

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Pembrolizumab (Keytruda)

Indication : Dans le traitement adjuvant de l'adénocarcinome rénal chez l'adulte présentant un risque intermédiaire-élevé ou élevé de récurrence après une néphrectomie, ou après une néphrectomie et la résection de lésions métastatiques.

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, 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 chez un 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 Keytruda?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Keytruda dans le traitement adjuvant de l'adénocarcinome rénal chez l'adulte présentant un risque intermédiaire-élevé ou élevé de récurrence après une néphrectomie, ou après une néphrectomie et la résection de lésions métastatiques, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Keytruda ne doit être remboursé que chez les patients de 18 ans et plus atteints d'adénocarcinome rénal à cellules claires ayant subi une néphrectomie, avec ou sans opération visant à retirer des lésions métastatiques, présentant un risque intermédiaire-élevé ou élevé de récurrence de la maladie, et n'ayant jamais reçu de traitement à action générale en contexte d'adénocarcinome rénal avancé. Les patients doivent aussi être en assez bonne santé.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Keytruda ne doit être remboursé que s'il est prescrit par un clinicien possédant une expérience de la prise en charge de l'adénocarcinome rénal, s'il est administré dans des cliniques spécialisées dotées d'une expertise en administration de traitements à action générale et d'immunothérapies, et si son prix est réduit. Keytruda ne doit pas être utilisé en combinaison avec d'autres traitements anticancéreux adjuvants.

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

Des données probantes issues d'un essai clinique montrent que, parmi les patients atteints d'adénocarcinome rénal ayant subi une néphrectomie ou une néphrectomie avec résection complète des lésions métastatiques, ceux traités par Keytruda connaissent une période sans cancer plus longue que ceux traités par placebo.

Keytruda n'est pas considéré comme rentable par rapport à la surveillance systématique seule. D'après les données probantes économiques, une réduction de prix de 26 % serait nécessaire pour garantir que Keytruda soit rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée.

Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, le remboursement de Keytruda devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics 74 947 286 \$ sur trois ans.

Autres renseignements

Qu'est-ce que l'adénocarcinome rénal?

L'adénocarcinome rénal est un type de cancer du rein qui prend naissance à l'épithélium des tubules rénaux. Il représente neuf cas de cancer du rein sur dix. L'adénocarcinome rénal à cellules claires est le sous-type le plus répandu, observé chez environ huit personnes atteintes d'adénocarcinome rénal sur dix. Les médecins se servent de la stadification du cancer pour prédire l'évolution possible de la maladie et prendre des décisions de traitement. S'il y a un risque de récurrence, on peut administrer après la chirurgie un traitement additionnel – qu'on appelle traitement adjuvant – afin de réduire le risque que le cancer revienne.

Besoins non comblés en contexte d'adénocarcinome rénal

Il n'y a pas d'option de traitement adjuvant efficace offerte dans ce contexte. Les personnes atteintes d'adénocarcinome rénal ont besoin de traitements adjuvants s'accompagnant d'un profil d'effets toxiques acceptables et pouvant offrir des bienfaits sur la santé.

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 comme traitement adjuvant de l'adénocarcinome rénal chez l'adulte présentant un risque intermédiaire-élevé ou élevé de récurrence après une néphrectomie, ou après une néphrectomie et la résection de lésions métastatiques, sous réserve des conditions énoncées au [tableau 1](#).

Justification

D'après un essai clinique randomisé de phase III, mené à double insu, toujours en cours (KEYNOTE-564; N = 994) comparant l'efficacité et l'innocuité du pembrolizumab à celles d'un placebo comme traitement adjuvant chez des adultes atteints d'adénocarcinome rénal ayant subi une néphrectomie ou une néphrectomie et la résection de lésions métastatiques, le traitement par le pembrolizumab (200 mg administrés toutes les trois semaines par perfusion intraveineuse, pendant un an) entraîne un plus grand bénéfice clinique que l'administration d'un placebo, soit une amélioration statistiquement significative et d'importance clinique de la survie sans maladie (SSM) (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,68; IC à 95 % de 0,53 à 0,87; P = 0,001). L'effet du traitement adjuvant par le pembrolizumab sur la survie globale (SG) ne peut être déterminé en raison de limites associées au caractère incomplet des données sur la survie et de l'incertitude concernant les effets des traitements anticancéreux ultérieurs utilisés dans l'essai. Cependant, le CEEP et les cliniciens experts s'entendent pour dire qu'il y a vraisemblablement une corrélation entre la SSM et la SG en contexte de traitement adjuvant, et que la SSM est en soi un critère d'évaluation important pour les patients atteints d'adénocarcinome rénal dans ce contexte.

Les patients soulèvent un besoin d'options de traitement adjuvant efficaces ayant un profil de toxicité acceptable et qui pourraient réduire le risque de récurrence de la maladie, améliorer la qualité de vie et prolonger la survie. Le traitement adjuvant par le pembrolizumab répond à certains des besoins soulevés par les patients, notamment le besoin de traitements efficaces s'accompagnant d'effets secondaires maîtrisables et entraînant une amélioration sur le plan de la SSM. Le CEEP ne peut tirer de conclusions concernant l'effet du pembrolizumab sur la qualité de vie liée à la santé (QVLS), étant donné la nature exploratoire des résultats rapportés par les patients dans l'essai ainsi que l'absence d'une différence minimale d'importance (DMI) établie pour les critères d'évaluation de la QVLS chez la population à l'étude.

D'après le prix indiqué par le promoteur pour le pembrolizumab et les prix courants accessibles au public pour les autres médicaments, le rapport coût/efficacité différentiel (RCED) du pembrolizumab est de 93 053 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée par rapport à la surveillance systématique seule. Au prix indiqué par le promoteur, le pembrolizumab n'est pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ dans le traitement adjuvant de l'adénocarcinome rénal chez l'adulte présentant un risque intermédiaire-élevé ou élevé de récurrence après une néphrectomie, ou après une néphrectomie et la résection complète des lésions métastatiques. Pour que le pembrolizumab puisse être rentable à ce seuil, son prix doit être réduit.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Amorce du traitement		
<p>1. Le traitement adjuvant par le pembrolizumab est seulement remboursé s'il est amorcé chez le patient adulte présentant toutes les caractéristiques suivantes :</p> <p>1.1. diagnostic confirmé par un examen histologique d'adénocarcinome rénal avec contingent de cellules claires, avec ou sans contingent sarcomatoïde;</p> <p>1.2. aucun traitement à action générale antérieur en contexte d'adénocarcinome rénal avancé;</p> <p>1.3. présence d'un risque intermédiaire-élevé ou élevé de récurrence après une néphrectomie, ou stade M1 NED après une néphrectomie et la résection de lésions métastatiques*;</p> <p>1.4. antécédents de néphrectomie partielle ou radicale (et de résection complète de lésions métastatiques solides isolées aux tissus mous, chez les patients de stade M1 NED), et marge chirurgicale négative au moins quatre semaines avant l'amorce du traitement.</p>	<p>Les données probantes issues de l'essai KEYNOTE-564 montrent que le pembrolizumab procure une amélioration statistiquement significative et d'importance clinique de la SSM chez les patients présentant ces caractéristiques.</p>	<p>* Le risque intermédiaire-élevé ou élevé et le stade M1 NED sont définis selon la classification TNM, le grade de Fuhrman et la présence d'un contingent sarcomatoïde, comme suit :</p> <p>Risque intermédiaire-élevé :</p> <ul style="list-style-type: none"> • pT2, grade 4 ou contingent sarcomatoïde, N0, M0 • pT3, tout grade, N0, M0 <p>Risque élevé :</p> <ul style="list-style-type: none"> • pT4, tout grade, N0, M0 • tout stade pT, tout grade, N+, M0 <p>M1 NED :</p> <p>Patients atteints d'une tumeur rénale primaire ayant des métastases solides isolées aux tissus mous qui ont pu être réséquées complètement au moment de la néphrectomie (synchrone) ou dans l'année suivante (asynchrone)</p>
<p>2. L'indice fonctionnel du patient est bon.</p>	<p>Dans les données probantes examinées, rien n'indique que le traitement adjuvant par le pembrolizumab procure un bénéfice chez les patients ayant un indice fonctionnel ECOG de plus de 1. L'essai KEYNOTE-564 n'admet que les patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1.</p>	<p>D'après les cliniciens experts, certains patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 2 pourraient recevoir le traitement à la discrétion du médecin traitant.</p>
<p>3. Le traitement par le pembrolizumab est amorcé dans les 12 semaines suivant la résection complète.</p>	<p>Les données probantes de l'essai KEYNOTE-564 montrent que le pembrolizumab procure un bénéfice clinique important aux patients qui reçoivent le médicament dans les 12 semaines suivant la résection chirurgicale complète.</p>	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Cessation		
<p>4. Le traitement par le pembrolizumab est arrêté si l'une des situations suivantes survient :</p> <p>4.1. récurrence de la maladie, définie comme étant la récurrence locale de l'adénocarcinome rénal, l'apparition de métastases à distance ou l'apparition d'un cancer secondaire systémique selon des critères cliniques, pathologiques et radiographiques;</p> <p>4.2. apparition d'effets toxiques inacceptables;</p> <p>4.3. durée de traitement d'un an, ou encore 17 doses de 200 mg ou 9 doses de 400 mg, selon la plus longue des éventualités (en l'absence de récurrence de la maladie).</p>	<p>Cette condition concorde avec les critères utilisés pour l'arrêt du traitement dans l'essai KEYNOTE-564 et dans la pratique clinique.</p>	—
<p>5. Les patients subissent une évaluation visant à détecter la récurrence de la maladie selon les critères énumérés à la condition 4.1 tous les trois à six mois.</p>	<p>Dans l'essai KEYNOTE-564, on effectue des examens cliniques et d'imagerie toutes les 12 semaines (environ tous les trois mois).</p>	<p>Selon les cliniciens experts, dans la pratique clinique, la progression de la maladie serait évaluée tous les trois à six mois.</p>
Prescription		
<p>6. Le pembrolizumab est prescrit par un clinicien possédant une expertise et une expérience du traitement de l'adénocarcinome rénal. Le traitement est supervisé et administré dans une clinique spécialisée ayant une expertise dans l'administration d'immunothérapies et de traitements à action générale.</p>	<p>Cette condition vise à ce que le traitement soit prescrit seulement aux patients chez qui il est approprié et à ce que les effets indésirables soient pris en charge rapidement de façon optimale.</p>	—
<p>7. Le traitement par le pembrolizumab se poursuit pendant l'équivalent d'un an (12 mois) de traitement, soit un maximum de :</p> <p>7.1. 17 cycles pour la posologie de 200 mg toutes les trois semaines;</p> <p>7.2. 9 cycles pour la posologie de 400 mg toutes les six semaines.</p>	<p>La posologie recommandée du pembrolizumab dans l'indication à l'étude est de 200 mg toutes les trois semaines ou de 400 mg toutes les six semaines, jusqu'à ce qu'il y ait récurrence de la maladie ou apparition d'effets toxiques inacceptables, pendant un maximum d'un an (12 mois), ou de 17 doses de 200 mg ou 9 doses de 400 mg, selon la plus longue des éventualités. Dans l'essai KEYNOTE-564, les patients sont traités par le pembrolizumab à une dose 200 mg toutes les trois semaines pendant une période de traitement totale d'un an (17 cycles).</p>	<p>Les cliniciens experts soulignent que la posologie de 400 mg toutes les six semaines pour un maximum de neuf doses est courante dans la pratique clinique.</p> <p>Le pembrolizumab peut également être administré selon une posologie calculée en fonction du poids, soit 2 mg/kg (jusqu'à un plafond de 200 mg) toutes les trois semaines, ou 4 mg/kg (jusqu'à plafond de 400 mg) toutes les six semaines.</p>

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
8. Le pembrolizumab n'est pas remboursé s'il est utilisé en combinaison avec d'autres anticancéreux en contexte adjuvant.	Le pembrolizumab est administré en monothérapie dans l'essai KEYNOTE-564; on n'a relevé aucune donnée probante étayant l'innocuité et les éventuels avantages d'un traitement combinant le pembrolizumab et d'autres anticancéreux.	—
Prix		
9. Le prix est réduit.	Le RCED du pembrolizumab est de 93 053 \$ l'AVAQ gagnée comparativement à la surveillance systématique. Une réduction de prix d'au moins 26 % est nécessaire pour que le RCED passe sous la barre des 50 000 \$ l'AVAQ gagnée par rapport à ce comparateur.	—
Faisabilité de l'adoption		
10. La faisabilité de l'adoption du pembrolizumab est abordée.	Au prix indiqué, l'impact budgétaire du pembrolizumab devrait être supérieur à 40 millions de dollars la troisième année.	—

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; M0 = pas de métastase à distance; M1 = métastases à distance; mg/kg = milligramme par kilogramme de poids corporel; N0 = pas d'atteinte aux nœuds lymphoïdes; NED = *no evidence of disease* (aucun signe de maladie); pT2 = tumeur primaire > 7 cm, limitée au rein; pT3 = tumeur primaire avec atteinte de vaisseaux majeurs du rein ou de tissus périrénaux; pT4 = tumeur primaire dépassant le fascia de Gérota ou envahissant un organe voisin; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; SSM = survie sans maladie; TNM = tumeur, nœuds lymphoïdes, métastases

Points de discussion

- S'appuyant sur les observations des cliniciens experts et des patients, le CEEP reconnaît qu'il existe un besoin à combler de traitements adjuvants efficaces contre le cancer du rein, qui puissent réduire le risque de récurrence de la maladie et améliorer les résultats pour les patients après une néphrectomie, alors qu'actuellement, la seule option est la surveillance postopératoire.
- Les patients soulèvent le besoin d'une meilleure qualité de vie. Cependant, le CEEP ne peut tirer de conclusion définitive quant à l'effet du pembrolizumab sur la QVLS, étant donné la nature exploratoire des résultats rapportés par les patients dans l'essai, l'importante quantité de données manquantes sur ces critères d'évaluation, l'absence d'un ajustement pour tenir compte de comparaisons multiples et l'absence de DMI établies.
- Les soins centrés sur le patient sont essentiels, et la décision d'amorcer un traitement adjuvant devrait être prise de façon concertée suivant une discussion sur les données probantes cliniques concernant les options offertes dans ce contexte, les risques et avantages des différentes options et les préférences éclairées du patient.
- La posologie autorisée par Santé Canada pour le pembrolizumab chez la population à l'étude est de 200 mg toutes les trois semaines ou de 400 mg toutes les six semaines, jusqu'à la récurrence de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables, pendant un maximum d'un an (12 mois), ou encore 17 doses de 200 mg ou 9 doses de 400 mg,

selon la plus longue des éventualités. Bien que l'essai pivot porte sur la posologie à 200 mg toutes les trois semaines, certains cliniciens pourraient opter pour une posologie à 400 mg toutes les six semaines ou pour une posologie selon le poids pour réduire le fardeau sur les ressources cliniques et sur les patients.

- Bien que les effets néfastes notables associés au pembrolizumab soient appréciables dans l'essai KEYNOTE-564, le CEEP et les cliniciens experts consultés par l'ACMTS s'entendent pour dire que le profil d'innocuité du pembrolizumab observé dans cet essai semble concorder avec le profil connu des traitements d'immunothérapie et serait considéré comme maîtrisable.

Contexte

Au Canada, les cancers du rein et du bassinet du rein se retrouvent au 7^e rang en fréquence chez les hommes (5 200 nouveaux cas; 2,8 % des décès par cancer) et au 12^e rang chez les femmes (2 600 nouveaux cas; 1,7 % des décès par cancer) en 2021. Près de 50 % des tumeurs du rein sont détectées par hasard, et beaucoup d'entre elles sont asymptomatiques. Les symptômes classiques (douleur au flanc, hématurie visible, et masse abdominale palpable) sont habituellement associés aux stades avancés de la maladie ainsi qu'à un pronostic sombre. Environ 65 % des cas sont diagnostiqués alors que la tumeur est confinée à son site primaire (maladie locale), tandis qu'une plus petite proportion des cas sont diagnostiqués alors que la tumeur s'est propagée aux nœuds lymphoïdes et à des sites métastatiques (16 % stade régional et 16 % stade distant). Les taux de survie parmi les patients atteints d'adénocarcinome rénal dépendent largement de facteurs cliniques comme le stade et le grade de la tumeur, le sous-type d'adénocarcinome rénal, la présence d'un contingent sarcomatoïde, la taille de la tumeur, la présence de métastases régionales aux nœuds lymphoïdes, et la présence de signes de maladie métastatique au moment du diagnostic. Les taux de survie sans métastases à cinq ans estimés chez les personnes ayant une tumeur de stade faible, intermédiaire et élevé selon le score SSIGN (*Stage, Size, Grade and Necrosis*, ou stade, taille, grade, nécrose) sont respectivement de plus de 95 %, d'environ 80 % et de moins de 40 %.

Au Canada, le traitement usuel de l'adénocarcinome rénal non métastatique est actuellement la néphrectomie. Le traitement adjuvant n'est pas recommandé chez après la néphrectomie, le traitement usuel en vigueur étant l'observation.

Le pembrolizumab a été autorisé par Santé Canada dans le traitement adjuvant de l'adénocarcinome rénal chez l'adulte présentant un risque intermédiaire-élevé ou élevé de récurrence après une néphrectomie, ou après une néphrectomie et la résection de lésions métastatiques. Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé à forte affinité qui bloque la voie du récepteur 1 de mort cellulaire programmée (PD-1). Le médicament est offert sous forme de poudre pour solution injectable (50 mg) et de solution pour perfusion (100 mg dans un flacon de 4 ml). La posologie recommandée est de 200 mg toutes les trois semaines ou de 400 mg toutes les six semaines par perfusion intraveineuse jusqu'à la récurrence de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables, pour un maximum d'un an (12 mois), ou encore de 17 doses de 200 mg ou 9 doses de 400 mg, selon la plus longue des éventualités.

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 randomisée de phase III (KEYNOTE-564) mené à double insu chez des adultes atteints d'adénocarcinome rénal ayant subi une néphrectomie ou une néphrectomie et la résection de lésions métastatiques;
- les observations de patients recueillies par un groupe de défense des intérêts des patients, Cancer du rein Canada;
- les observations des régimes d'assurance médicaments publics et des organismes de lutte contre le cancer qui prennent part au processus d'examen de l'ACMTS;
- les commentaires de deux cliniciens spécialistes possédant une expertise du diagnostic et du traitement de l'adénocarcinome rénal;
- les observations de deux groupes de cliniciens, soit le Réseau de recherche sur le cancer du rein du Canada et le comité consultatif sur les médicaments contre les cancers génito-urinaires de Santé Ontario;
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

Points de vue des parties prenantes

Observations de patients

L'ACMTS a reçu une réponse à son appel d'observations des patients provenant de Cancer du rein Canada, un groupe national offrant du soutien et de l'éducation aux patients vivant avec le cancer du rein et faisant de la représentation en leur nom. L'information présentée repose sur quatre sondages en ligne réalisés par Cancer du rein Canada en 2018 et en mars 2022, par Cancer du rein Canada et l'International Kidney Cancer Coalition (IKCC) en 2020 et par l'IKCC en mai 2021. Des commentaires ont également été recueillis directement auprès d'un patient américain atteint d'adénocarcinome rénal ayant une expérience du pembrolizumab en mars 2022. Le sondage de 2018 a été présenté en appui à un dossier examiné antérieurement par l'ACMTS; il fait état des difficultés des patients atteints de cancer du rein et des aidants. Parmi les 2 012 répondants du sondage international de 2020, 241 vivent au Canada, dont 205 (85 %) sont des patients atteints de cancer du rein, 34 (14 %) sont des aidants et 2 (0,8 %) sont de rôle non précisé. En tout, 141 patients atteints d'adénocarcinome rénal répondent au sondage de 2021. Parmi les 106 répondants au sondage de 2022, 65 (61 %) patients et aidants vivent au Canada.

Cancer du rein Canada fait valoir qu'une forte proportion des patients atteints d'adénocarcinome rénal pourrait connaître une rechute après une néphrectomie, ce qui réduirait considérablement leur espérance de vie. Dans ses observations, le groupe souligne que, étant donné l'absence d'options de traitement adjuvant, les patients présentant un risque intermédiaire à élevé de récurrence souffrent d'anxiété et de détresse émotionnelle dans l'attente de la récurrence et de la progression de la maladie. Près de la moitié (49 %) des répondants aux sondages disent qu'ils accepteraient une immunothérapie adjuvante si elle réduisait le risque de récurrence de 40 à 50 %. Environ 50 % des répondants disent qu'ils

accepteraient le risque d'effets secondaires associé à l'utilisation de stéroïdes pour maîtriser les effets secondaires de l'immunothérapie si ce risque se trouvait entre 20 et 25 %.

D'après l'unique patient ayant une expérience du pembrolizumab dans le contexte à l'étude, les effets secondaires du traitement, notamment une légère éruption cutanée occasionnelle, une légère fatigue et l'hyperkaliémie, sont maîtrisables.

Cancer du rein Canada insiste sur le fait qu'il y a un besoin à combler de traitement adjuvant efficace pouvant réduire le risque de récurrence du cancer du rein et améliorer les résultats pour les patients, notamment réduire le nombre de patients qui ont une maladie métastatique et les coûts associés aux soins de l'adénocarcinome rénal.

Observations de cliniciens

Cliniciens experts consultés par l'ACMTS

Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS insistent sur le fait qu'il y a un besoin à combler chez les patients présentant un risque élevé de récurrence de la maladie après une opération. À l'heure actuelle, il n'y a pas de traitement adjuvant autorisé dans ce contexte. Les experts mentionnent que le pembrolizumab serait offert en monothérapie en contexte adjuvant après résection du cancer du rein chez les patients présentant un risque intermédiaire-élevé ou élevé de récurrence. De leur avis, les patients atteints d'adénocarcinome à cellules claires ayant des métastases M1 réséquées sont ceux qui profiteraient le plus du traitement adjuvant, suivis de ceux ayant une tumeur de stade pT3-pT4 (présentant un risque élevé de récurrence) et les patients ayant une tumeur de stade T2 de grade 3 à 4 (présentant un risque intermédiaire de récurrence). Les patients ayant une maladie auto-immune nécessitant la prise de stéroïdes ne devraient pas recevoir le pembrolizumab en traitement adjuvant. La SG et la SSP sont des critères importants de l'évaluation de la réponse des patients au traitement. Le traitement devrait être abandonné en cas de récurrence de la maladie ou de l'apparition d'effets toxiques intolérables. L'administration et la supervision du traitement doivent être effectuées par un oncologue dans un centre de cancérologie en consultation externe ou en milieu extrahospitalier.

Groupes de cliniciens

Deux groupes de cliniciens fournissent des observations aux fins de cet examen, soit le Réseau de recherche sur le cancer du rein du Canada (deux cliniciens) et le comité consultatif sur les médicaments contre les cancers génito-urinaires de Santé Ontario (un clinicien). Les groupes de cliniciens s'entendent pour dire qu'il existe un besoin à combler de traitement adjuvant pouvant réduire le risque de récurrence de la maladie chez les patients ayant un adénocarcinome rénal localisé après une néphrectomie au Canada. Selon les groupes, s'il était remboursé, le pembrolizumab serait la première option de traitement adjuvant offerte en contexte d'adénocarcinome rénal au Canada.

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 cliniciens experts consultés par l'ACMTS ont fourni des conseils sur les questions potentielles de mise en œuvre soulevées par les régimes d'assurance médicaments.

Tableau 2 : Réponses aux questions des régimes d'assurance publics

Questions de mise en œuvre	Réponse
Comparateurs pertinents	
<p>Il n'y a aucun comparateur remboursé par les régimes publics dans le traitement adjuvant de l'adénocarcinome rénal chez le patient présentant un risque intermédiaire-élevé ou élevé après une néphrectomie ou après une néphrectomie et la résection de lésions métastatiques. À la connaissance des membres du GCP, l'observation ou la participation à un essai clinique sont les soins usuels dans ce contexte.</p> <p>En cas de récurrence de la maladie et en présence de signes de maladie métastatique, plusieurs médicaments sont remboursés par les fonds publics : pembrolizumab avec axitinib, ipilimumab avec nivolumab, nivolumab, sunitinib, pazopanib, sorafénib, axitinib, cabozantinib, et évérolimus.</p>	<p>Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS soulignent qu'il n'y a à l'heure actuelle aucun traitement adjuvant approuvé au Canada chez les patients atteints d'adénocarcinome rénal présentant un risque intermédiaire-élevé ou élevé de récurrence après une néphrectomie, ou après une néphrectomie et la résection de lésions métastatiques. Le CEEP convient avec le clinicien expert que le traitement usuel actuel au Canada chez la population à l'étude est l'observation ou la participation à un essai clinique.</p>
Amorce du traitement	
<p>Quels stades et grades d'adénocarcinome rénal sont admissibles? Quels sont les critères d'admissibilité ou les définitions de risque intermédiaire-élevé ou élevé de récurrence?</p>	<p>Le CEEP et les cliniciens experts conviennent que l'admissibilité des patients atteints d'adénocarcinome rénal au traitement adjuvant par le pembrolizumab devrait être déterminée en fonction des critères d'inclusion utilisés dans l'essai pivot KEYNOTE-564. Plus précisément, les critères suivants devraient être appliqués :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Personnes atteintes d'adénocarcinome rénal à cellules claires ayant subi une néphrectomie, présentant un risque intermédiaire-élevé de récurrence (pT2, grade 4 ou contingent sarcomatoïde, N0, M0; ou pT3, tout grade, N0, M0) • Personnes atteintes adénocarcinome rénal à cellules claires ayant subi une néphrectomie, présentant un risque élevé de récurrence (pT4, tout grade, N0, M0; ou tout stade pT, tout grade, N+, M0) • Personnes atteintes d'une tumeur rénale primaire ayant des métastases aux tissus mous qui ont pu être réséquées complètement au moment de la néphrectomie (synchrone) ou dans l'année suivante (asynchrone)
<p>L'essai KEYNOTE-564 prévoit que le traitement par le pembrolizumab soit commencé dans les 12 semaines suivant la néphrectomie. Quel serait le délai approprié après l'intervention chirurgicale pour l'amorce du traitement adjuvant par le pembrolizumab dans la pratique clinique?</p>	<p>À la lumière des renseignements fournis par le promoteur, dans l'essai KEYNOTE-564, moins de 50 patients (sur 994) ont amorcé le traitement à l'étude plus de 90 jours après l'intervention chirurgicale. Les cliniciens experts soulignent que, dans la pratique clinique canadienne, le traitement adjuvant par le pembrolizumab serait offert dans les 12 semaines suivant une néphrectomie afin de réduire le risque de récurrence. Le CEEP confirme que l'amorce du pembrolizumab dans les 12 semaines (trois mois) suivant l'intervention chirurgicale serait conforme à la pratique clinique et aux délais avant le traitement adjuvant recommandés dans d'autres indications.</p>

Questions de mise en œuvre	Réponse
<p>Les patients connaissant une rechute après un traitement adjuvant par le pembrolizumab complet pourraient-ils recevoir un autre traitement par inhibiteur de points de contrôle immunitaires? Quel serait l'intervalle sans progression approprié avant un nouveau traitement par un inhibiteur de points de contrôle immunitaires? (N. B. : dans des recommandations antérieures du CEEP suivies par les membres du GCP, l'intervalle est habituellement de six mois.)</p>	<p>Les cliniciens experts mentionnent que, dans la pratique clinique, les ITK (p. ex. sunitinib, cabozantinib, pazopanib ou axitinib) sont offerts aux patients qui connaissent une rechute pendant un traitement adjuvant par le pembrolizumab. Les cliniciens experts croient que l'administration des traitements combinés ipilimumab–nivolumab ou axitinib-pembrolizumab devrait être évitée chez ces patients.</p> <p>Le CEEP partage l'avis des cliniciens experts selon lequel les patients qui reçoivent le pembrolizumab en traitement adjuvant peuvent être retraités par une combinaison d'inhibiteurs de PD-1 (p. ex. ipilimumab-nivolumab ou axitinib-pembrolizumab) pour un cancer localement avancé ou métastatique en cas de rechute de la maladie après un intervalle sans maladie de six mois ou plus après la fin du traitement adjuvant.</p>
<p>L'essai KEYNOTE-564 porte sur des patients ayant un adénocarcinome à cellules claires. Les patients ayant une tumeur d'un autre type histologique qui répondent aux autres critères d'admissibilité bénéficieraient-ils du traitement adjuvant par le pembrolizumab?</p>	<p>Les critères d'admissibilité de l'essai KEYNOTE-564 visent le diagnostic confirmé par examen histologique d'adénocarcinome rénal avec contingent de cellules claires, avec ou sans contingent sarcomatoïde, selon un examen local. Le CEEP et les cliniciens experts estiment qu'on ne détient pas assez de données probantes pour appuyer le traitement adjuvant par le pembrolizumab chez les patients atteints de cancer du rein de sous-type histologique autre qu'à cellules claires.</p> <p>Les cliniciens experts mentionnent aussi qu'on peut observer un contingent sarcomatoïde dans presque tous les types d'adénocarcinome rénal, et que la différenciation sarcomatoïde n'est pas considérée comme étant un sous-type histologique unique d'adénocarcinome rénal. Soulignons que la présence d'un contingent sarcomatoïde est considérée comme un facteur prédictif d'un pronostic sombre chez les patients atteints d'adénocarcinome rénal, ce qui dénote un besoin de traitement adjuvant.</p>
Cessation du traitement	
<p>Quels devraient être les critères de cessation du traitement?</p>	<p>Le CEEP se range à l'avis des cliniciens experts selon lequel le traitement adjuvant par le pembrolizumab doit cesser : en cas de récurrence de la maladie; en présence d'effets toxiques intolérables; ou après un an de traitement, ou encore 17 doses de 200 mg ou 9 doses de 400 mg, selon la plus longue des éventualités.</p>

Questions de mise en œuvre	Réponse
<p>Dans l'essai KEYNOTE-564, le pembrolizumab est administré toutes les trois semaines, pendant un maximum de 17 cycles (environ un an). Si le traitement est interrompu, devra-t-il prendre fin après un an quel que soit le nombre de doses administrées, ou les doses « manquées » pourraient-elles être administrées après la fin de la période d'un an, sous réserve de l'absence de progression? Si l'administration des doses manquées est autorisée, quelle serait la période appropriée pour terminer l'administration des 17 doses (cycles de trois semaines)?</p>	<p>Le CEEP est d'accord avec les cliniciens experts pour dire que le traitement adjuvant par le pembrolizumab pourrait être administré jusqu'à la progression confirmée de la maladie, à l'apparition d'effets toxiques inacceptables, ou pour un maximum de 17 doses (posologie toutes les trois semaines), quelle que soit la durée écoulée depuis le début du traitement. L'essai KEYNOTE-564 permet l'interruption du traitement en cas d'évènements indésirables ou de situations comme des évènements médicaux ou chirurgicaux, ou pour d'autres motifs logistiques. Les patients pouvaient recevoir les cycles de traitement restants après la résolution des évènements indésirables, ou dans les trois semaines de l'interruption prévue.</p>
Prescription	
<p>Dans l'essai KEYNOTE-564, le pembrolizumab est administré toutes les trois semaines. Cependant, la monographie prévoit qu'une fréquence d'administration toutes les six semaines est également acceptable en contexte de traitement adjuvant, même si les essais cliniques utilisent une fréquence toutes les trois semaines (p. ex. en contexte de mélanome). Est-il convenable de laisser le choix entre un schéma d'administration toutes les trois semaines et un schéma toutes les six semaines?</p> <p>Le GCP souhaite informer le CEEP qu'il a l'intention d'appliquer une posologie selon le poids plafonnée, soit de 2 mg/kg (jusqu'à un plafond de 200 mg) toutes les trois semaines et, si le schéma posologique toutes les six semaines est autorisé par Santé Canada ou recommandé par le CEEP, de 4 mg/kg (jusqu'à un plafond de 400 mg) toutes les six semaines. (N. B. : Au moment où le GCP fournit ses commentaires, la monographie et les renseignements posologiques ne sont pas disponibles.)</p>	<p>Les experts estiment que les deux schémas posologiques (toutes les trois et toutes les six semaines) sont appropriés. Ils soulignent cependant que le schéma à 400 mg toutes les six semaines est plus utilisé dans la pratique clinique.</p> <p>Habituellement, les patients commencent le traitement avec des doses toutes les trois semaines, puis passent à la fréquence toutes les six semaines une fois qu'il est établi qu'ils tolèrent bien le traitement. Par ailleurs, un des experts mentionne que certaines provinces offrent une posologie selon le poids pour le pembrolizumab dans le traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique; avec ce type de schéma, les patients pourraient recevoir moins de 200 mg toutes les trois semaines ou moins de 400 mg toutes les six semaines.</p> <p>Le CEEP estime que la posologie sur cycles de six semaines (doses de 400 mg pour un maximum de neuf cycles) et la posologie selon le poids devraient être permises.</p>
Généralisabilité	
<p>Les patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1 sont admissibles à l'essai KEYNOTE-564. Les patients ayant un indice supérieur à 1 pourraient-ils être admissibles?</p>	<p>Le CEEP n'a pas examiné de données probantes appuyant le traitement adjuvant par le pembrolizumab chez les patients ayant un indice fonctionnel ECOG supérieur à 1. Cependant, il partage l'avis des cliniciens experts selon lequel certains patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 2 pourraient recevoir le traitement à la discrétion du médecin traitant.</p>
Algorithme de financement	
<p>Ce médicament pourrait changer le rang qu'occupent les médicaments remboursés dans les traitements ultérieurs.</p>	<p>Ce commentaire des régimes d'assurance médicaments vise à guider les délibérations du Comité.</p>

Questions de mise en œuvre	Réponse
Aspects systémique et économique	
<p>Les projections quant au nombre de patients au Canada (en excluant le Québec) qui amorceraient un traitement adjuvant par le pembrolizumab en monothérapie sont de 108 la première année, de 331 la deuxième année et de 456 la troisième année, pour un total de 895 patients sur trois ans. Au prix courant, il s'agirait d'un cout triennal total de 83 187 113 \$ pour le pembrolizumab, et d'un cout différentiel de 5 080 096 \$ la première année, de 25 018 568 \$ la deuxième année et de 40 774 291 \$ la troisième année, pour un cout différentiel net triennal de 70 872 955 \$.</p> <p>Le GCP remet en cause les hypothèses quant aux parts de marchés pour les patients admissibles (15 % la première année, 45 % la deuxième année, 60 % la troisième année), et donc l'exactitude des estimations du nombre de patients utilisées dans le modèle d'AIB. Si les parts de marchés sont faibles, il se peut que les nombres de patients et l'impact budgétaire soient sous-estimés, ce qui pourrait signifier des problèmes d'abordabilité. De plus, si le fabricant lance un programme d'accès humanitaire, il se pourrait qu'un bolus de cas existants s'ajoutent aux nouveaux patients la première année de la mise en œuvre du remboursement; l'AIB pour cette année serait alors d'autant plus sous-estimée.</p>	<p>Ce commentaire des régimes d'assurance médicaments vise à guider les délibérations du Comité.</p>

AIB = analyse d'impact budgétaire; CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; GCP = Groupe consultatif provincial; ITK = inhibiteurs de tyrosine kinase; M0 = pas de métastase à distance; M1 = métastases à distance; mg/kg = milligramme par kilogramme de poids corporel; NO = pas d'atteinte aux nœuds lymphoïdes; NED = *no evidence of disease* (aucun signe de maladie); PD-1 = récepteur 1 de mort cellulaire programmée; pT = stade de la tumeur; pT2 = tumeur primaire > 7 cm, limitée au rein; pT3 = tumeur primaire avec atteinte de vaisseaux majeurs du rein ou de tissus périrénaux; pT4 = tumeur primaire dépassant le fascia de Gérota ou envahissant un organe voisin

Données probantes cliniques

Description des études

L'essai KEYNOTE-564 (N = 994) est un essai clinique randomisé de phase III multicentrique, toujours en cours, mené à double insu, ayant pour objectif principal de comparer l'efficacité et l'innocuité du pembrolizumab à celles du placebo dans le traitement adjuvant de l'adénocarcinome rénal chez l'adulte ayant subi une néphrectomie ou une néphrectomie et la résection de lésions métastatiques. L'essai est mené dans 212 centres de 21 pays, notamment du Canada. Y sont admis les patients de 18 ans et plus ayant un diagnostic confirmé par un examen histologique d'adénocarcinome rénal avec un contingent à cellules claires, avec ou sans contingent sarcomatoïde. Les patients présentent un risque intermédiaire-élevé ou élevé de récurrence, selon la classification TNM, le grade de Fuhrman et la présence d'un contingent sarcomatoïde; ils peuvent aussi avoir eu une maladie métastatique et avoir subi la résection complète de la tumeur primaire et des lésions métastatiques. Les patients doivent être sans tumeur, avoir un indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 ou de 1, et ne jamais avoir reçu de traitement à action générale pour un adénocarcinome rénal. Le critère d'évaluation primaire de l'essai KEYNOTE-564 est la SSM, évaluée par le chercheur. Le principal critère d'évaluation secondaire est la SG; les critères d'évaluation secondaires comprennent également la survie

sans récurrence de la maladie, la survie sans évènement (SSE) évaluée par un examen radiologique indépendant en insu, l'innocuité et la QVLS.

Les patients sont répartis selon un ratio de 1:1 ratio dans deux groupes recevant soit le pembrolizumab (200 mg administrés par perfusion intraveineuse toutes les trois semaines; N = 496) soit le placebo (solution saline administrée par perfusion intraveineuse toutes les trois semaines; N = 498) pendant un maximum de 17 perfusions ou (environ) un an, ou jusqu'à la confirmation de la récurrence, l'abandon du traitement ou le retrait de l'essai. La répartition aléatoire est stratifiée selon les antécédents de métastases (M0 ou M1 NED). Dans le groupe M0, la répartition aléatoire est sous-stratifiée selon les facteurs suivants : indice fonctionnel ECOG (0 ou 1), participant des États-Unis (oui ou non). À la première analyse intermédiaire, ou AI (14 décembre 2020), 1 406 patients ont été évalués, et 994 ont été soumis à la répartition aléatoire (496 dans le groupe pembrolizumab et 488 dans le groupe placebo). Une analyse supplémentaire (le rapport de mise à jour sur l'efficacité) est effectuée après un suivi additionnel de six mois, à la date de collecte de données du 14 juin 2021.

L'âge médian des patients participant à l'essai KEYNOTE-564 est de 60 ans, et la majorité des participants sont blancs (plus de 75 %) et de sexe masculin (plus de 70 %) dans les deux groupes d'intervention. La plupart des patients ont une tumeur sans contingent sarcomatoïde et font partie de la catégorie de risque de récurrence intermédiaire-élevé. Les caractéristiques de départ sont bien équilibrées entre les deux groupes à l'étude. Une plus grande proportion de patients ont cessé le traitement dans le groupe pembrolizumab (38,9 %) que dans le groupe placebo (26,2 %), les abandons étant principalement attribuables à des évènements indésirables (EI). Plus de patients du groupe placebo (22,5 %) ont reçu ultérieurement des traitements anticancéreux à action générale que de patients du groupe pembrolizumab (15,3 %).

Efficacité

Survie globale

À la date limite de collecte de données de la première analyse intermédiaire (le 14 décembre 2020), la durée médiane de suivi est de 24 mois (min = 2,5; max = 41,5) chez les patients du groupe pembrolizumab, et de 23,8 mois (min = 3,5; max = 41,4) chez ceux du groupe placebo. La SG médiane n'est atteinte dans aucun des groupes de traitement. Pour la comparaison entre le pembrolizumab et le placebo, on estime le RRI à 0,54 (IC à 95 % de 0,30 à 0,96; P = 0,0164). Les données portant sur un suivi additionnel de six mois du rapport de mise à jour sur l'efficacité (date limite de collecte de données : le 14 juin 2021) montrent que la SG médiane n'est atteinte dans aucun des deux groupes, le RRI observé étant de 0,52 (IC à 95 % de 0,31 à 0,86; P = 0,005).

SSM selon l'évaluation du chercheur

De même, la SSM médiane n'est atteinte dans aucun des groupes d'intervention au moment de la première analyse intermédiaire (14 décembre 2020). Le RRI obtenu entre le pembrolizumab et le placebo est de 0,68 (IC à 95 % de 0,53 à 0,87; P = 0,001). À la mise à jour sur l'efficacité (14 juin 2021), le RRI est de 0,63 (IC à 95 % de 0,50 à 0,80; P < 0,0001); la SSM médiane n'est atteinte dans aucun des groupes.

D'après l'analyse par sous-groupes préétablie, les RRI pour la SSM selon le stade relatif aux métastases sont de 0,74 (IC à 95 % de 0,57 à 0,96) pour le groupe M0 et de 0,29 (IC à 95 % de 0,12 à 0,69) pour le groupe M1 NED. On observe des résultats semblables au moment de

l'analyse du rapport de mise à jour portant sur six mois de suivi supplémentaire (sous-groupe M0 : RRI = 0,68; IC à 95 % de 0,53 à 0,88; sous-groupe M1-NED : RRI = 0,28; IC à 95 % de 0,12 à 0,66). Les RRI au moment de la mise à jour en ce qui concerne l'analyse par sous-groupes à postériori selon le risque de récurrence sont les suivants : 0,68 (IC à 95 % de 0,52 à 0,89) pour le groupe présentant un risque intermédiaire-élevé, 0,60 (IC à 95 % de 0,33 à 1,10) pour le groupe présentant un risque élevé, et 0,28 (IC à 95 % de 0,12 à 0,66) pour le groupe M1-NED.

Qualité de vie liée à la santé

Les évaluations de la QVLS portent sur la différence entre les moyennes des moindres carrés estimées pour le groupe pembrolizumab et pour le groupe placebo. Parmi les patients ayant répondu aux outils de mesure de la QVLS, les patients des deux groupes semblent avoir connu une légère détérioration de la QVLS et une légère aggravation des symptômes à la semaine 52. La différence entre les moyennes des moindres carrés en ce qui concerne le score d'évaluation fonctionnelle des symptômes de cancer du rein FKSI-DRS (*Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Cancer Symptom Index - Disease Related Symptoms*) est de -0,67 (IC à 95 % de -1,23 à -0,12). La différence entre les moyennes des moindres carrés en ce qui concerne le questionnaire sur la qualité de vie QLQ-C30 de l'EORTC est de -2,57 (IC à 95 % de -5,22 à 0,08) pour l'indice état de santé global/qualité de vie, et de -0,91 (IC à 95 % de -2,79 à 0,97) pour la capacité fonctionnelle physique.

Innocuité

La proportion de patients connaissant au moins un EI apparu au traitement semble plus grande dans le groupe pembrolizumab (96,3 %) que dans le groupe placebo (91,1 %). Des EI graves sont signalés chez 20,5 % des personnes recevant le pembrolizumab, comparativement à 11,3 % de celles recevant le placebo. On constate davantage d'EI menant à l'abandon du médicament (pembrolizumab contre placebo : 20,7 % et 2,0 %) et à des interruptions du traitement (25,8 % et 14,9 %) dans le groupe pembrolizumab que dans le groupe placebo. En tout, deux décès sont survenus dans le groupe pembrolizumab (0,4 %), et un décès est survenu dans le groupe placebo (0,2 %).

Les effets néfastes notables sont plus fréquents dans le groupe pembrolizumab que dans le groupe placebo. Ces effets sont l'hyperthyroïdie (21,1 % et 6,9 %), l'hypothyroïdie (11,9 % et 0,2 %), la pneumonite (2,3 % et 1 %), l'insuffisance surrénalienne (2 % et 0,2 %), le diabète de type 1 (1,8 % et 0 %), la colite (1,6 % et 0,2 %), les réactions cutanées graves (1,6 % et 0,4 %), les réactions à la perfusion (1,4 % et 1 %), la thyroïdite (1,2 % et 0,2 %), ainsi que l'hépatite (1 % et 0 %).

Évaluation critique

L'essai KEYNOTE-564 est un essai clinique randomisé multicentrique, toujours en cours, mené à double insu contre placebo. Le plan de répartition aléatoire utilisé réduit le risque de biais découlant à des facteurs de confusion inconnus. Comme il s'agit d'un essai contre placebo, il se peut que l'insu ait été levé en raison d'une fréquence d'EI de nature immunitaire plus élevée dans le groupe pembrolizumab que dans le groupe placebo. Les caractéristiques de départ et les caractéristiques démographiques sont équilibrées entre les deux groupes de traitement, ce qui dénote une répartition aléatoire efficace. Les cliniciens experts estiment que les médicaments concomitants autorisés ainsi que les traitements anticancéreux ultérieurs sont appropriés et reflètent la pratique clinique au Canada.

Les cliniciens experts jugent que la SG, la SSM et la QVLS, évaluées dans l'essai, sont des critères d'évaluation d'importance clinique et reflètent les critères utilisés dans la pratique

clinique. Les autres critères de remplacement, comme la survie sans récurrence de la maladie et la SSE, sont moins pertinents sur le plan clinique.

Le critère d'évaluation primaire (la SSM) est évalué par les chercheurs locaux, et des évaluations en insu par un comité central indépendant sont ajoutées afin d'évaluer la robustesse de résultats sur le plan de la SSM. Les résultats de SSM selon l'évaluation du comité concordent avec ceux de l'analyse primaire, ce qui indique une faible possibilité de biais d'évaluation. Le protocole prévoit des ajustements pour tenir compte des comparaisons multiples adéquats pour les analyses de la SSM et de la SG, et une analyse de sensibilité pour la SSM. Les résultats de l'analyse de sensibilité concordent avec les analyses primaires chez la population en intention de traiter. La SSM et la SG médianes ne sont pas atteintes au moment des analyses intermédiaires; les données sont donc incomplètes. Les patients du groupe placebo sont plus nombreux que ceux du groupe pembrolizumab à recevoir des traitements anticancéreux ultérieurs, de sorte que les estimations de la SG pourraient être faussées (à l'avantage du groupe placebo). Soulignons que, en contexte d'adénocarcinome rénal les interventions chirurgicales ont une visée curative, et que la survie propre à la maladie à cinq ans est bonne chez les patients présentant un risque de récurrence après une néphrectomie intermédiaire (environ 80 %) et élevé (de 40 % à 55 %). Ainsi, il faut un suivi à long terme pour observer les effets du traitement adjuvant par le pembrolizumab sur les critères d'évaluation de la survie. Les résultats des analyses des critères d'évaluation secondaires et exploratoires (SSE, survie sans récurrence de la maladie, QVLS) ainsi que des analyses chez les sous-groupes définis sont considérés comme exploratoires, étant donné l'absence d'ajustement pour tenir compte des comparaisons multiples. L'ampleur de l'effet du traitement adjuvant par le pembrolizumab sur la QVLS est incertaine, étant donné l'absence de vérification d'hypothèse en bonne et due forme, la possibilité que l'hypothèse sur les données manquantes ne soit pas respectée dans le modèle et les faibles taux d'attrition.

Plusieurs analyses intermédiaires étaient prévues avant la première analyse servant de fondement au présent rapport (date limite de collecte de données : 14 décembre 2020). Une autre analyse intermédiaire (rapport de mise à jour sur l'efficacité) portant sur un suivi additionnel de six mois s'est ajoutée entre la première et la deuxième analyse prévues afin de répondre aux éventuelles demandes d'organismes de réglementation. L'analyse finale de la SG aura lieu lorsqu'environ 200 décès seront survenus parmi les deux groupes (pembrolizumab et placebo). Des ajustements sont effectués pour tenir compte de la dépense du risque alpha dans les analyses intermédiaires.

Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS aux fins de cet examen estiment que les caractéristiques de départ et les résultats de l'essai KEYNOTE-564 peuvent être généralisés aux patients adultes atteints d'adénocarcinome rénal présentant un risque intermédiaire-élevé ou élevé de récurrence après une néphrectomie, ou après une néphrectomie et la résection de lésions métastatiques, en contexte canadien. La posologie utilisée est de 200 mg de pembrolizumab toutes les trois semaines pour un maximum de 17 doses, ce qui concorde avec l'indication présentée à Santé Canada avant l'avis de conformité. Les cliniciens experts mentionnent qu'une posologie de 400 mg toutes les six semaines pour un maximum de 9 doses est plus courante dans la pratique clinique. En outre, ils confirment qu'il est approprié d'utiliser le placebo comme comparateur, étant donné qu'il n'y a pas d'options de traitement adjuvant autorisé par Santé Canada dans le contexte à l'étude. Toujours selon les cliniciens experts, les patients recrutés dans l'essai pivot subissent des évaluations et des interventions de suivi plus fréquentes que ce qu'on verrait dans la pratique réelle.

Conclusions

La revue systématique de l'ACMTS porte sur un essai clinique randomisé de phase III, multicentrique, mené à double insu, présenté par le promoteur (KEYNOTE-564) comparant le traitement adjuvant par le pembrolizumab à un placebo chez les patients atteints d'adénocarcinome rénal.

De façon générale, le pembrolizumab est associé à de meilleurs résultats sur le plan de la SSM que le placebo dans le traitement adjuvant de l'adénocarcinome rénal chez les patients présentant un risque intermédiaire-élevé ou élevé de récurrence après une néphrectomie, ou après une néphrectomie et la résection de lésions métastatiques. Cependant, on ne peut établir les effets relatifs du pembrolizumab sur la SG en raison du caractère incomplet des données, de l'influence incertaine des traitements ultérieurs et de l'incertitude entourant la corrélation entre la SSM et la SG en contexte de traitement adjuvant de l'adénocarcinome rénal. De même, on ne peut tirer de conclusions sur la QVLS, étant donné que l'unique essai clinique randomisé pertinent comporte des limites dans les analyses de ce critère d'évaluation. Le profil d'innocuité du pembrolizumab est semblable à celui observé dans d'autres essais menés sur ce médicament, notamment les effets sur la thyroïde et les glandes surrénales. Les cliniciens experts estiment que les caractéristiques de départ et les résultats de l'essai KEYNOTE-564 peuvent être généralisés aux patients atteints d'adénocarcinome rénal en contexte adjuvant au Canada.

Données probantes économiques

Tableau 3 : Cout et rapport cout/efficacité

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout/utilité Modèle de Markov
Population cible	Patients adultes atteints d'adénocarcinome rénal présentant un risque intermédiaire-élevé ou élevé de récurrence après une néphrectomie, ou après une néphrectomie et la résection de lésions métastatiques
Traitement	Pembrolizumab
Prix indiqué	Pembrolizumab à 100 mg en solution : 4 400,00 \$ le flacon de 100 mg/4 ml
Cout du traitement	11 733 \$ par cycle de 28 jours
Comparateur	Surveillance systématique seule
Perspective	Payeur de soins de santé canadien financé par les fonds publics
Critères d'évaluation	AVAQ, AV
Horizon temporel	Vie entière (41,6 ans)
Principale source de données	Essai KEYNOTE-564

Aspect	Description
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> • Les données sur la SSM et la SG sont incomplètes dans les deux groupes à la date limite de collecte de données (14 juin 2021). Le promoteur, s'appuyant sur une étude portant sur des données rétrospectives, présume d'une association entre la SSM et la SG; or, d'autres études ne constatent pas de corrélation forte entre ces deux critères d'évaluation. Comme le lien entre les deux critères d'évaluation n'est pas établi, on ignore si les bienfaits sur le plan de la SSM se traduiraient dans la pratique clinique par des bienfaits sur le plan de la SG. • Le promoteur présume que les bienfaits du pembrolizumab sont maintenus indéfiniment après un an de traitement par le pembrolizumab sur le plan de la SSM et de la SG. D'après les cliniciens experts consultés par l'ACMTS aux fins du présent examen et l'analyse faite par le promoteur des courbes de survie de Kaplan-Meier, l'effet du traitement adjuvant par le pembrolizumab sur la SSM ou la SG à long terme (surtout après la période de traitement de un an) est incertain chez les patients présentant un risque intermédiaire-élevé et élevé de récurrence de l'adénocarcinome rénal. • Le modèle soumis ne tient pas compte de la possibilité d'une guérison après la néphrectomie, ce qui ne correspond pas au parcours clinique, d'après les cliniciens experts. • Le modèle soumis surestime la survie des patients ayant des métastases à distance. • Le promoteur applique une IRD dans le calcul des coûts pour le pembrolizumab et les traitements ultérieurs. Cette pratique n'est pas appropriée, comme l'IRD peut être influencée par de nombreux facteurs.
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> • L'ACMTS entreprend une réanalyse afin de pallier les limites associées à l'incertitude concernant la persistance de l'effet thérapeutique, à l'absence d'une possibilité de guérison après la néphrectomie, à la sous-estimation de la survie des patients ayant une récurrence sous forme de maladie métastatique, et à l'utilisation d'une IRD. • Dans le scénario de référence de l'ACMTS, chez la population visée par l'indication proposée à Santé Canada, le pembrolizumab est associé à un RCED de 93 053 \$ l'AVAQ gagnée par rapport à la surveillance systématique (coûts différentiels = 79 750; gain d'AVAQ = 0,86). • Pour que le pembrolizumab soit considéré comme rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ par rapport à la surveillance systématique, une réduction de prix de 26 % est nécessaire.

AV = année; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; IRD = intensité relative de dose; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; SG = survie globale; SSM = survie sans maladie

Impact budgétaire

L'ACMTS relève les limites importantes suivantes : le taux d'aiguillage vers un oncologue pourrait être sous-estimé; l'hypothèse concernant la participation de patients à des essais cliniques à titre de comparateur est inappropriée; l'utilisation d'une intensité relative de dose (IRD) pourrait ne pas bien refléter les coûts de traitement.

L'ACMTS a apporté les révisions suivantes dans son scénario de référence : augmentation du taux d'aiguillage vers un oncologue; révision de la proportion de patients réputés participer à un essai clinique à 0 %; établissement d'une IRD de 100 %; utilisation d'une posologie selon le poids pour le pembrolizumab. L'ACMTS se penche également sur l'incertitude entourant les estimations de la pénétration du marché, le gaspillage de médicament et la posologie du pembrolizumab, ainsi que la distribution des nouveaux cas tout au long de l'année.

D'après le scénario de référence de l'ACMTS, de la perspective des régimes d'assurance médicaments, l'impact budgétaire attendu du remboursement du pembrolizumab dans le traitement adjuvant de l'adénocarcinome rénal chez les patients présentant un risque intermédiaire-élevé ou élevé de récurrence est de 5 452 069 \$ la première année, de

26 377 162 \$ la deuxième année et de 41 832 259 \$ la troisième année, pour un impact budgétaire triennal de 73 661 491 \$.

D'après les analyses de scénario de l'ACMTS, l'impact budgétaire estimé est fortement influencé par les modifications touchant la posologie et le gaspillage de médicament.

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 : Le 9 août 2022

Absences : Deux membres du CCEM sont absents.

Conflits d'intérêts : Aucun.