

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Pembrolizumab (Keytruda)

Indication : En monothérapie, dans le traitement du cancer de l'endomètre inopérable ou métastatique associé à une forte instabilité microsatellitaire ou à une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN, chez l'adulte dont les tumeurs ont progressé après un traitement antérieur et pour lequel il n'y a pas d'autres options thérapeutiques satisfaisantes.

Promoteur : Merck Canada

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.

ISSN : 2563-6596

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

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

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

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

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

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Keytruda?

ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Keytruda en monothérapie dans le traitement du cancer de l'endomètre métastatique avec forte instabilité microsatellitaire (IMS) ou déficience du système de réparation des mésappariements (SRM) qui ne peut être retiré par chirurgie ou s'est propagé à d'autres parties du corps, chez l'adulte dont les tumeurs ont progressé après un traitement antérieur et qui n'a pas d'autres options de traitement, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Keytruda ne doit être remboursé que chez les adultes atteints de cancer de l'endomètre inopérable ou métastatique avec forte IMS ou déficience du SRM qui sont en assez bonne santé (bon indice fonctionnel selon l'évaluation d'un spécialiste). De plus, il ne doit être remboursé que chez les personnes n'ayant jamais reçu d'inhibiteur de la protéine de mort cellulaire programmée de type 1 (PD-1) ou de son ligand (PD-L1) et qui ne présentent pas de métastases actives au système nerveux central (SNC) ou de maladie auto-immune évolutive.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Keytruda ne doit être remboursé que s'il est prescrit dans une clinique d'oncologie en consultation externe, si le traitement est supervisé et administré dans un établissement possédant une expertise en administration de traitements à action générale et si son coût est réduit. Keytruda ne doit pas être remboursé en combinaison avec d'autres traitements à action générale contre le cancer de l'endomètre avec forte IMS ou déficience du SRM.

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

- Les données probantes provenant d'un essai clinique montrent que Keytruda retarde la progression de la maladie et prolonge la survie chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre inopérable ou métastatique associé à une forte IMS ou à une déficience du SRM.
- Bien que l'on n'ait pas clairement établi ce qui distingue Keytruda des traitements de référence, les résultats de l'essai indiquent que ce médicament pourrait offrir une option de traitement dont les patients ont grand besoin, qui prolonge la survie et présente un profil d'innocuité maîtrisable.
- À la lumière de l'évaluation menée par l'ACMTS sur les données probantes, Keytruda ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public, et son prix doit être réduit.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Keytruda devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics 21 400 154 \$ sur trois ans.

Autres renseignements

Qu'est-ce que le cancer de l'endomètre?

Le cancer de l'endomètre est un cancer qui touche la muqueuse utérine. En cas de déficience du SRM ou de forte IMS, les cellules tumorales ne peuvent pas réparer certaines erreurs génétiques. Selon les estimations, 8 000 femmes ont reçu un diagnostic de cancer de l'utérus en 2021 au Canada, et 1 400 sont décédées des suites de la maladie. Environ 13 % à 20 % des personnes atteintes connaissent une récurrence, dont la moitié survivent 12 mois ou moins.

Besoins non comblés en contexte de cancer de l'endomètre

Il existe un besoin de traitements efficaces offrant une meilleure maîtrise de la maladie, une meilleure qualité de vie et une survie prolongée, et s'accompagnant d'un nombre réduit d'effets secondaires.

Combien coute Keytruda?

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

Recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA (CEEP) de l'ACMTS recommande le remboursement du pembrolizumab en monothérapie dans le traitement du cancer de l'endomètre inopérable ou métastatique associé à une forte IMS ou à une déficience du SRM, chez l'adulte dont la tumeur a progressé après un traitement antérieur et qui n'a pas d'autres options de traitement satisfaisantes, sous réserve des conditions énumérées au [tableau 1](#).

Justification

Un essai clinique ouvert de phase II, non randomisé et à un seul groupe (KEYNOTE-158 [KN-158], N = 94), montre que le pembrolizumab exerce une activité contre le cancer de l'endomètre inopérable ou métastatique, associé à une forte IMS ou à une déficience du SRM, lorsque la tumeur a progressé après un traitement antérieur et qu'il n'y a pas d'autres options de traitement satisfaisantes. Selon l'analyse mise à jour des données de l'essai KN-158 recueillies en date du 12 janvier 2022, la survie globale (SG) médiane est de 65,4 mois (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 29,5 à non rapporté [NR]) et le taux de SG des patientes traitées par le pembrolizumab à 12 mois, de 70,0 %. La survie sans progression (SSP) médiane est de 13,1 mois (IC à 95 % de 4,3 mois à 25,7 mois) et le taux de SSP à 12 mois, de 50,3 %. En tout, 47 des 94 patientes (50,0 %; IC à 95 % de 39,5 à 60,5) ont obtenu une réponse objective, qui s'est maintenue pendant 24 mois dans 70,7 % des cas. Le CEEP note que les effets néfastes signalés dans l'essai KN-158 semblent généralement maîtrisables, et concordent avec le profil d'innocuité connu du pembrolizumab.

Les groupes de patientes soulignent le besoin d'accès à des traitements associés à moins d'effets secondaires qui atténuent les symptômes, améliorent la qualité de vie et prolongent la survie. Le CEEP reconnaît qu'il s'agit d'une population faisant face à un besoin criant et non comblé en matière d'options de traitement efficaces et sûres. Le pembrolizumab pourrait répondre à certains de ces besoins en prolongeant la SG, tout en offrant un profil d'innocuité maîtrisable.

Le rapport cout/efficacité du pembrolizumab par rapport à la chimiothérapie au choix du médecin est inconnu dans le contexte du traitement du cancer de l'endomètre associé à une forte IMS ou à une déficience du SRM, en raison du manque de données comparatives directes sur l'efficacité clinique ainsi que des limites du modèle pharmacoéconomique soumis par le promoteur. Ce rapport n'a donc pas pu être estimé dans le scénario de référence. Le Comité a examiné une analyse exploratoire réalisée par l'ACMTS dans laquelle le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) est de 61 200 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée, comparativement à la chimiothérapie au choix du médecin. Sur la base de ce résultat exploratoire, il faudrait réduire le prix du pembrolizumab pour qu'il soit rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Guide de mise en œuvre
Amorce du traitement		
1. Le pembrolizumab n'est remboursé que dans le traitement du cancer de l'endomètre inopérable ou métastatique, associé à une forte IMS ou à une déficience du SRM, chez l'adulte dont la tumeur a progressé après un traitement antérieur ou ayant présenté une intolérance à un traitement antérieur.	Les données probantes de l'essai KEYNOTE-775 montrent un bénéfice clinique chez les personnes qui répondent à ces critères.	L'intolérance au traitement antérieur devrait être déterminée par le clinicien. Le statut du SRM doit être déterminé avant le traitement.
2. Les patients ont un bon indice fonctionnel.	Les personnes admises à l'essai KEYNOTE-158 ont un indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1.	D'après les commentaires des cliniciens, il est raisonnable d'envisager d'utiliser le pembrolizumab chez les personnes ayant un indice fonctionnel ECOG de 2.
3. Les patientes ne correspondent pas à l'un des cas de figure suivants : 3.1. traitement antérieur par un inhibiteur de la PD-1 ou du PD-L1; 3.2. métastases actives au SNC; 3.3. maladie auto-immune évolutive.	Les personnes ayant reçu un traitement antérieur par un inhibiteur de la PD-1 ou du PD-L1, atteintes de métastases actives non traitées au SNC, d'une méningite carcinomateuse, ou d'une maladie auto-immune évolutive et ayant eu besoin d'un traitement à action générale au cours des deux années précédentes ont été exclues de l'essai KN-158.	Les personnes présentant des métastases stables ou traitées au SNC devraient être admissibles à ce traitement. D'après les commentaires des cliniciens, le médecin traitant peut raisonnablement envisager de recourir au pembrolizumab en cas de maladie auto-immune si celle-ci est maîtrisée.
Arrêt		
4. Le traitement est abandonné en cas de progression clinique et radiologique ou d'apparition d'événements indésirables importants potentiellement liés au pembrolizumab.	Tout comme dans la pratique clinique, les patientes de l'essai KEYNOTE-158 abandonnent le traitement lorsqu'il y a progression de la maladie ou apparition d'effets toxiques inacceptables.	—
5. Le pembrolizumab est remboursé pendant une durée maximale de 35 cycles (posologie de 200 mg) ou de 18 cycles (posologie de 400 mg), ou encore de 2 ans, selon l'éventualité la plus tardive.	Les patientes de l'essai KEYNOTE-158 sont traitées par le pembrolizumab pendant une durée maximale de 35 cycles.	Au moment d'une récurrence, il serait raisonnable de reprendre le traitement par le pembrolizumab (jusqu'à 17 cycles supplémentaires à la dose de 200 mg) à la discrétion du médecin traitant, chez les patients qui ont arrêté le pembrolizumab, uniquement si l'interruption a eu lieu avant la progression de la maladie ou si la maladie a évolué durant une pause thérapeutique.
Prescription		
6. Le traitement par le pembrolizumab est prescrit en consultation externe dans un centre d'oncologie et est	Cette condition vise à ce que le traitement soit prescrit seulement aux patients chez qui il est approprié et à ce que les effets	Les deux autres schémas posologiques, soit en fonction du poids et toutes les six semaines, semblent raisonnables.

Condition de remboursement	Justification	Guide de mise en œuvre
supervisé et administré dans un établissement ayant une expertise dans l'administration de traitements à action générale.	indésirables soient pris en charge rapidement de façon optimale.	Le pembrolizumab peut être administré à raison de 400 mg par voie intraveineuse toutes les 6 semaines au lieu de 200 mg par voie intraveineuse toutes les 3 semaines. Il peut aussi être administré en fonction du poids à raison de 2 mg/kg jusqu'à concurrence de 200 mg toutes les 3 semaines ou de 4 mg/kg jusqu'à concurrence de 400 mg toutes les 6 semaines.
7. Le pembrolizumab n'est pas administré en combinaison avec d'autres traitements à action générale du cancer de l'endomètre associé à une forte IMS ou à une déficience du SRM.	Dans le cadre de l'essai KN-158, le pembrolizumab a été administré en monothérapie et c'est uniquement dans ce contexte que Santé Canada en a autorisé l'emploi chez cette population.	—
Prix		
8. Le prix est réduit.	Le rapport cout/efficacité du pembrolizumab par rapport à la chimiothérapie au choix du médecin est inconnu. Selon les analyses exploratoires de l'ACMTS, il faudrait réduire le prix du médicament d'au moins 18 % pour obtenir un RCED sous la barre des 50 000 \$ l'AVAQ gagnée par rapport à la chimiothérapie au choix du médecin. Toutefois, comme les données probantes sont entachées d'une forte incertitude, des réductions de prix supplémentaires pourraient être justifiées.	—

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; IMS = instabilité microsatellitaire; KN-158 = KEYNOTE-158; PD-1 = protéine de mort cellulaire programmée de type 1; PD-L1 = ligand de protéine de mort cellulaire programmée de type 1; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; SNC = système nerveux central; SRM = système de réparation des mésappariements

Points de discussion

- Le promoteur a présenté une demande de reconsidération de la recommandation initiale provisoire qui préconisait de ne pas rembourser le pembrolizumab en monothérapie dans le traitement du cancer de l'endomètre inopérable ou métastatique, associé à une forte IMS ou à une déficience du SRM, chez l'adulte dont la tumeur a progressé après un traitement antérieur et qui n'a pas d'autres options de traitement satisfaisantes. Le CEEP s'est penché sur chacune des questions soulevées par le promoteur dans sa demande de reconsidération. Le promoteur estime que le Comité n'a pas pleinement tenu compte des besoins non comblés auxquels fait face cette population de patientes ni des données probantes à l'appui du pembrolizumab présentées dans la recommandation initiale. Le CEEP a donc réévalué les limites des données probantes présentées à ce moment-là et examiné l'analyse mise à jour.

- Bien que le cancer de l'endomètre soit fréquent, les cas de cancer inopérable ou métastatique associé à une forte IMS ou à une déficience du SRM touchent une petite sous-population de patientes, qui ne sont pas toutes en suffisamment bonne santé pour recevoir un traitement de deuxième intention. Les cas de carcinome de l'endomètre inopérable ou métastatique associé à une forte IMS ou à une déficience du SRM ayant progressé après un traitement antérieur représentent une population de patientes qui dispose de peu d'options thérapeutiques et qui, par conséquent, a grandement besoin d'un traitement offrant un meilleur profil de toxicité et de meilleurs résultats.
- Le CEEP relève des problèmes éthiques liés à la mise en œuvre, notamment le fait d'assurer l'accès aux tests de dépistage d'une déficience du SRM et les bénéfices cliniques associés à la prestation éclairée de soins cliniques pour chaque patiente. De plus, les tests génétiques en cascade effectués chez les membres consentants d'une famille biologique peuvent permettre de mieux orienter les stratégies potentielles de traitement et de prévention chez les personnes présentant des facteurs de prédisposition au cancer.
- Le CEEP a discuté des principales limites des données probantes cliniques issues de l'essai de phase II (KN-158), qui comprennent le manque d'analyse statistique des hypothèses, la taille insuffisante de l'échantillon et l'absence de comparaison avec les traitements utilisés dans la population cible. Les limites de l'essai KN-158 ont été réexaminées lors de la réunion de reconsidération, parallèlement aux résultats mis à jour sur la SG médiane de 65,4 mois (IC à 95 % de 29,5 à NR) rapportés dans le cadre de l'analyse des données recueillies en date du 12 janvier 2022. Malgré les limites de l'essai, l'analyse mise à jour présente des données probantes étayant l'activité clinique du pembrolizumab observée dans l'essai, justifiée par un raisonnement solide sur le plan biologique et son profil d'innocuité connu, et indiquant qu'il pourrait réduire la mortalité associée à cette maladie.
- Le CEEP a examiné les résultats des CTI compte tenu du manque de données comparatives directes. La CTI soumise par le promoteur présente des limites d'ordre méthodologique qui en compliquent l'interprétation, notamment l'absence de justification du choix du groupe de comparaison, soit le groupe assigné à la chimiothérapie dans l'essai KEYNOTE-775 (KN-775), et des méthodes analytiques utilisées. De plus, l'examen des différences entre les essais et des biais potentiels est limité par les renseignements manquants sur les caractéristiques des patientes et des essais figurant dans les deux sources de données. Compte tenu de l'existence probable d'un déséquilibre entre les groupes de traitement au regard des facteurs pronostiques et des modificateurs d'effet, les résultats des CTI non ancrées et non ajustées sont sujets à un nombre de biais inconnu et donc entachés d'une forte incertitude, de sorte qu'il est impossible de tirer des conclusions sur l'efficacité du pembrolizumab en monothérapie par rapport à la chimiothérapie.
- Au cours de la réunion de reconsidération, le CEEP s'est penché sur les résultats de la comparaison indirecte ajustée par appariement (CIA) et de l'étude ECHO, présentés dans la demande de reconsidération du promoteur. Les résultats des analyses primaires de la CIA indiquent que les critères d'évaluation de la SG, de la SSP et du taux de réponse objective (TRO) donnent l'avantage au pembrolizumab en monothérapie par rapport à la chimiothérapie au choix du médecin (doxorubicine ou paclitaxel). Les résultats descriptifs de l'étude ECHO sont conformes à ceux de l'analyse de l'étude KN-158 mise à jour à partir des données recueillies le 12 janvier 2022 et présentée par le promoteur, et donnent l'avantage au pembrolizumab en ce qui concerne la SSP, le TRO et la durée de réponse. Cependant, des limites d'ordre méthodologique compliquent l'interprétation de chacune de ces études et entachent d'incertitude les résultats de la CIA et de l'étude ECHO. Par conséquent, on ne peut pas tirer de conclusions concernant l'efficacité du pembrolizumab

en monothérapie par rapport à d'autres traitements et ces données probantes doivent être considérées comme complémentaires uniquement.

- Le CEEP a discuté de la faible qualité des données probantes sur les résultats liés à la qualité de vie liée à la santé (QVLS) et du fait qu'elles ne permettent pas d'établir de comparaisons, ce qui l'empêche de tirer des conclusions sur l'effet du pembrolizumab à cet égard, par rapport au traitement actuel du cancer de l'endomètre inopérable ou métastatique associé à une forte IMS ou à une déficience du SRM.
- Le Comité effectue son examen à la lumière des critères d'important besoin à combler décrits dans la section 9.3.1 des [Procédures relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS](#) (lien en anglais). Étant donné la rareté et la gravité de la maladie, et l'absence d'option de rechange cliniquement efficace, le Comité conclut que les données probantes disponibles laissent croire que le pembrolizumab pourrait réduire la mortalité associée à la maladie.

Pour connaître le contenu des sections **Contexte, Sources d'information utilisées par le Comité, Points de vue des parties prenantes, Données probantes cliniques et Données probantes économiques**, veuillez consulter la recommandation anglaise.

Demande de reconsidération

Le promoteur a présenté une demande de reconsidération visant la recommandation provisoire sur le pembrolizumab (Keytruda), en monothérapie, dans le traitement du cancer de l'endomètre inopérable ou métastatique associé à une forte IMS ou à une déficience du SRM, chez l'adulte dont les tumeurs ont progressé après un traitement antérieur et pour lequel il n'y a pas d'autres options thérapeutiques satisfaisantes. Dans sa demande, le promoteur souligne les points suivants :

- La décision de ne pas rembourser le pembrolizumab dans le cadre de cette indication n'est pas justifiée par les données probantes présentées dans le dossier de demande de remboursement, et laisse un important besoin médical non comblé pour cette population de patientes vulnérables.
- En ce qui concerne la conclusion de l'ACMTS selon laquelle les résultats sur l'efficacité de l'essai KN-158, décrits dans la recommandation initiale, sont incertains à l'échéance du 5 octobre 2020, des données ont également été recueillies jusqu'au 12 janvier 2022 et une analyse des cohortes D et K de patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre a été effectuée (ce qui prolonge le suivi de 464 jours). Cette analyse sera présentée à l'ACMTS aux fins d'examen afin de répondre aux préoccupations de celle-ci concernant l'incertitude des premiers résultats sur l'efficacité.
- À l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement de référence établi et efficace en contexte de deuxième intention pour la population de patientes en question et les taux de réponse aux chimiothérapies utilisées dans le traitement du cancer de l'endomètre récidivant sont faibles, étant seulement de 10 % à 15 % parmi toutes les options de traitement offertes. Dans un contexte où les besoins médicaux à combler sont importants et où aucun traitement de référence n'est établi en raison de la faible efficacité des options offertes, l'absence de comparateur actif ne devrait pas justifier l'absence de reconnaissance du bénéfice clinique du pembrolizumab.
- La recommandation initiale mentionne la forte incertitude associée à l'ampleur du bénéfice clinique directement attribuable au pembrolizumab en raison du devis non randomisé, non comparatif et ouvert de l'étude, de la petite taille de l'échantillon, de la courte durée

du suivi et de l'absence de vérification formelle des hypothèses relatives aux données probantes présentées. Le promoteur renvoie aux résultats de l'analyse des données recueillies le 12 janvier 2022 pour lever l'incertitude tenant à la courte durée de suivi. Il présente également une étude de données probantes du monde réel, l'étude ECHO, visant à confirmer l'important bénéfice clinique du pembrolizumab par rapport aux chimiothérapies utilisées dans le traitement du cancer de l'endomètre avec forte IMS ou déficience du SRM.

- Dans la recommandation initiale, le Comité a indiqué ne pas avoir été en mesure de déterminer l'efficacité comparative des traitements en ce qui a trait aux résultats liés à la survie, compte tenu des limites importantes de la CTI (c.-à-d. l'hétérogénéité clinique, le déséquilibre au regard des facteurs pronostiques et prévisionnels, information manquante sur les caractéristiques des patientes et des essais). Le promoteur fait savoir qu'il présentera une comparaison indirecte ajustée par appariement (CIA) des données de l'essai KN-158 et de celles de l'essai KN-775 portant sur le groupe ayant reçu la chimiothérapie, afin de répondre aux principales préoccupations et d'aider l'ACMTS à évaluer le bénéfice thérapeutique relatif du pembrolizumab par rapport aux chimiothérapies.
- Le promoteur fait remarquer que l'ACMTS mentionne que le plan de l'étude à un seul groupe et le manque de prise en compte des variables de confusion empêchent d'établir une relation de causalité et donc de tirer des conclusions solides des résultats relatifs à l'efficacité ou à l'innocuité. Il réitère que l'innocuité du pembrolizumab a été bien établie chez des milliers de patientes grâce à la vaste expérience acquise dans le cadre d'essais cliniques et à l'ensemble de données de référence dont on dispose à ce sujet.

Lors de l'analyse de la demande de reconsidération du promoteur, le Comité a tenu compte des renseignements suivants :

- la rétroaction sur la recommandation provisoire présentée par le promoteur;
- l'information provenant de la demande d'examen initiale liée aux points soulevés par le promoteur;
- les nouveaux renseignements fournis par le promoteur en vue de pallier les importantes lacunes dans les données probantes constatées par le CEEP;
- la rétroaction de deux cliniciens spécialistes ayant une expertise dans le diagnostic et le traitement du cancer de l'endomètre;
- la rétroaction sur la recommandation provisoire présentée par deux groupes de défense des intérêts des patients, soit le Colorectal Cancer Resource & Action Network et la Société canadienne du cancer;
- la rétroaction sur la recommandation provisoire présentée par quatre groupes de cliniciens, soit le comité consultatif sur les médicaments contre les cancers gynécologiques de Santé Ontario, l'Alberta Gynecologic Oncology Group, le BC Provincial Gynecologic Cancer Tumour Group ainsi que des gynéco-oncologues et oncologues médicaux du Centre universitaire de santé McGill;
- la rétroaction des régimes d'assurance médicaments publics et des organismes de lutte contre le cancer participant au processus d'examen de l'ACMTS.

L'ensemble des rétroactions fournies par les groupes de cliniciens et de défense des intérêts des patients et les régimes d'assurance médicaments publics en réponse à la recommandation provisoire est disponible sur le site Web de l'ACMTS.

Données probantes cliniques examinées dans la demande de reconsidération

Le promoteur a présenté une CIA qu'il a lui-même réalisée, une analyse des données plus récentes de l'essai pivot KN-158 recueillies en date du 12 janvier 2022 et des données probantes du monde réel tirées de l'étude ECHO. Ces données sont résumées dans la demande de reconsidération.

CIA soumise par le promoteur

En raison du manque de données probantes comparatives directes entre le pembrolizumab en monothérapie et les autres traitements existants, le promoteur a soumis une CIA non ancrée qui évalue l'efficacité relative du pembrolizumab en monothérapie chez des patientes atteintes d'un carcinome de l'endomètre avancé, récidivant ou métastatique associé à une déficience du SRM, qui ont reçu au moins un traitement antérieur. L'essai KN-158 était un essai à un seul groupe d'intervention, ce qui a obligé le promoteur à appairer les données individuelles des participantes à cet essai avec les données agrégées provenant d'un essai de comparaison, l'essai KN-775, et plus précisément des données tirées du sous-groupe ayant reçu la chimiothérapie au choix du médecin, dans le but d'évaluer l'efficacité relative du pembrolizumab et de la chimiothérapie. Cinq modificateurs d'effet (âge, race, indice fonctionnel ECOG, nombre de traitements antérieurs et type histologique) ont été utilisés comme variables d'appariement entre les deux essais. Après appariement des caractéristiques initiales, les résultats des analyses primaires indiquent que le pembrolizumab en monothérapie est plus efficace que la chimiothérapie au choix du médecin en ce qui concerne les critères d'évaluation que sont la SG, la SSP et le TRO. Les résultats des analyses de sensibilité réalisées à partir d'un ensemble de variables différent concordent avec ceux des analyses primaires. Cependant, la CIA non ancrée comporte plusieurs limites ayant une incidence sur la validité interne et externe des résultats. Ces limites empêchent de tirer des conclusions définitives sur l'efficacité relative du pembrolizumab dans le traitement du carcinome de l'endomètre avancé, récidivant ou métastatique associé à une déficience du SRM après l'administration d'au moins un traitement antérieur.

Nouvelles données provenant de l'essai KN-158 (date de fin de collecte du 12 janvier 2022)

Pour étayer sa demande de reconsidération, le promoteur a fourni une analyse descriptive des patientes atteintes d'un carcinome de l'endomètre associé à une forte IMS ou à une déficience du SRM et recevant du pembrolizumab en monothérapie (c.-à-d. les cohortes D et K de l'essai KN-158). Entre l'analyse primaire et l'analyse mise à jour, les caractéristiques initiales de ces patientes sont semblables, hormis le fait qu'elles sont plus nombreuses à présenter un indice fonctionnel ECOG de 0 dans l'analyse mise à jour (42 sur 94 patientes; 44,7 %) que dans l'analyse primaire (35 sur 90; 38,9 %). L'utilisation antérieure de médicaments, la prise de médicaments concomitants et l'utilisation ultérieure de médicaments anticancéreux semblent correspondre avec celles rapportées dans l'analyse primaire.

La SSP et le TRO semblent comparables entre l'analyse primaire du 5 octobre 2020 (durée médiane de suivi de 16,5 mois; extrêmes de 0,5 mois à 56,1 mois) et l'analyse mise à jour du 12 janvier 2022 (durée médiane de suivi de 24,2 mois; extrêmes de 0,5 mois à 71,4 mois). Quant à la SG médiane, elle est de 65,4 mois (IC à 95 % de 29,5 à NR) dans l'analyse mise à jour, mais n'est pas rapportée dans l'analyse primaire (IC à 95 % de 27,2 à NR; durée médiane de suivi de 16,5 mois; extrêmes de 0,5 mois à 56,1 mois).

Le profil d'innocuité correspond à celui déterminé dans l'analyse primaire et on ne relève aucune nouvelle préoccupation à cet égard. L'analyse mise à jour confirme que le pembrolizumab pourrait avoir un effet durable sur la SG, la SSP et le TRO dans le contexte du carcinome de l'endomètre avancé, associé à une forte IMS ou à une déficience du SRM, qui progresse après un traitement antérieur à action générale et ne se prête pas à une intervention chirurgicale curative ou à la radiothérapie. Il existe cependant une incertitude quant à l'ampleur du bénéfice clinique directement attribuable au pembrolizumab en raison du devis non randomisé, non comparatif et ouvert de l'étude, de la petite taille de l'échantillon et de l'absence de vérification d'hypothèses en bonne et due forme relatives aux données probantes présentées. L'absence de comparateur ou d'ajustement pour tenir compte des variables de confusion empêche de tirer une conclusion de causalité.

Étude ECHO de Kelkar et collaborateurs (2022)

Le promoteur a présenté une synthèse d'une étude de données probantes du monde réel, l'étude ECHO (Kelkar et collaborateurs, 2022), dans sa demande de reconsidération, indiquant que cela pourrait permettre de combler les lacunes des données probantes concernant la comparaison entre le pembrolizumab et d'autres traitements du carcinome de l'endomètre associé à une déficience du SRM. L'étude ECHO consiste en un examen multicentrique et rétrospectif de dossiers médicaux, qui rend compte de la SG de patientes atteintes d'un carcinome de l'endomètre avancé et traitées par le pembrolizumab en deuxième intention, laquelle est conforme à celle déterminée dans l'analyse mise à jour de l'étude KN-158 (données du 12 janvier 2022) présentée par le promoteur. Les résultats de l'étude ECHO donnent l'avantage au pembrolizumab en ce qui concerne la SSP, le TRO et la durée de réponse, mais ils sont assortis de limites associées à un biais de sélection probable, à un biais possible dans la mesure des résultats, à la variabilité entre les hôpitaux et les cliniciens, au manque d'information sur les données manquantes et la perte de vue au suivi, ainsi qu'aux erreurs possibles lors de l'extraction des données qui auraient pu produire des données de faible qualité. Toutes les données rapportées dans cette étude sont descriptives et n'incluent pas d'analyse statistique des hypothèses, ce qui rend difficile toute comparaison entre le pembrolizumab et d'autres traitements du carcinome de l'endomètre associé à une déficience du SRM.

Comité d'experts en examen du PPEA

Membres du Comité

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

Date de la réunion (premier examen) : Le 11 mai 2022

Absences : Aucune.

Conflits d'intérêts : Aucun.

Date de la réunion (reconsidération) : Le 7 décembre 2022

Absences : Aucune.

Conflits d'intérêts : Aucun.