi qu'en combinaison avec le cisplatine et le 5-FU ou le cisplatine et la capécitabine, à un placebo, également administré en combinaison avec le cisplatine et le 5-FU ou le cisplatine et la capécitabine, dans le traitement de première intention de l'adénocarcinome de l'estomac ou de la JOG à un stade avancé. Les résultats de l'analyse par sous-groupes prédéfinie selon le siège de la tumeur primaire (JOG) n'étaient disponibles que pour la SG, alors que les résultats liés à l'innocuité étaient disponibles pour l'ensemble de la population à l'étude, soit les deux types de tumeurs (adénocarcinome de l'estomac ou de la JOG). Dans l'ensemble de la population (patients atteints d'un adénocarcinome de l'estomac ou de la JOG), on n'a observé aucune différence quant à la SG entre le schéma de combinaison avec le pembrolizumab et les schémas de chimiothérapie chez les patients dont la tumeur exprimait la protéine PD-L1 avec un SCP de 1 ou plus (RRI de la SG de 0,85; IC à 95 % de 0,7 à 1,03). Les résultats des analyses par sous-groupes prédéfinies de la SG chez les patients dont la tumeur primaire était localisée à la JOG concordent avec ceux obtenus pour l'ensemble des patients de l'étude (RRI de la SG de 0,96; IC à 95 % de 0,67 à 1,36). Les résultats liés à la SG dans le sous-groupe de patients atteints d'un adénocarcinome de la JOG étaient exploratoires, n'étaient pas suffisamment puissants statistiquement et ne reflètent pas l'ensemble de la population de patients visée

par la demande de remboursement. Leur interprétation commande donc la prudence. Les résultats obtenus pour d'autres critères importants d'évaluation de l'efficacité dans le sous-groupe de patients dont la tumeur était localisée à la JOG n'étaient pas disponibles. Dans la population totale (patients atteints d'un adénocarcinome de l'estomac ou de la JOG), il y a eu plus d'effets indésirables menant à l'arrêt du traitement, d'EI à médiation immunitaire et de réactions à la perfusion dans les groupes ayant reçu les schémas de combinaison avec le pembrolizumab que dans ceux ayant reçu la chimiothérapie (27,6 % contre 18,0 % et 24,0 % contre 7,8 %, respectivement).

L'essai KEYNOTE-859 est une étude multicentrique de phase III comparant le pembrolizumab à un placebo, tous deux administrés en combinaison avec une chimiothérapie (cisplatine et 5-FU ou oxaliplatine et capécitabine) dans le traitement de première intention de l'adénocarcinome de l'estomac ou de la JOG à un stade avancé. Seuls les détails du plan de l'étude sont connus à l'heure actuelle. Comme l'étude est en cours, aucun résultat n'est encore disponible.

Données probantes économiques

Cout et rapport cout/efficacité

Tableau 4 : Résumé de l'évaluation économique

| Aspect | Description |
|------------------------------|---|
| Type d'évaluation économique | Analyse cout-utilité Modèle à survie partitionnée |
| Population cible | Adultes (18 ans et plus) atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la JOG HER2-, inopérable et localement avancé ou métastatique. Correspond à la population visée par la demande de remboursement. |
| Traitements | Pembrolizumab en combinaison avec le cisplatine et le 5-FU |
| Prix indiqué | Pembrolizumab en perfusion intraveineuse : 4 400 \$ le flacon de 4 ml |
| Cout du traitement | Le cout total d'un cycle de traitement par le pembrolizumab en combinaison avec le cisplatine et le 5-FU s'élève à 8 472,27 \$ à l'intensité de dose relative présumée par le promoteur. |
| Comparateurs | <ul style="list-style-type: none"> • 5-FU et cisplatine • Chimiothérapie; comparateur mixte composé de <ul style="list-style-type: none"> ◦ 5-FU + cisplatine ◦ capécitabine + cisplatine ◦ 5-FU + oxaliplatine + leucovorine (FOLFOX) ◦ capécitabine + oxaliplatine (CAPOX) |
| Perspective | Payeur de soins de santé financé par les fonds publics au Canada |
| Critères d'évaluation | AVAQ, AV |
| Horizon temporel | Vie entière (20 ans) |
| Principale source de donnée | L'essai KEYNOTE-590, dont proviennent les résultats sur la SSP, la SG, le temps écoulé avant la détérioration de l'état de santé et les valeurs d'utilité associées aux états de santé |

| Aspect | Description |
|--|---|
| <p>Principales limites</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Les résultats rapportés dans l'essai KEYNOTE-590 pour la SSP et la SG ont été considérés comme définitifs par le promoteur sur la base d'une analyse intermédiaire. Cependant, comme il a été constaté dans le contexte d'autres affections, on ignore si les résultats provisoires et les résultats finaux réels iront dans le même sens en ce qui concerne l'efficacité du traitement. Ainsi, l'ampleur de tout effet bénéfique sur le plan de la survie ainsi que le maintien de l'effet thérapeutique au-delà de la période de traitement à court terme sont incertains. Cette incertitude est aggravée par le choix du promoteur d'un modèle à survie partitionnée et de courbes de survie paramétriques n'ayant pas été ajustées de manière adéquate. Les résultats de l'évaluation économique présentée sont donc entachés d'incertitude. • Le rapport cout-efficacité de la chimiothérapie mixte ayant servi de comparateur doit être interprété avec prudence, car les analyses séquentielles n'ont pas comparé les paramètres d'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité pour chaque schéma thérapeutique. Par conséquent, le rapport cout-efficacité du traitement par le pembrolizumab en combinaison avec le cisplatine et le 5-FU comparativement à celui de chacun des schémas de chimiothérapie est inconnu. • Le modèle du promoteur examine le pembrolizumab en combinaison avec le cisplatine et le 5-FU sans tenir compte des autres chimiothérapies de fond pouvant être prescrites avec le pembrolizumab (p. ex., FOLFOX ou CAPOX). • L'ACMTS a relevé une erreur programmatique dans le modèle du promoteur concernant le calcul incorrect des frais d'administration des médicaments composant les schémas FOLFOX et CAPOX inclus dans le comparateur mixte; elle constate également le recours à une liste de prix inappropriés pour le 5-FU, l'oxaliplatine et la leucovorine et la sous-estimation de la dose de leucovorine. |
| <p>Résultats de la réanalyse de l'ACMTS</p> | <ul style="list-style-type: none"> • L'ACMTS a revu le modèle du promoteur en corrigeant les erreurs programmatiques, en révisant la dose de leucovorine et en utilisant les prix accessibles au public pour le 5-FU, l'oxaliplatine et la leucovorine. Le scénario de référence de l'ACMTS prend aussi en compte les coûts canadiens des soins de fin de vie liés à l'adénocarcinome de l'œsophage, une proportion réduite à 10 % de patients nécessitant des traitements subséquents et l'atténuation de l'effet thérapeutique (conformément à un scénario fourni par le promoteur). • D'après le scénario de référence de l'ACMTS, le pembrolizumab en combinaison avec le cisplatine et le 5-FU est associé à un RCED de 170 819 \$ l'AVAQ^a, comparativement au 5-FU en combinaison avec le cisplatine. • Pour que le traitement par le pembrolizumab en combinaison avec le cisplatine et le 5-FU soit rentable au seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ, son prix doit être réduit d'au moins 75 %. |

5-FU = 5-fluorouracile; AV = année de vie; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; SG = survie globale; SSP = survie sans progression

^aEn raison des limites liées à l'utilisation d'un comparateur mixte et des préoccupations concernant la validité des calculs du promoteur, le comparateur mixte n'a pas été pris en compte dans la réanalyse de l'ACMTS.

Impact budgétaire

L'ACMTS a relevé une incertitude dans le taux présumé d'aiguillage vers un oncologue médical et le taux de traitement en oncologie des tumeurs ne surexprimant pas HER2.

Dans sa réanalyse, l'ACMTS a modifié les hypothèses relatives aux parts de marché pour qu'elles concordent avec l'évaluation économique, a pris en compte un taux de transition plus faible vers les traitements de deuxième intention, un taux d'aiguillage plus élevé vers les oncologues médicaux et un taux accru de traitement des cancers ne surexprimant pas HER2.

D'après la réanalyse, l'impact budgétaire pour les régimes d'assurance médicaments publics du remboursement du pembrolizumab, en combinaison avec une chimiothérapie à base de sel de platine et de fluoropyrimidine, devrait être de 7 281 922 \$ la première année, de 33 335 288 \$ la deuxième année et de 50 440 428 \$ la troisième année (pour un impact budgétaire total sur trois ans de 91 057 638 \$).

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

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 13 octobre 2021

Absences : Un membre est absent.

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