



Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Dostarlimab (Jemperli)

Indication : En combinaison avec le carboplatine et le paclitaxel dans le traitement du cancer de l'endomètre primitif récidivant ou à un stade avancé associé à une déficience du système de réparation des mésappariements (SRM) ou à une instabilité microsatellitaire (IMS) élevée, chez l'adulte admissible à un traitement à action générale.

Promoteur : GlaxoSmithKline

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.



Résumé

Quelle est notre recommandation concernant le remboursement de Jemperli?

Nous recommandons aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Jemperli, en combinaison avec le carboplatine et le paclitaxel, dans le traitement de première intention du cancer de l'endomètre primitif récidivant ou à un stade avancé associé à une déficience du système de réparation des mésappariements (SRM) ou à une forte instabilité microsatellitaire (IMS), chez l'adulte admissible à un traitement à action générale, sous réserve de certaines conditions.

Quelles sont les patientes admissibles?

Jemperli, en combinaison avec le carboplatine et le paclitaxel, doit être remboursé uniquement chez les adultes ayant un cancer de l'endomètre primitif de stade III ou IV qui subissent une première récurrence du cancer qui n'ont pas déjà reçu, au stade avancé, d'anticancéreux à action générale ou ont reçu un traitement anticancéreux adjuvant ou néoadjuvant à action générale, et dont la première récurrence se manifeste au moins six mois après la fin du traitement. Chez les personnes admissibles, les tumeurs doivent présenter une déficience du SRM ou une forte IMS confirmée avant l'instauration du traitement par Jemperli; leur indice fonctionnel doit être bon.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Jemperli, en combinaison avec le carboplatine et le paclitaxel, doit être prescrit par un clinicien possédant une expertise dans le traitement du cancer de l'utérus à un stade avancé. Le traitement doit être supervisé et administré dans un établissement doté d'une expertise dans l'administration de traitements à action générale. Le coût de Jemperli doit être réduit.

Pourquoi formulons-nous cette recommandation?

- Les données probantes issues d'un essai clinique montrent que le traitement par Jemperli en combinaison avec le carboplatine et le paclitaxel est supérieur au traitement par le carboplatine et le paclitaxel seuls pour retarder la progression du cancer.
- Jemperli, administré en combinaison avec le carboplatine et le paclitaxel, comble les besoins des patientes pour ce qui est de retarder la progression de la maladie et d'offrir une option thérapeutique supplémentaire. Jemperli comblerait les besoins des patientes en matière de prolongation de la survie.



Résumé

- À la lumière de notre évaluation portant sur les données d'économie de la santé, Jemperli ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Une réduction du prix est donc requise.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Jemperli devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics environ 80 890 158 \$ sur les trois prochaines années. L'impact budgétaire réel est incertain en raison des hypothèses utilisées pour prédire la taille du marché admissible au traitement.

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. On parle de cancer de stade avancé ou métastatique lorsque la tumeur s'est propagée au pelvis ou à d'autres parties du corps, comme les poumons ou le foie. 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.

Besoins non comblés en contexte de cancer de l'endomètre

Il existe un besoin de traitements efficaces qui prolongent la survie, retardent la progression de la maladie et améliorent la qualité de vie.

Combien coûte Jemperli?

Le traitement par Jemperli (en combinaison avec le carboplatine et le paclitaxel) devrait coûter 14 231 \$ par patiente par cycle de 21 jours pendant la phase d'attaque, puis 10 031 \$ par patiente par cycle de 21 jours pendant la phase d'entretien.

Recommandation

Le Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (CEEP) recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser le dostarlimab, en combinaison avec le carboplatine et le paclitaxel, dans le traitement de première intention du cancer de l'endomètre primitif récidivant ou à un stade avancé associé à une déficience du système de réparation des mésappariements (SRM) ou à une forte instabilité microsatellitaire (IMS), chez l'adulte admissible à un traitement à action générale, sous réserve des conditions énumérées au [tableau 1](#).

Justification

Un essai clinique de phase III mené à double insu contre placebo (RUBY partie 1; N = 494) évalue l'efficacité et l'innocuité du traitement par le dostarlimab en combinaison avec le carboplatine et le paclitaxel, suivi du traitement d'entretien par le dostarlimab comparativement au traitement par le placebo en combinaison avec le carboplatine et le paclitaxel, suivi du traitement d'entretien par le placebo chez des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre primitif récidivant ou à un stade avancé (stade III ou IV). Un sous-groupe de patientes de l'essai RUBY partie 1 (N = 118) correspond à l'indication faisant l'objet de la demande, soit le traitement du cancer de l'endomètre primitif récidivant ou à un stade avancé associé à une déficience du SRM ou à une forte IMS, chez l'adulte admissible à un traitement à action générale. Les analyses par sous-groupes montrent que, comparativement au placebo en combinaison avec le carboplatine et le paclitaxel, le dostarlimab en combinaison avec le carboplatine et le paclitaxel entraîne une amélioration statistiquement significative et d'importance clinique de la survie sans progression (SSP) médiane à une durée de suivi médiane de 24,8 mois (non atteinte contre 7,7 mois; rapport des risques instantanés [RRI] = 0,28; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,162 à 0,495; P < 0,000 1). Les résultats d'analyse de la survie globale (SG) corroborent ceux constatés dans l'analyse de la SSP, ce qui semble indiquer une tendance à la supériorité du dostarlimab en combinaison avec le carboplatine et le paclitaxel (taux de SG de 30 mois à la deuxième analyse intermédiaire : ██████████ contre ██████████). Le CEEP juge que le profil d'innocuité du dostarlimab en combinaison avec le carboplatine et le paclitaxel est maîtrisable et ne présente aucun effet toxique inattendu.

Les patientes soulèvent le besoin d'options thérapeutiques efficaces qui prolongent la survie, retardent l'apparition des symptômes, maintiennent la qualité de vie, présentent moins d'effets secondaires et ont le potentiel de guérir. Le CEEP conclut que le dostarlimab, en combinaison avec le carboplatine et le paclitaxel, comble certains de ces besoins, car il retarde la progression de la maladie, prolongerait la survie et représente une option thérapeutique supplémentaire. Selon les analyses exploratoires, l'ajout du dostarlimab à la chimiothérapie ne semble montrer aucune détérioration de la qualité de vie liée à la santé (QVLS) du premier au 7^e cycle; toutefois, aux moments d'évaluation subséquents, les données relatives à la QVLS demeurent peu concluantes en raison d'une diminution importante du nombre de patientes permettant une évaluation au fil du temps.

D'après le prix indiqué par le promoteur pour le dostarlimab et les prix accessibles au public pour les autres médicaments, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du dostarlimab en combinaison avec le carboplatine et le paclitaxel est de 52 296 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) comparativement au carboplatine et au paclitaxel. Le dostarlimab n'est donc pas rentable au seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée. Une réduction de prix est nécessaire pour que le médicament soit considéré comme rentable au seuil établi.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Guide de mise en œuvre
Amorce du traitement		
1. Le dostarlimab en combinaison avec le carboplatine et le paclitaxel n'est remboursé dans le traitement du cancer de l'endomètre primitif récidivant ou à un stade avancé associé à une déficience du SRM ou à une forte IMS qui ne se prête à aucun traitement à visée curative que chez l'adulte qui répond à au moins l'un des critères suivants : <ol style="list-style-type: none"> 1.1. cancer de l'endomètre primitif de stade III ou IV; 1.2. première récidive et aucun traitement anticancéreux à action générale antérieur de la maladie au stade avancé; 1.3. traitement anticancéreux à action générale néoadjuvant ou adjuvant antérieur et première récidive au moins six mois après la fin du traitement. 	Les données probantes issues de l'essai Ruby partie 1 montrent que le traitement par le dostarlimab, en combinaison avec le carboplatine et le paclitaxel, procure un bénéfice clinique chez les patientes présentant ces caractéristiques.	Le statut microsatellitaire et celui du SRM doivent être établis avant d'amorcer le traitement par le dostarlimab.
2. Les patientes présentent un bon indice fonctionnel.	L'essai RUBY partie 1 portait sur des patientes présentant un indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1.	Les personnes présentant un indice fonctionnel ECOG de 2 pourraient être traitées à la discrétion du médecin traitant.
3. Les patientes ne correspondent pas à l'un des cas de figure suivants : <ol style="list-style-type: none"> 3.1. première récidive dans les six mois suivant la fin d'un traitement anticancéreux à action générale néoadjuvant ou adjuvant; 3.2. traitement anti-PD-1, anti-PD-L1 ou anti-PD-L2 antérieur de la maladie au stade avancé; 3.3. métastases au cerveau non maîtrisées. 	Aucune donnée probante n'appuie un bénéfice du traitement par le dostarlimab en combinaison avec le carboplatine et le paclitaxel chez les patientes présentant ces caractéristiques, car elles sont exclues de l'essai RUBY partie 1.	Les patientes présentant des métastases stables ou traitées au cerveau devraient être admissibles à ce traitement.

Condition de remboursement	Justification	Guide de mise en œuvre
Arrêt		
4. Le traitement cesse en cas de progression clinique et radiologique ou d'apparition d'évènements indésirables importants potentiellement liés au dostarlimab en combinaison avec le carboplatine et le paclitaxel.	Tout comme dans la pratique clinique, les patientes de l'essai RUBY partie1 cessent le traitement s'il y a progression de la maladie ou apparition d'effets toxiques inacceptables.	—
5. Le dostarlimab est remboursé pendant une durée maximale de 3 ans (500 mg administrés toutes les 3 semaines [cycles 1 à 6], puis 1 000 mg toutes les 6 semaines [cycle 7 et les suivants]).	Les patientes de l'essai RUBY partie 1 sont traitées par le dostarlimab pendant 3 ans.	—
Prescription		
6. Le traitement par le dostarlimab en combinaison avec le carboplatine et le paclitaxel est prescrit par une personne clinicienne possédant une expertise du cancer de l'utérus avancé; il est supervisé et administré dans un établissement ayant une expertise dans l'administration de traitements à action générale.	Cela vise à s'assurer que le traitement n'est prescrit qu'aux personnes chez qui il est approprié et que les effets indésirables sont maîtrisés de façon optimale et rapide.	—
7. Le dostarlimab en combinaison avec le carboplatine et le paclitaxel est seulement remboursé s'il est amorcé en traitement combiné.	Dans l'essai RUBY partie 1, le dostarlimab est amorcé en combinaison avec le carboplatine et le paclitaxel.	—
Prix		
8. Le prix est réduit.	Le RCED du dostarlimab en combinaison avec le carboplatine et le paclitaxel est de 52 296 \$ comparativement à la combinaison carboplatine et paclitaxel. Une réduction de prix d'au moins 4,3 % est nécessaire pour que le RCED du traitement à l'étude passe sous la barre des 50 000 \$ l'AVAQ gagnée comparativement au carboplatine et paclitaxel.	—
Faisabilité de l'adoption		
9. La faisabilité de l'adoption du dostarlimab en combinaison avec le carboplatine et le paclitaxel est abordée.	Au prix indiqué, on s'attend à ce que l'impact budgétaire différentiel du traitement à l'étude soit supérieur à 40 000 000 \$ la troisième année.	—

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; IMS = instabilité microsatellitaire; PD-1 = protéine de mort cellulaire programmée de type 1; PD-L1 = ligand de la protéine de mort cellulaire programmée de type 1; PD-L2 = ligand de la protéine de mort cellulaire programmée de type 2; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; SRM = système de réparation des mésappariements

Points de discussion

- Les observations des groupes de défense des intérêts des patientes et des cliniciens soulignent que le cancer de l'endomètre avancé est une maladie agressive dont le pronostic est sombre. Les options thérapeutiques de première intention sont limitées chez les patientes présentant une récurrence ou une maladie à un stade avancé, et peu de patientes survivent au moins cinq ans. À l'instar des cliniciens experts consultés, le CEEP convient qu'un besoin est à combler en matière d'options thérapeutiques efficaces et sûres dans la population de patientes visée par la demande de remboursement.
- Les patientes et les cliniciens mentionnent la SSP comme étant un critère d'évaluation pertinent sur le plan clinique dans la population de patientes visée. L'analyse par sous-groupes en fonction de la SSP chez les patientes présentant une maladie associée à une déficience du SRM ou à une forte IMS fait partie de l'analyse primaire de l'efficacité de l'essai RUBY partie 1 et est statistiquement significative, à l'avantage du dostarlimab en combinaison avec le carboplatine et le paclitaxel. Étant donné le pronostic défavorable de cette maladie chez la population de patientes visée par la demande (SSP médiane inférieure à un an pour la chimiothérapie de première intention), les bénéfices constatés par l'ajout du dostarlimab à la chimiothérapie sont jugés d'importance clinique. Le devis de l'essai RUBY partie 1 ne permet pas d'évaluer la SG comparative dans le sous-groupe de patientes présentant une déficience du SRM ou une forte IMS, et les résultats relatifs à la SG sont considérés comme favorables.
- Les patientes atteintes de cancer de l'endomètre font valoir un besoin d'autres options de traitements s'accompagnant de moins d'effets secondaires. Bien que les données comparatives sur l'innocuité de l'essai RUBY partie 1 indiquent que les événements indésirables (EI) liés au système immunitaire sont plus fréquents chez les patientes traitées par le dostarlimab en combinaison avec le carboplatine et le paclitaxel, il est relativement rare que cela se traduise par un arrêt du traitement. Selon les cliniciens experts, le profil d'innocuité du dostarlimab en combinaison avec le carboplatine et le paclitaxel semble concorder avec les effets attendus de l'immunothérapie et les profils d'innocuité connus du dostarlimab et de la chimiothérapie.
- La durée prolongée de trois ans du traitement d'entretien par le dostarlimab augmentera les besoins en matière d'administration, de surveillance et de prise en charge des effets toxiques du traitement. Il serait judicieux d'effectuer une comparaison approfondie avec un traitement plus classique par des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire d'une durée de deux ans pour évaluer la durée optimale du traitement.

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.



Comité d'experts en examen du PPEA

Membres du Comité

Les D^{rs} Maureen Trudeau (présidente), Phillip Blanchette, Kelvin Chan, Matthew Cheung, Michael Crump, Jennifer Fishman, Yoo-Joung Ko, Christian Kollmannsberger, Catherine Moltzan, Anca Prica, Adam Raymakers, Patricia Tang, Marianne Taylor et W. Dominika Wranik, MM. Daryl Bell et Terry Hawrysh, et M^{me} Amy Peasgood.

Date de la réunion : Le 13 mars 2024

Absences : Un membre est absent.

Conflits d'intérêts : Aucun.

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.