

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Dostarlimab (Jemperli)

Indication : En monothérapie dans le traitement du cancer de l'endomètre avancé ou récidivant associé à une déficience du système de réparation des mésappariements ou à une forte instabilité microsatellitaire chez l'adulte dont la maladie a progressé pendant ou après un traitement à base de sels de platine.

Promoteur : GlaxoSmithKline

Recommandation finale : Ne pas rembourser.

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, par là, 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 à des fins non commerciales est autorisée 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 Jemperli?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de ne pas rembourser Jemperli en monothérapie dans le traitement du cancer de l'endomètre (CE) avancé ou récidivant associé à une déficience du système de réparation des mésappariements (dMMR) ou à une forte instabilité microsatellitaire (IMS) chez l'adulte dont la maladie a progressé pendant ou après un traitement à base de sels de platine.

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

- Bien que des données probantes issues d'un essai clinique démontrent que certaines personnes ont obtenu une réponse au traitement par Jemperli, en l'absence d'un groupe témoin, il existe de l'incertitude à savoir dans quelle mesure les réponses observées sont attribuables au Jemperli plutôt qu'au hasard.
- Les données probantes examinées sont trop incertaines pour permettre d'établir une comparaison entre Jemperli et les autres traitements utilisés au Canada.
- On ne sait pas si Jemperli répond aux besoins suivants soulevés par les patients : amélioration de la réponse tumorale, retard de la progression de la maladie, amélioration de la qualité de vie, nombre réduit d'effets secondaires.

Autres renseignements

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

Le CE est un cancer qui touche la muqueuse utérine. En cas de dMMR ou de forte IMS, les cellules tumorales ne peuvent pas réparer certaines erreurs génétiques. Au Canada, quelque 7 600 nouveaux cas de CE sont diagnostiqués chaque année. Environ 13 % à 20 % des personnes atteintes connaîtront une récurrence, et la moitié des personnes connaissant une récurrence 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 qualité de vie et une meilleure qualité de vie, et s'accompagnant d'un nombre réduit d'effets secondaires.

Combien coûte Jemperli?

Le traitement par Jemperli devrait coûter environ 13 665 \$ par patient pour chaque cycle de 28 jours.

Recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA (CEEP) de l'ACMTS recommande de ne pas rembourser le dostarlimab en monothérapie dans le traitement du cancer de l'endomètre (CE) avancé ou récidivant associé à une déficience du système de réparation des mésappariements (dMMR) ou à une forte instabilité microsatellitaire (IMS) chez l'adulte dont la maladie a progressé pendant ou après un traitement à base de sels de platine.

Justification

Une étude d'augmentation de la dose de phase I avec cohortes de prolongation, multicentrique et toujours en cours (partie 2B de l'essai GARNET, cohorte A1) s'est penchée sur le dostarlimab dans le traitement du CE avancé ou récurrent associé à une dMMR ou à une forte IMS chez des personnes dont la maladie a progressé pendant ou après un traitement à base de sels de platine. Une analyse intermédiaire (AI-2) portant sur 105 patients montre un taux de réponse objective (TRO) de 44,8 % (95 % intervalle de confiance [IC] de 35,0 % à 54,8 %); il existe cependant une forte incertitude quant à l'ampleur du bénéfice clinique directement attribuable au dostarlimab, étant donné l'absence de répartition aléatoire, de comparateur et d'insu dans le devis de l'étude ainsi que la petite taille de l'échantillon et la courte durée du suivi. De plus, comme l'étude ne comporte qu'un groupe, on ignore l'éventuel bénéfice clinique du dostarlimab par rapport aux autres options de traitement offertes. Le promoteur a présenté six comparaisons de traitements indirectes (CTI) sur le dostarlimab, mais les analyses comportent des limites importantes (hétérogénéité clinique, différence dans les devis d'études, état du système MMR ou quant à l'ISM inconnu), de sorte que le CEEP n'est pas en mesure de déterminer l'efficacité comparative du médicament à l'étude en ce qui a trait aux critères d'évaluation de la survie. Les patients font valoir un besoin de traitement qui offrirait une meilleure réponse tumorale, améliorerait la qualité de vie et retarderait la progression de la maladie. Bien que le Comité reconnaisse le besoin d'options supplémentaires chez cette population, on ignore si le dostarlimab répond à ce besoin, étant donné les limites associées aux données probantes examinées.

Points de discussion

- Le CEEP reconnaît qu'il est besoin de traitements efficaces chez une population de patients qui dispose d'options limitées et a un pronostic sombre. Il faut des traitements s'accompagnant d'effets indésirables moins nombreux ou plus faciles à maîtriser que les traitements usuels. Toutefois, aucune donnée probante comparant l'innocuité relative du dostarlimab et des traitements usuels n'ont été repérées, de sorte qu'on ignore si le dostarlimab répond à ce besoin.
- Dans sa demande de reconsidération, le promoteur a présenté une comparaison naïve des données d'innocuité issues de l'essai KEYNOTE-775 et de celles issues de l'essai GARNET. Cependant, comme il s'agissait d'une comparaison non ajustée, et non d'une CTI, elle n'a pas été prise en compte dans l'examen clinique de l'ACMTS ni dans les délibérations du CEEP.

- Les données probantes cliniques de l'essai de phase I comportent d'importantes lacunes, notamment l'absence de test d'hypothèse outre que pour le TRO, la petite taille de l'échantillon, la courte durée du suivi et l'absence de comparaison avec les traitements utilisés chez la population cible. La valeur clinique du dostarlimab pourrait être réévaluée advenant l'émergence de données probantes comblant ces lacunes.
- Une analyse intermédiaire ultérieure (AI-3) fournit des données portant sur un échantillon plus grand (N = 143) et un suivi plus long que l'AI-2 (suivi médian : 27,6 mois, comparativement à 16,3 pour l'AI-2); le TRO est semblable, et aucune préoccupation d'innocuité n'est soulevée. Cependant, les données de l'AI-3 ne pallient pas adéquatement les limites de l'essai GARNET soulevées par le CEEP.
- Étant donné l'incertitude minant les données probantes cliniques, le Comité envisage les 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). Le Comité estime que l'indication, soit le CE avancé ou récurrent associé à une dMMR ou à une forte IMS chez les personnes dont la maladie a progressé pendant ou après un traitement à base de sels de platine, n'est pas assez rare pour empêcher la production de données probantes qui permettraient de pallier l'incertitude quant à l'ampleur du bénéfice clinique du dostarlimab.

Contexte

Les tumeurs associées à une dMMR et à une forte IMS représentent environ 25 % des CE primaires et entre 13 % et 30 % des CE récidivants, et ces caractéristiques sont des biomarqueurs prédictifs du bénéfice clinique tiré d'inhibiteurs de points de contrôle immunitaires. Environ 13 % à 20 % des personnes atteintes de CE connaissent une récurrence, et le pronostic est alors sombre, la survie médiane étant de 12 mois. En contexte de maladie primaire avancée ou de première récurrence, les taux de réponse des schémas combinés à base de sels de platine ont des taux de réponse entre 40 % et 62 % en première intention. Cependant, en contexte de CE avancé ou récidivant chez les personnes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine, il n'existe à l'heure actuelle pas de traitement de deuxième intention de référence. On peut administrer des chimiothérapies à un seul agent ou des hormonothérapies, mais les taux de réponse sont faibles, et il n'y a aucun avantage clair sur le plan de la survie.

Le dostarlimab est un anticorps monoclonal contre la protéine de mort cellulaire programmée de type 1 (PD-1). Il est autorisé par Santé Canada dans le traitement du CE avancé ou récidivant associé à une dMMR ou à une forte IMS chez l'adulte dont la maladie a progressé pendant ou après un traitement à base de sels de platine. Le dostarlimab est offert sous forme de perfusion intraveineuse de 500 mg administrée en 30 minutes. La posologie recommandée dans la monographie est de 500 mg toutes les trois semaines pour les doses 1 à 4, et de 1 000 mg toutes les six semaines par la suite. Le traitement se poursuit jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables. Il n'est pas recommandé de réduire la dose, mais on peut retarder des doses ou interrompre le traitement au besoin pour des raisons d'innocuité ou de tolérabilité.

Sources d'information utilisées par le Comité

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

- une revue portant sur un essai clinique non randomisé, trois rapports de comparaison indirecte deux à deux ajustée (CIA) et trois rapports d'analyses selon la méthode de pondération inverse sur la probabilité d'être traité (analyses IPTW) chez des personnes atteintes de CE associé à une dMMR ou à une forte IMS;
- les observations des patients recueillies par un groupe de défense des intérêts des patients, soit la Société canadienne du cancer;
- les commentaires des régimes d'assurance médicaments publics et des organismes de lutte contre le cancer participant au processus d'examen de l'ACMTS;
- les commentaires de deux spécialistes cliniques possédant une expertise dans le diagnostic et le traitement du CE associé à une dMMR ou à une forte IMS;
- les observations de sept groupes de cliniciens, soit le British Columbia Cancer Provincial Gynecological Oncology Tumour Group; la division de l'oncologie gynécologique du Centre universitaire de santé McGill (CUSM); le comité consultatif des médicaments pour affection gynécologique de Santé Ontario (Action Cancer Ontario) [SO (ACO)]; le groupe d'oncologie médicale, groupe sur les cancers gynécologiques du Centre de cancérologie Princess-Margaret (PMCC); l'Agence du cancer de la Saskatchewan (SCA); la Société d'oncologie gynécologique du Canada (GOC); et le Centre de sciences de la santé Sunnybrook (SBHSC);
- un examen du modèle pharmacoéconomique et du rapport présentés par le promoteur.

Points de vue des parties prenantes

L'information présentée dans cette section constitue un résumé des observations des groupes de patients qui ont répondu à l'appel de l'ACMTS et des commentaires des cliniciens experts consultés par l'ACMTS aux fins de cet examen.

Observations de patients

Les observations des patients et des aidants utilisés dans le présent examen ont été recueillies par la Société canadienne du cancer (SCC). Elles reposent sur un sondage en ligne ainsi que sur les témoignages de patients et d'aidants. En tout, 6 témoignages et 22 réponses au sondage ont été reçus, reflétant les points de vue de 20 personnes atteintes ou ayant été atteintes de CE et 2 aidants.

Les répondants font savoir que les symptômes de CE affectent leurs activités quotidiennes et ont un effet négatif sur leur qualité de vie liée à la santé (QVLS). Ils soulignent que les effets secondaires les plus importants de leur traitement actuel sont les problèmes de libido, l'altération de la fonction sexuelle et la fatigue. Les obstacles financiers les plus fréquents sont la perte de revenu occasionnée par les absences du travail et le coût des déplacements pour recevoir les traitements.

Les répondants indiquent s'attendre aux effets suivants d'un traitement : amélioration de la QVLS, allongement des périodes de rémission, abordabilité et accès améliorés, effets secondaires moindres. Parmi les 22 répondants, 8 indiquent avoir une expérience directe du dostarlimab (ont reçu le traitement ou ont aidé un patient à le recevoir). Tous les répondants estiment que, comparativement aux autres traitements, le dostarlimab est plus facile à utiliser, soit en raison de l'absence ou de la quasi-absence d'effets secondaires, des intervalles plus longs entre les doses ou de la durée de perfusion plus courte. Les patients font également état de longues périodes de rémission et d'une qualité de vie améliorée. Les patients, tout particulièrement ceux vivant en milieu rural, estiment que le dostarlimab est plus pratique que les autres options en raison de son calendrier d'administration et la durée des perfusions. Dans la réaction sur la recommandation provisoire de l'ACMTS fournie par le groupe de défense des intérêts des patients, des personnes recevant le dostarlimab ont dit souhaiter vivement de continuer leur traitement et craindre de perdre l'accès à ce médicament s'il n'était pas remboursé.

Observations de cliniciens

Cliniciens experts consultés par l'ACMTS

Toutes les équipes d'examen de l'ACMTS sont formées d'au moins un spécialiste clinique ayant une expertise dans le diagnostic et la prise en charge de la maladie pour laquelle le médicament est indiqué. Les cliniciens experts sont des membres essentiels de l'équipe d'examen et participent à toutes les étapes du processus d'examen (p. ex., guident l'élaboration du protocole d'examen, aident à l'évaluation critique des données cliniques, interprètent la pertinence clinique des résultats, et donnent des conseils sur la place potentielle du médicament dans le traitement). Les observations suivantes sont fournies par deux cliniciens ayant une expertise dans le diagnostic et la prise en charge du CE.

À l'heure actuelle, aucune option thérapeutique de deuxième intention n'est remboursée en contexte de CE avancé ou récidivant. Les cliniciens experts s'entendent pour dire que les patients qui bénéficieraient le plus du traitement par le dostarlimab sont ceux ayant un CE avancé ou récidivant associé à une dMMR ou à une forte IMS. Un d'eux mentionne que le dostarlimab pourrait être utilisé en monothérapie en traitement de première intention ou d'intention ultérieure en l'absence de traitements efficaces. Le dostarlimab ne conviendrait pas aux patients ayant les caractéristiques suivantes : indice fonctionnel très faible; antécédents de maladie auto-immune grave; immunothérapie antérieure; métastases connues et non maîtrisées au système nerveux central ou méningite carcinomateuse; risque médical élevé en raison d'une affection grave non maîtrisée; infection active ou maladie systémique non maligne exigeant un traitement à action générale; ou absence d'instabilité microsatellitaire.

Le traitement par le dostarlimab devrait cesser en cas de progression de la maladie, d'effets toxiques graves ou d'intolérance. Les critères d'évaluation suivants seraient les plus à même d'évaluer la réponse au traitement : survie globale (SG); taux de réponse selon des examens cliniques et radiologiques; survie sans progression (SSP); réduction de la charge morbide associée au cancer et de l'effet des symptômes sur les activités de la vie quotidienne; QVLS; durée de la réponse; réponse aux traitements subséquents.

En ce qui concerne la réponse d'importance clinique, il serait utile d'avoir recours non seulement à l'évaluation clinique des symptômes et de la durée de maîtrise de la maladie,

mais aussi aux critères irRECIST (*immune-related Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) pour l'évaluation de la réponse aux traitements d'immunothérapie.

Groupes de cliniciens

Sept exposés d'observations des cliniciens ont été présentés par les groupes suivants : le British Columbia Cancer Provincial Gynecological Oncology Tumour Group; le CUSM; le comité consultatif des médicaments pour affection gynécologique de SO (ACO); le groupe sur les cancers gynécologiques du PMCC; la SCA; la Société GOC; et le SBHSC.

Dans l'ensemble, l'avis des groupes de cliniciens rejoint celui des cliniciens experts consultés par l'ACMTS. Selon les groupes de cliniciens, les objectifs de traitement les plus importants sont la maîtrise de la maladie, le retardement de l'aggravation des symptômes, la prolongation de la survie, le maintien de la QVLS, le retardement de la progression de la maladie, et l'offre d'un profil d'innocuité acceptable. Les groupes de cliniciens indiquent que toutes les personnes atteintes de CE récidivant retireraient des bienfaits d'une immunothérapie efficace, mais que celles ayant un cancer associé à une dMMR ou à une forte IMS tireraient le maximum d'un traitement par un inhibiteur de points de contrôle immunitaires. Tous les groupes de patients recommandent que les personnes atteintes de CE métastatique se voient offrir en première intention une chimiothérapie à base de sels de platine. Cependant, le BC Cancer Provincial Gynecological Oncology Tumour Group reconnaît qu'un inhibiteur de points de contrôle immunitaires pourrait être un traitement de première intention convenable pour les cas où la chimiothérapie est contraindiquée ou non souhaitable.

Observations des régimes d'assurance médicaments

On a recueilli les commentaires des régimes d'assurance médicaments qui participent aux processus d'examen de remboursement de l'ACMTS. Les facteurs clés suivants pourraient influencer sur la mise en œuvre d'une recommandation de l'ACMTS concernant le dostarlimab :

- amorçage du traitement;
- poursuite du traitement ou renouvellement du remboursement;
- prescription;
- généralisabilité à partir des populations des essais aux populations des provinces et des territoires.

Données probantes cliniques

Essai pivot

Description de l'étude

L'essai GARNET (étude 4010-01-001) est une étude d'augmentation de la dose de phase I avec cohortes de prolongation toujours en cours, multicentrique, non randomisée, non comparative, et menée en devis ouvert auprès de personnes ayant des tumeurs solides avancées ou récidivantes. La partie 2B de l'essai vise à évaluer l'innocuité et l'activité antitumorale du dostarlimab chez des patients ayant des tumeurs solides de stade avancé, et la cohorte A1 est composée de personnes ayant un CE avancé ou récidivant associé à une dMMR ou à une forte IMS, dont la maladie a progressé pendant ou après un traitement

à base de sels de platine. Les patients sont recrutés parmi 123 sites répartis dans huit pays (notamment huit sites au Canada), et le recrutement a débuté le 10 avril 2017 et est toujours en cours.

Pour être admissibles, les patients doivent avoir au moins 18 ans, avoir reçu un diagnostic de CE avancé ou récidivant associé à une dMMR ou à une forte IMS, et avoir connu une progression pendant ou après deux traitements à action générale ou moins, dont au moins un doublet à base de sels de platine. De plus, les personnes retenues ont un fonctionnement organique adéquat et un indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 ou 1. L'étude est composée de trois phases, soit le dépistage (jusqu'à 35 jours avant le traitement), le traitement et le suivi. En tout, 129 personnes ont été recrutées dans la cohorte A1. Toutes ont reçu le dostarlimab par perfusion intraveineuse (500 mg toutes les trois semaines pour les cycles 1 à 4, et 1 000 mg toutes les six semaines par la suite) pendant un maximum de deux ans ou jusqu'à ce qu'il y ait progression de la maladie, abandon du traitement ou retrait de l'étude.

Les critères d'évaluation principaux sont le TRO et la durée de réponse (DR). Les critères d'évaluation secondaires sont la SG, le taux de maîtrise de la maladie (TMM), le TMM immunitaire (TMMi), la SSP, la SSP immunitaire (SSPi), le TRO immunitaire (TROi) et la DR immunitaire. La QVLS est évaluée à titre de critère d'évaluation exploratoire à l'aide du questionnaire EORTC QLQ-C30 de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer et du questionnaire EQ-5D-5L. Les critères d'évaluation de l'innocuité sont les effets indésirables apparus en cours de traitement (EIAT), les événements indésirables graves, les événements indésirables immunitaires (EII), l'indice fonctionnel ECOG, certaines mesures de laboratoire clinique, les signes vitaux, les résultats d'électrocardiogramme, l'examen physique, le test de grossesse sérique et les médicaments concomitants.

L'essai GARNET prévoit trois analyses intermédiaires, soit AI-1, AI-2 et AI-3, reposant sur un effectif total à un suivi de 24 semaines de 100, 200 et 300 patientes, respectivement, parmi les cohortes A1 et F. Les dates de fin de collecte de données sont respectivement le 8 juillet 2019, le 1^{er} mars 2020 et le 1^{er} novembre 2021 (N = 143). L'essai est commandité par GlaxoSmithKline.

Étant donné que deux personnes seulement (< 2 %) parmi les patients retenus ont une tumeur dont l'état du système MMR est inconnu, mais associée à une forte IMS, ces personnes sont groupées avec celles ayant une tumeur associée à une dMMR. L'âge médian est de 64 ans (étendue : de 39 à 80 ans). Le poids médian est de 71 kg (étendue : de 34,0 à 141,4), et l'indice de masse corporelle (IMC) médian est de 27,97 kg/m² (étendue : de 13,6 à 53,9 kg/m²). La plupart des patients (plus de 75 %) sont blancs. Le type histologique de CE le plus courant est le carcinome endométrioïde de type 1 (67,6 %), le grade 2 étant le grade histologique le plus fréquent au diagnostic (39 %). Plus des deux tiers (67,6 %) des patients avaient un CE de stade IV. Les patients avaient pour la plupart un indice fonctionnel ECOG de 1 (60 %), puis de 0 (40 %). Tous les patients avaient déjà reçu un traitement anticancéreux. La plupart (88,6 %) avaient reçu deux traitements ou moins, et une petite proportion en avaient subi deux ou plus (11,5 %). Plus de la moitié (56,2 %) des patients avaient reçu un traitement antérieur en contexte de maladie métastatique. Les sous-groupes d'intérêt décrits dans le protocole de la revue systématique de l'ACMTS sont définis selon les caractéristiques suivantes : stade selon la classification FIGO, type histologique (p. ex. type I, type II) et sous-type (p. ex. carcinome à cellules claires), nombre et type de traitements à action générale

antérieurs (p. ex. chimiothérapie, hormonothérapie), radiothérapie antérieure et période sans progression après le dernier traitement anticancéreux à base de sels de platine.

Critères d'évaluation

Au moment de l'AI-2, la durée médiane du suivi est de 16,3 mois, et la durée médiane du traitement est de 26 semaines. À l'AI-3, la durée médiane du suivi est de 27,6 mois.

À l'AI-2, le TRO, soit la proportion de personnes ayant obtenu une réponse (réponse complète [RC] ou partielle [RP]) est de 44,8 % (IC à 95 % de 35,0 à 54,8). La meilleure réponse globale (MRG) est une RC chez 11 patients (10,5 %), une RP chez 36 patients (34,3 %), et une maladie stable chez 13 patients (37,1 %). Le TMM est de 57,1 % (IC à 95 % de 35,0 à 54,8). Parmi les patients ayant obtenu une réponse, celle-ci se poursuit chez 89,5 %. La DR médiane n'est pas atteinte, mais 79 % des personnes ayant obtenu une réponse objective ont une DR d'au moins six mois.

À l'AI-2, une proportion importante des patients n'ont connu aucun évènement de SG ou de SSP (66,7 % et 45,7 %). La SG médiane n'est pas atteinte, mais les estimations de la probabilité de survie à 6, 9 et 12 mois selon la méthode de Kaplan–Meier (KM) sont respectivement de 80,9 % (IC à 95 % de 71,7 à 87,4), de 75,1 % (IC à 95 % de 65,2 à 82,6) et de 68,9 % (IC à 95 % de 58,3 à 77,4). La SSP médiane est de 5,5 mois (IC à 95 % de 3,2 à [non atteinte]), et les estimations de la SSP selon les critères RECIST, version 1.1, calculées par la méthode de KM sont de 48,6 % (IC à 95 % de 38,6 à 57,9) à 6 mois, et de 47,5 % (IC à 95 % de 37,4 à 56,8) à 9 mois ainsi qu'à 12 mois. En ce qui concerne la QVLS, les scores à l'échelle visuelle analogique de l'outil EQ et au questionnaire EORTC QLQ-C30 semblent stables au fil du temps. Les données sommaires au système descriptif EQ-5D-5L ne sont pas fournies.

Dans sa rétroaction au sujet du rapport d'examen en vue du remboursement de l'ACMTS, le promoteur présente les données de l'AI-3 pour les caractéristiques de départ et les critères d'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité dans l'essai GARNET. Les résultats de l'analyse mise à jour concordent généralement avec ceux de l'AI-2. La proportion de patients ayant obtenu une réponse objective (RC ou RP) est de 45,5 % (IC à 95 % de 37,1 % à 54,0 %). La MRG est une RC chez 23 patients (16,1 %), une RP chez 42 patients (29,4 %) et une maladie stable chez 21 patients (14,7 %).

Innocuité

Pratiquement tous les patients (95,3 %) ont connu au moins un EIAT. Les EIAT graves les plus fréquents sont les douleurs abdominales, l'insuffisance rénale aiguë, la sepsie, l'embolie pulmonaire, la pyrexie et l'infection urinaire. Des EIAT de grade 3 ou supérieur sont survenus chez 48,1 % des patients, les plus courants étant l'anémie (14,7 %), les douleurs abdominales (5,4 %) et l'hyponatrémie (3,9 %). Aucun patient n'a abandonné l'étude en invoquant pour raison principale les évènements indésirables (EI). Des abandons du traitement à l'étude en raison d'EI sont survenus chez 11,6 % des patients, alors que des EI ont donné lieu à l'interruption du traitement à l'étude chez 24 % des patients. Les EI donnant le plus souvent lieu à l'interruption de l'étude sont l'anémie (3,1 %) et la diarrhée (2,3 %).

Une personne est décédée des suites d'un EIAT (aspiration) pendant la période de traitement, et quatre sont décédées d'EIAT (épanchement pleural, pneumonie, sepsie et choc) durant le suivi d'innocuité de 90 jours. Aucun des EIAT ayant entraîné le décès n'a été réputé être lié au traitement, et aucun EIAT n'a été la principale cause de décès durant la période de suivi de longue durée.

Les effets néfastes notables associés au dostarlimab sont les effets toxiques d'ordre immunitaire. L'incidence d'Eli est de 34,9 % chez les patients de la cohorte A1, les Eli les plus souvent signalés ($\geq 5\%$) étant la diarrhée et l'hypothyroïdie. En tout, 7,9 % des patients ont subi un Eli grave, 12,7 %, un Eli de grade 3 ou supérieur, et 4,8 % un Eli entraînant l'abandon du traitement à l'étude. La plupart des Eli sont réputés être en lien avec le traitement à l'étude.

On a fourni des données sur les EI à l'AI-3. Dans l'ensemble, l'incidence des EI, notamment les effets néfastes notables, est semblable aux AI-2 et AI-3, et aucune nouvelle préoccupation d'innocuité n'est soulevée.

Évaluation critique

Validité interne

La principale limite de l'essai GARNET tient à son devis à un seul groupe, qui rend difficile d'interpréter les données et de déterminer si l'efficacité et les événements d'innocuité observés sont attribuables au dostarlimab. Aucune vérification d'hypothèse ni analyse de la signification statistique n'a été réalisée outre pour le TRO, ce qui limite la capacité de tirer des conclusions. Étant donné que les résultats sont issus d'une analyse intermédiaire, certains critères d'évaluation reposant sur le délai avant un événement, notamment la SG médiane et la DR, ne peuvent être établis en raison du caractère incomplet des données; ainsi, l'effet thérapeutique observé du dostarlimab pourrait être surestimé. On note également un risque élevé de surestimer les bienfaits sur le plan de la QVLS et les effets néfastes subjectifs connus, étant donné le devis ouvert de l'essai et l'absence d'insu. Afin de réduire le risque de biais, le promoteur a recours à un comité d'examen central indépendant (avec insu) pour évaluer la réponse au traitement à l'aide de mesures normalisées pour certains critères d'évaluation (TRO, DR, SSP et TMM). Le risque de biais est ainsi moindre pour ces critères d'évaluation objectifs et pour la SG, et plus important pour les critères d'évaluation subjectifs comme la QVLS et l'innocuité. Il est établi que le recours à des traitements anticancéreux ultérieurs chez certains patients après la progression de la maladie constituera un facteur de confusion des données de SG matures. Aucune analyse n'a été effectuée pour tenir compte de l'éventuelle confusion associée aux traitements ultérieurs. L'ampleur et la direction d'un éventuel biais ne sont donc pas claires. Les cliniciens experts s'entendent pour dire qu'en l'absence de données comparatives robustes sur la SP et sur la SG, aucune conclusion ferme ne peut être tirée sur la comparaison entre le dostarlimab et les autres options de traitement pertinentes, étant donné que le devis à un seul groupe empêche la réalisation d'inférences causales.

Les groupes de patients et de cliniciens ayant présenté des observations dans le cadre du présent examen soulignent que la QVLS est un critère d'évaluation important. Cependant, on ne peut tirer aucune conclusion à partir des données de QVLS de l'essai GARNET en raison de plusieurs limites. Étant donné les IC larges et les chevauchements, le nombre réduit de réponses de patients au fil du temps, et l'absence d'analyse statistique ou d'une définition d'une réponse d'importance clinique, il n'est pas possible de tirer des conclusions fiables des données disponibles.

Validité externe

Dans l'ensemble, les cliniciens experts consultés par l'ACMTS conviennent du fait que les critères d'inclusion et d'exclusion, les caractéristiques de départ des patients, les médicaments concomitants et les médicaments non autorisés de la cohorte A1 de l'essai GARNET reflètent les patients qu'ils verraient en pratique clinique dans l'indication à l'étude. Rien ne freinerait le repérage des patients qui bénéficieraient le plus du traitement,

comme l'analyse de l'état du système MMR et de l'IMS est courante au Canada. Les cliniciens experts font savoir qu'on ne s'attend pas à ce que l'effet thérapeutique soit différent selon les pratiques de prise en charge parmi les pays participants. D'après eux, pourvu que la tumeur soit associée à une dMMR ou à une forte IMS, il serait approprié d'administrer le dostarlimab après n'importe lequel des traitements reçus antérieurement par les patients participant à l'essai. Cependant, ils mentionnent que le bénéfice clinique pourrait être moindre chez les patients ayant reçu un plus grand nombre de traitements à action générale. L'ensemble d'évaluation de l'efficacité primaire compte un nombre limité de patients (N = 105), et on déplore très peu de diversité sur le plan ethnique, ce qui pourrait miner la généralisabilité des résultats à un contexte de pratique réelle. En outre, les analyses par sous-groupes ne prévoient pas de comparaison statistique et portent sur des échantillons encore plus petits, ce qui limite la généralisabilité à une population élargie.

Comparaisons indirectes

Description des études

Le promoteur présente en tout six rapports de CTI : trois CIA et trois analyses IPTW, qui visaient à comparer la survie avec le dostarlimab (selon les données de la phase I de l'essai GARNET) à la survie avec le paradigme de traitement en vigueur en contexte de CE avancé ou récidivant.

Efficacité

Le critère d'évaluation principal pour toutes les comparaisons est la SG. Parmi les autres critères d'évaluation, mentionnons la SSP, le TRO, la DR, le temps écoulé avant l'abandon du traitement, la durée du traitement, le temps écoulé avant le traitement suivant, le temps écoulé avant la détérioration de la QVLS et les EI; cependant, ces critères sont moins souvent étudiés, et les critères d'évaluation qui importent particulièrement aux patients comme la QVLS ne sont pas évalués. Les résultats des comparaisons indirectes laissent généralement entendre que le dostarlimab serait supérieur aux comparateurs inclus pour ce qui est de la SG.

Innocuité

Les rapports de CIA et d'analyses IPTW présentés par le promoteur ne se penchent pas sur l'innocuité.

Évaluation critique

Ben que les analyses des CIA et les analyses IPTW semblent généralement indiquer que le dostarlimab est supérieur à tous comparateurs inclus pour ce qui est de la SG, ces résultats comportent une importante incertitude en raison de l'hétérogénéité clinique des populations incluses, qui donne lieu à des échantillons de taille réduite et à de larges IC. On constate en outre d'importantes différences dans les plans des études de comparaison, ce qui limite la possibilité de tirer des conclusions solides sur l'efficacité du dostarlimab par rapport à d'autres traitements. Importante limite minant toutes les analyses : on ignore l'état du système MMR et d'IMS pour la plupart des patients, sinon tous, dans les essais de comparaison. Ainsi, on ne sait pas si la population de comparaison utilisée dans les CTI serait admissible au traitement par le dostarlimab, ce qui accentue l'incertitude entourant l'efficacité clinique comparative.

Données probantes économiques

Cout et rapport cout/efficacité

Tableau 1 : Résumé de l'évaluation économique

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout/utilité Modèle à survie partitionnée
Population cible	Adultes atteints de CE avancé ou récidivant associé à une dMMR ou à une forte IMS ayant déjà reçu une chimiothérapie à base de sels de platine (cohorte A1 de l'étude GARNET)
Traitement	Dostarlimab
Prix indiqué	Flacon à usage unique de 500 mg (50 mg/ml) : 10 270,00 \$ l'unité
Cout du traitement	Au prix indiqué de 10 270,00 \$ le flacon de 10 ml (50 mg/ml), le traitement par le dostarlimab coute 13 655 \$ par période de 28 jours.
Comparateur	MTA : mélange pondéré de chimiothérapies et d'hormonothérapies, notamment le cisplatine avec doxorubicine, le carboplatine avec gemcitabine, le cisplatine, le cisplatine en combinaison avec le cyclophosphamide et la doxorubicine, et la gemcitabine Certains médicaments et traitements combinés sont également inclus à titre de comparateurs individuels : <ul style="list-style-type: none"> • la doxorubicine en monothérapie; • le carboplatine en monothérapie; • la DLP; • le paclitaxel en monothérapie; • le carboplatine avec paclitaxel; • le carboplatine avec la DLP.
Critères d'évaluation	AVAQ, AV
Horizon temporel	Vie entière (40 ans)
Principales sources de données	Les données sur l'efficacité du dostarlimab (SG et SSP) sont tirées de l'essai GARNET, une étude ouverte multicentrique non randomisée à un seul groupe. L'efficacité comparative des traitements comparateurs est estimée à l'aide d'une combinaison d'approches reposant sur des CTI sans comparateur commun, notamment des RRI estimés à partir de CIA, des analyses IPTW ainsi que des fonctions de survie paramétriques; elle s'appuie sur des données d'une cohorte de DPMR du Royaume-Uni (la base de données du National Cancer Registration and Analysis Service [NCRAS]).

Aspect	Description
Résultats présentés	<p>Le promoteur effectue une série de comparaisons par paires ainsi que des analyses séquentielles. Les analyses séquentielles ne sont pas présentées en raison d'un manque de comparabilité entre les populations de patients.</p> <p>Dostarlimab contre PLD : (RCED = 138 486 \$ l'AVAQ)</p> <p>Dostarlimab contre doxorubicine : (RCED = 139 936 l'AVAQ)</p> <p>Dostarlimab contre paclitaxel : (RCED = \$147 467 l'AVAQ)</p> <p>Dostarlimab contre MTA : (RCED = 159 352 \$ l'AVAQ)</p> <p>Dostarlimab contre carboplatine + PLD : (RCED = 160 664 \$ l'AVAQ)</p> <p>Dostarlimab contre carboplatine + paclitaxel : (RCED = 164 193 \$ l'AVAQ)</p> <p>Dostarlimab contre carboplatine : (RCED = 171 989 \$ l'AVAQ)</p>
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> • Les données probantes cliniques sur le dostarlimab proviennent d'un essai de phase I à un seul groupe (donc sans groupe de comparaison). En l'absence de données probantes issues d'essais comparatifs, le promoteur présente un modèle dans lequel les paramètres de survie reposent sur une série de CTI. L'examen clinique de ces CTI relève des limites importantes dans leur interprétabilité. L'estimation de l'efficacité comparative du dostarlimab et des comparateurs pertinents est donc fortement incertaine. • Le promoteur dérive ses données de survie à partir d'une cohorte de DPMR du Royaume-Uni dans son analyse de référence, et il inclut d'autres sources pour les estimations de la survie dans les analyses de scénario. On ignore si les membres de la cohorte et les patients des autres sources ont une maladie associée à une dMMR ou à une forte IMS, de sorte que ces patients ne correspondent pas à la population de l'indication. D'après les cliniciens experts consultés par l'ACMTS, le statut du système MMR et de l'IMS a d'importantes répercussions sur la survie et la prise en charge clinique. Étant donné que la cohorte de comparaison et celle de l'essai pivot ne se correspondent pas, on ignore le rapport coût/efficacité du dostarlimab par rapport aux comparateurs dans l'indication à l'étude. • Le promoteur utilise un modèle à survie partitionnée, ce qui laisse croire à un biais de survie après la progression favorable au dostarlimab; or, l'essai de phase I à un seul groupe n'appuie pas cette supériorité. • Les extrapolations à long terme de la SG et de la SSP sont très incertaines et surestiment vraisemblablement le bénéfice différentiel à l'avantage du dostarlimab. • Les comparateurs choisis par le promoteur ne reflètent pas la pratique usuelle au Canada. En effet, le promoteur omet plusieurs comparateurs pertinents et en utilise d'autres qui sont peu pertinents. Entre autres, il inclut l'hormonothérapie, pourtant rarement utilisée dans ce contexte au Canada. • Le modèle comporte d'autres problèmes, comme le fait qu'il ne prévoit pas d'arrêt du traitement ni de diminution de l'effet au cours d'un horizon temporel de vie entière, ce qui entraîne une surestimation des coûts et des AVAQ associés au dostarlimab. De plus, le coefficient d'utilité lié à la santé pour les patients dans l'état de progression manque de validité; il surestime vraisemblablement la qualité de vie des patients après la progression à l'avantage du dostarlimab.

Aspect	Description
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> • En raison de l'importante incertitude associée aux données probantes sur l'efficacité clinique et l'innocuité comparatives ainsi que de l'utilisation par le promoteur d'une approche de modélisation inappropriée, l'ACMTS ne peut estimer le rapport cout/efficacité du dostarlimab chez la population visée par l'indication. On ignore donc le rapport cout/efficacité du dostarlimab comparativement aux options offertes actuellement. L'ACMTS effectue des analyses exploratoires et constate que les estimations du rapport cout/efficacité sont fortement influencées par le choix de la fonction d'extrapolation de la survie. • L'analyse exploratoire de l'ACMTS comprend les modifications suivantes : modification des distributions paramétriques utilisées pour la survie globale associée au dostarlimab (fonction exponentielle) et pour la survie sans progression associée au dostarlimab (fonction log-normale); application d'une règle d'arrêt du traitement selon laquelle 60 % des patients cesseraient le traitement après deux ans; application d'une diminution de l'effet du traitement à partir de deux ans pour les patients recevant le dostarlimab. D'après les nouvelles analyses de scénario exploratoires de l'ACMTS, le RCED se trouverait entre 185 452 \$ et 446 759 \$ l'AVAQ gagnée, soit plus de quatre fois plus élevé que celui indiqué dans le dossier présenté par le promoteur. • Une réduction de prix de 83 % serait nécessaire pour que le dostarlimab soit considéré comme rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$. L'analyse exploratoire comporte toujours des limites associées aux données présentées par le promoteur, la plus importante étant le caractère inapproprié des estimations de l'efficacité des comparateurs chez la population à l'étude. Il se pourrait qu'une réduction de prix plus importante soit nécessaire.

AV = année de vie; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CE = cancer de l'endomètre; DLP = doxorubicine liposomale pégylée; dMMR = déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (*deficient mismatch repair*); DPMR = données probantes du monde réel; IMS = instabilité microsatellitaire; IPTW = pondération inverse sur la probabilité d'être traité; MTA = mélange des traitements actuels; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; RRI = rapport des risques instantanés

Impact budgétaire

L'ACMTS a relevé les principales limites suivantes dans l'analyse du promoteur : les estimations utilisées pour déterminer la taille de la population admissible au dostarlimab sont incertaines; la distribution des parts de marché du scénario de référence ne concorde pas avec la fréquence d'utilisation attendue en deuxième intention chez la population visée par l'indication; la pénétration du marché du dostarlimab est sous-estimée; la proportion de patients qui sont toujours vivants et suivent un traitement sur l'horizon temporel de trois ans repose sur des hypothèses inappropriées. L'ACMTS entreprend une réanalyse afin de produire son propre scénario de référence. Pour ce faire, elle modifie les éléments suivants : estimations utilisées pour déterminer taille de la population, hypothèses relatives aux parts de marché dans les scénarios de référence et de nouveau médicament; hypothèses concernant l'arrêt du traitement; proportion prévue de patients qui resteraient vivants et en traitement. L'impact budgétaire estimé du remboursement du dostarlimab est de 17 210 255 \$ la première année, de 24 691 144 \$ la deuxième année, de 28 464 789 \$ la troisième année, pour un impact budgétaire différentiel total de 70 366 188 \$ sur un horizon temporel de 3 ans. Cependant, il persiste une incertitude dans l'impact budgétaire estimé par le promoteur, étant donné l'incertitude entourant la taille de la population, la pénétration du marché prévue et l'omission de comparateurs pertinents.

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 8 mars 2022

Absences : Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts : Aucun.

Date de la réunion (reconsidération) : Le 10 aout 2022

Absences : Trois membres sont absents.

Conflits d'intérêts : Aucun.