

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Pembrolizumab (Keytruda) en combinaison avec le lenvatinib (Lenvima)

Indication : Dans le traitement du cancer de l'endomètre avancé qui n'est pas associé à une forte instabilité microsatellitaire ou à une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN, chez l'adulte dont la maladie a progressé après une chimiothérapie à action générale à base de sels de platine, et qui n'est pas admissible à l'intervention chirurgicale ou à la radiothérapie curatives.

Promoteur : Merck Canada

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.

ISSN : 2563-6596

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Keytruda combiné à Lenvima?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Keytruda, en combinaison avec Lenvima (Keytruda et Lenvima), dans le traitement du cancer de l'endomètre avancé qui n'est pas associé à une forte instabilité microsatellitaire (IMS) ou à une déficience du système de réparation des mésappariements (SRM) de l'ADN, chez l'adulte dont la maladie a progressé après une chimiothérapie à action générale à base de sels de platine, et qui n'est pas admissible à l'intervention chirurgicale ou à la radiothérapie curatives, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Le traitement par Keytruda et Lenvima ne devrait être remboursé que chez les personnes dont le cancer de l'endomètre s'est propagé au pelvis ou à d'autres parties du corps, est sans déficience du SRM et a continué de progresser après une chimiothérapie à action générale à base de sels de platine.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Le traitement par Keytruda et Lenvima ne devrait être remboursé que s'il est prescrit en consultation externe dans un centre d'oncologie ayant une expertise dans l'administration de traitements à action générale, s'il est administré en combinaison et si son coût est réduit.

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

- Les données probantes issues d'un essai clinique montrent que le traitement par Keytruda et Lenvima réduit la taille de la tumeur, retarde la propagation du cancer et prolonge la vie. La combinaison Keytruda et Lenvima comble les besoins des personnes atteintes en ce qui a trait au ralentissement de la progression de la maladie et à la prolongation de la survie et est peu susceptible de détériorer la qualité de vie liée à la santé (QVLS). Cette combinaison n'est pas jugée rentable lorsqu'on la compare à une chimiothérapie au choix du médecin.
- D'après les données probantes économiques, même si le prix de Keytruda était réduit de 100 %, la combinaison Keytruda-Lenvima ne serait pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) chez la population visée par l'indication. Selon les prix courants accessibles au public, la combinaison Keytruda-Lenvima coûtera aux régimes d'assurance médicaments publics 106 543 234 \$ sur trois ans.

Autres renseignements

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

Le cancer de l'endomètre prend naissance dans l'utérus. Il est au stade avancé ou métastatique lorsqu'il s'est propagé au pelvis ou à d'autres parties du corps, comme les poumons ou le foie.

Besoins non comblés en contexte de cancer de l'endomètre

Les personnes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou métastatique ont besoin d'options thérapeutiques dont le profil de toxicité est différent ou meilleur et qui présentent des avantages améliorés sur le plan de la santé. À l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement de référence établi en contexte de deuxième intention.

Combien coûte Keytruda?

Le traitement par Keytruda et Lenvima devrait coûter environ 15 949 \$ par cycle de 28 jours.

Recommandation

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS recommande le remboursement du pembrolizumab en combinaison avec le lenvatinib (PEM-LEN) dans le traitement du cancer de l'endomètre avancé qui n'est pas associé à une forte instabilité microsatellitaire (IMS) ou à une déficience du système de réparation des mésappariements (SRM) de l'ADN, chez l'adulte dont la maladie a progressé après une chimiothérapie à action générale à base de sels de platine, et qui n'est pas admissible à l'intervention chirurgicale ou à la radiothérapie curatives.

Justification

Un essai clinique randomisé (ECR) de phase III, multicentrique et mené en mode ouvert (KEYNOTE-775; n = 697 patientes chez qui le cancer n'est pas associé à une déficience du SRM) montre que le traitement par le PEM-LEN procure un bénéfice clinique additionnel lorsqu'on le compare à un traitement au choix du médecin (TCM) (doxorubicine ou paclitaxel), chez l'adulte atteinte d'un cancer de l'endomètre avancé qui n'est pas associé à une déficience du SRM ni à une forte IMS, qui a progressé après une chimiothérapie à action générale à base de sels de platine et qui n'est pas admissible à l'intervention chirurgicale ou à la radiothérapie curatives.

L'essai KEYNOTE-775 montre que comparativement au TCM, le PEM-LEN est associé à une amélioration statistiquement significative et d'importance clinique de la survie globale (SG) (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,68; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,56 à 0,84; P < 0,000 1) et de la survie sans progression (SSP) (RRI = 0,60; IC à 95 % de 0,50 à 0,72; P < 0,000 1). Le traitement par le PEM-LEN montre également une amélioration statistiquement significative et d'importance clinique du taux de réponse objective (TRO) (30,3 % pour le PEM-LEN contre 15,1 % pour le TCM). Bien que les mesures de la qualité de vie liée à la santé (QVLS) et de la gravité des symptômes semblent comparables entre les groupes de l'essai, le CEEP ne peut tirer aucune conclusion définitive en raison des analyses de nature non inférentielle des résultats rapportés par les patientes et du devis ouvert de l'essai KEYNOTE-775. Le CEEP juge que le profil d'innocuité du PEM-LEN est maîtrisable par des modifications posologiques et un traitement symptomatique optimal. Des données probantes à l'appui de l'efficacité proviennent d'un essai clinique de phase II à un seul groupe de traitement (KEYNOTE-146, N = 94), dans lequel les patientes traitées par le PEM-LEN obtiennent un TRO de 38,3 % (IC à 95 % de 28,5 à 48,9).

Les patientes soulèvent le besoin de traitements qui améliorent les symptômes de la maladie, parviennent à maîtriser la maladie, présentent moins d'effets secondaires, procurent une bonne qualité de vie et prolongent la survie. Le CEEP en arrive à la conclusion que le PEM-LEN comble certains besoins des patientes, car il prolonge la survie, retarde la progression de la maladie et n'a vraisemblablement pas d'effets néfastes sur la QVLS comparativement au TCM.

D'après le prix indiqué par le promoteur pour le pembrolizumab (PEM) et les prix accessibles au public pour les autres médicaments, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du PEM-LEN est de 366 399 \$ l'AVAQ gagnée comparativement au TCM. Le PEM-LEN n'est

pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée pour la population visée par l'indication. Même si le prix du PEM était réduit de 100 %, le PEM-LEN ne serait pas rentable à ce seuil.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Guide de mise en œuvre
Amorce du traitement		
<p>1. Le traitement par le PEM-LEN n'est amorcé que chez l'adulte qui satisfait tous les critères suivants :</p> <p>1.1. cancer de l'endomètre avancé, récurrent ou métastatique;</p> <p>1.2. signes radiographiques de progression de la maladie après avoir reçu un protocole de chimiothérapie à action générale à base de sels de platine;</p> <p>1.3. avoir reçu au total deux protocoles de chimiothérapie à base de sels de platine, à condition que l'un d'eux ait été administré en contexte de traitement adjuvant ou néoadjuvant.</p>	<p>Les données probantes de l'essai KEYNOTE-775 montrent un bénéfice clinique statistiquement significatif chez les patientes qui répondent à ces critères.</p>	<p>Le CEEP, à l'instar des cliniciens experts consultés par l'ACMTS, convient que les résultats de l'essai KEYNOTE-775 pourraient être généralisés aux patientes ayant déjà reçu plusieurs protocoles de chimiothérapie et qui, par ailleurs, satisfont les critères d'admissibilité de l'essai.</p>
<p>2. Le cancer de l'endomètre n'est pas associé à l'une des situations suivantes :</p> <p>2.1. une forte IMS;</p> <p>2.2. une déficience du SRM.</p>	<p>L'indication de Santé Canada précise que le PEM-LEN doit être utilisé dans le traitement du cancer de l'endomètre avancé qui n'est pas associé à une forte IMS ou à une déficience du SRM.</p>	<p>Le statut microsatellitaire ou du SRM doit être établi avant d'amorcer le traitement pour s'assurer que la maladie n'est pas associée à une forte IMS ou à une déficience du SRM.</p>
<p>3. Les patientes ne correspondent pas à l'un des cas de figure suivants :</p> <p>3.1. métastases instables au SNC;</p> <p>3.2. carcinosarcome et sarcomes;</p> <p>3.3. maladie auto-immune évolutive.</p>	<p>L'essai KEYNOTE-775 exclut les patientes présentant les caractéristiques suivantes : métastases actives au SNC; carcinosarcome (tumeur müllérienne mixte maligne), léiomyosarcome endométrial et sarcomes du stroma endométrial; maladie auto-immune évolutive (sauf le psoriasis). Rien n'indique que ces patientes tireraient profit d'un traitement par le PEM-LEN.</p>	<p>Les patientes présentant des métastases stables ou traitées au SNC devraient être admissibles à ce traitement.</p> <p>Les patientes présentant un carcinosarcome et qui, par ailleurs, satisfont les critères d'admissibilité de l'essai pourraient recevoir le traitement à la discrétion du médecin traitant.</p> <p>Les patientes atteintes d'une maladie auto-immune peuvent recevoir le traitement à la discrétion du médecin traitant.</p>

Condition de remboursement	Justification	Guide de mise en œuvre
4. Les patientes présentent un bon indice fonctionnel.	Les participantes à l'essai KEYNOTE-775 présentent un indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1.	Les patientes présentant un indice fonctionnel ECOG de 2 pourraient être traitées à la discrétion du clinicien traitant.
Arrêt		
5. Le traitement est abandonné en cas de progression clinique et radiologique ou d'apparition d'événements indésirables importants potentiellement liés au PEM-LEN.	Tout comme dans la pratique clinique, les patientes de l'essai KEYNOTE-775 abandonnent le traitement lorsqu'il y a progression de la maladie ou apparition d'effets toxiques inacceptables.	—
6. Le PEM est remboursé pendant une durée maximale de 35 cycles (200 mg administrés toutes les 3 semaines), de 18 cycles (400 mg administrés toutes les 6 semaines) ou de 2 ans, selon l'éventualité la plus tardive. Le traitement par le LEN peut se poursuivre au-delà de cette période.	Les patientes de l'essai KEYNOTE-775 sont traitées par le PEM pendant une durée maximale de 35 cycles. En présence d'un bénéfice clinique, les patientes ayant terminé les 35 cycles du traitement par le PEM (environ 2 ans) peuvent poursuivre le traitement par le LEN seul au-delà de cette période.	Il serait acceptable d'administrer de nouveau le PEM lors d'une récurrence (jusqu'à 17 doses supplémentaires toutes les 3 semaines ou pendant au plus 1 an), avec ou sans le LEN, à la discrétion du médecin traitant, chez les patientes qui ont cessé le PEM avant qu'il y ait progression de la maladie ou si la progression survient pendant une pause du traitement.
Prescription		
7. Le PEM-LEN est prescrit en consultation externe dans un centre d'oncologie; le traitement est supervisé et administré dans un établissement ayant une expertise dans l'administration de traitements à action générale.	Cette condition vise à ce que le traitement soit prescrit seulement aux patientes chez qui il est approprié et à ce que les effets indésirables soient pris en charge rapidement de façon optimale.	Le PEM peut être administré à raison de 400 mg par voie intraveineuse toutes les 6 semaines au lieu de 200 mg par voie intraveineuse toutes les 3 semaines. Il peut être administré en fonction du poids à raison de 2 mg/kg jusqu'à concurrence de 200 mg toutes les 3 semaines ou de 4 mg/kg jusqu'à concurrence de 400 mg toutes les 6 semaines.
8. Le PEM-LEN n'est remboursé que s'il est administré en combinaison.	Aucune donnée ne vient appuyer l'efficacité et l'innocuité du PEM-LEN lorsqu'il est utilisé en combinaison avec d'autres anticancéreux ou lorsque l'un ou l'autre de ses composants est utilisé en monothérapie au départ.	Le traitement par le LEN peut se poursuivre en monothérapie après les 35 cycles du PEM.
Prix		
9. Le prix est réduit.	Le RCED du PEM-LEN est de 366 399 \$ l'AVAQ gagnée lorsqu'on le compare au TCM. Même si le prix du PEM était réduit de 100 %, le PEM-LEN ne serait pas rentable au seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée à cause du prix du LEN.	—

Condition de remboursement	Justification	Guide de mise en œuvre
Faisabilité de l'adoption		
10. Il faut aborder la faisabilité de l'adoption du PEM-LEN.	Au prix soumis, on s'attend à ce que l'impact budgétaire du PEM-LEN soit supérieur à 40 000 000 \$ les années 2 et 3.	—

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA); ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; IMS = instabilité microsatellitaire; LEN = lenvatinib; PEM = pembrolizumab; PEM-LEN = pembrolizumab en combinaison avec le lenvatinib; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; SNC = système nerveux central; SRM = système de réparation des mésappariements; TCM = traitement au choix du médecin

Points de discussion

- Les commentaires des groupes de défense des intérêts des patients et des cliniciens soulignent que le cancer de l'endomètre avancé est une maladie agressive dont le pronostic est sombre chez les patientes qui connaissent une récurrence au cours d'une chimiothérapie de première intention à base de sels de platine et qu'à l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement de référence établi en contexte de deuxième intention. À l'instar des cliniciens experts, le CEEP est d'avis qu'un besoin est à combler en matière d'options thérapeutiques efficaces et sûres chez les personnes visées par la demande.
- En ce qui concerne les résultats de l'essai KEYNOTE-775, la SG, la SSP et le TRO sont soulevés par les patientes et les cliniciens comme étant des critères d'évaluation pertinents sur le plan clinique et statistiquement significatifs à l'avantage du PEM-LEN. Étant donné que le pronostic de la récurrence du cancer de l'endomètre est sombre (la survie médiane étant d'environ 12 mois), les bénéfices observés pour le PEM-LEN sont jugés d'importance clinique par rapport au TCM dans le contexte où il n'existe aucune option thérapeutique de référence.
- Le comparateur utilisé dans l'essai KEYNOTE-775 (c.-à-d. le TCM [doxorubicine ou paclitaxel]) est approprié pour les patientes visées. Le CEEP reconnaît les commentaires des cliniciens experts consultés par l'ACMTS selon lesquels pour éviter les effets toxiques de la doxorubicine, certaines patientes peuvent être traitées de nouveau par une chimiothérapie combinée à base de sels de platine après une autre chimiothérapie de première intention à base de sels de platine et une période d'au moins six mois sans traitement.
- Le profil d'innocuité du PEM-LEN est surtout attribuable à la fréquence plus élevée d'hypertension, d'hypothyroïdie et de diarrhée dans le groupe du PEM-LEN que dans celui du TCM, des effets néfastes qui pourraient être maîtrisés adéquatement dans la pratique clinique. Le CEEP et les cliniciens experts consultés par l'ACMTS sont d'avis que la plupart des événements indésirables (EI) associés au PEM-LEN pourraient être pris en charge par des modifications posologiques et un traitement symptomatique optimal et qu'aucune préoccupation inattendue en matière d'innocuité n'est constatée concernant le PEM-LEN.
- L'analyse pharmacoeconomique soumise par le promoteur ne considère pas la possibilité que certaines patientes puissent être traitées de nouveau par une chimiothérapie à base de sels de platine s'il s'est écoulé une période suffisamment longue sans traitement. En raison de cette limite des données probantes, on ignore le rapport cout/efficacité du PEM-LEN par rapport à celui du traitement supplémentaire à base de sels de platine.

Contexte

Le cancer de l'endomètre est le cancer gynécologique le plus fréquent au Canada. Le dépistage des biomarqueurs du cancer au cours de la biopsie de l'endomètre contribue à déterminer les options thérapeutiques et la stratification du risque. Les deux biomarqueurs du cancer évalués habituellement sont l'IMS et le SRM en mesurant l'expression de la protéine. En fonction de l'analyse des biomarqueurs, le cancer de l'endomètre peut être classé comme étant associé à une forte IMS (ou à une déficience du SRM) ou non associé à une forte IMS (ou à une déficience du SRM). Dans la pratique clinique et les essais cliniques, les expressions « non associée à une forte IMS » et « non associée à une déficience du SRM », de même que « déficience du SRM » et « forte IMS », sont souvent utilisées de façon interchangeable. Chez les personnes atteintes de la forme avancée ou récurrente du cancer de l'endomètre et qui connaissent une progression de la maladie pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine, il n'existe aucun traitement de référence établi en contexte de deuxième intention qui est efficace ou curatif.

Le schéma combiné PEM-LEN est autorisé par Santé Canada dans le traitement du cancer de l'endomètre avancé qui n'est pas associé à une forte IMS ou à une déficience du SRM, chez l'adulte dont la maladie a progressé après une chimiothérapie à action générale à base de sels de platine, et qui n'est pas admissible à l'intervention chirurgicale ou à la radiothérapie curatives. Le PEM est un inhibiteur du récepteur 1 de mort cellulaire programmée (PD-1). Il est offert sous forme de poudre à reconstituer en une solution pour perfusion de 50 mg et de solution pour perfusion de 100 mg le flacon de 4 ml. La posologie recommandée est de 200 mg toutes les 3 semaines ou de 400 mg toutes les 6 semaines, administrés par perfusion intraveineuse jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'effets toxiques inacceptables ou pendant un maximum de 24 mois.

Sources d'information utilisées par le Comité

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

- une revue portant sur un ECR pivot de phase III (KEYNOTE-775) et un essai pertinent à un seul groupe de traitement (KEYNOTE-146) menés chez des adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé qui n'est pas associé à une déficience du SRM dont la maladie a progressé après une chimiothérapie à action générale à base de sels de platine, et qui n'est pas admissible à l'intervention chirurgicale ou à la radiothérapie curatives;
- un exposé des commentaires de patientes fourni par le Colorectal Cancer Resource & Action Network (CCRAN), en collaboration avec la Société canadienne du cancer (SCC) et le Réseau canadien des survivants du cancer (RCSC);
- 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 ayant une expertise dans le diagnostic et le traitement du cancer de l'endomètre;
- les commentaires d'un groupe de cliniciens, le comité consultatif sur les médicaments contre les cancers gynécologiques de Santé Ontario (Action Cancer Ontario);
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

Points de vue des parties prenantes

Observations des patients

Cette section a été préparée par le personnel de l'ACMTS d'après les commentaires transmis par les groupes de patients.

Les commentaires des groupes de défense des intérêts des patients concernant le PEM-LEN dans le traitement du cancer de l'endomètre avancé proviennent du CCRAN, en collaboration avec la SCC et le RCSC. Le CCRAN est un groupe de défense des intérêts des patients sans but lucratif qui s'intéresse principalement aux patients atteints d'un cancer colorectal, et dont le mandat élargi lui permet de soutenir d'autres populations de patients cancéreux, soit celles qui n'ont pas la capacité de former un tel groupe ou qui n'ont pas de groupes pour les représenter.

Les commentaires provenant de la SCC ont été recueillis par l'intermédiaire d'un sondage en ligne mené entre le 22 octobre et le 3 novembre 2021, comprenant 22 personnes répondantes qui habitent au Canada (20 patientes et 2 aidants). Le RCSC a réalisé un sondage le 5 décembre 2021 et a fourni les commentaires d'une patiente atteinte d'un cancer de l'endomètre avancé qui vit au Canada. Le CCRAN a fourni d'autres commentaires provenant d'un aidant et de trois personnes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé obtenus par l'intermédiaire d'entrevues téléphoniques menées du 1^{er} au 14 décembre 2021, au Canada.

Les trois groupes de défense des intérêts des patients mentionnent que les personnes atteintes d'un cancer de l'endomètre manifestent des symptômes physiques (p. ex., saignements vaginaux, douleur pelvienne, diarrhée, nausée et fatigue) et des symptômes psychologiques (sentiment d'isolement et solitude). Certaines des patientes expriment une grande frustration par rapport à leur long périple diagnostique, mentionnant que cela a pu contribuer à l'obtention du diagnostic de stade avancé et à la progression de la maladie. Le cancer de l'endomètre influe négativement sur la qualité de vie des patientes et de leur famille. Beaucoup de patientes mentionnent éprouver des problèmes concernant le travail, les tâches quotidiennes et la vie sociale. Les aidants et les membres de la famille doivent assumer des responsabilités supplémentaires et faire face à des conséquences émotionnelles comme le stress et l'anxiété.

Concernant le traitement actuel, les patientes mentionnent diverses options, dont l'intervention chirurgicale, la chimiothérapie et l'hormonothérapie. Le sondage du RCSC et les entrevues du CCRAN mettent en lumière un manque général d'efficacité, de même que des effets secondaires invalidants liés aux traitements de référence indiqués dans la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé.

Trois patientes au Canada ont déjà reçu un traitement par le PEM-LEN par l'intermédiaire d'une participation à un essai clinique ou d'un accès à un régime privé d'assurance médicaments. Deux de ces patientes (l'une après 26 mois de traitement et l'autre après 4 mois de traitement) font état d'une amélioration complète des symptômes causés par le cancer, d'une régression de la maladie et d'une meilleure qualité de vie. Elles peuvent fonctionner presque normalement et reprendre leurs activités quotidiennes. Deux des patientes mentionnent avoir éprouvé des effets secondaires liés au traitement, à savoir la diarrhée, la fatigue et l'infection urinaire. L'une des patientes a eu recours à une modification de la dose du LEN (de 14 mg par jour à 10 mg par jour) en raison de céphalées au début du traitement. Les patientes apprécient également d'avoir accès à un traitement administré par

voie orale (LEN), de même qu'à une perfusion de courte durée, soit de 30 à 45 minutes toutes les 3 semaines (PEM).

Les principaux critères d'évaluation soulevés par les groupes de défense des intérêts des patients comme étant importants aux yeux des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre sont l'amélioration des symptômes, la maîtrise du cancer, moins d'effets secondaires, une bonne qualité de vie et la prolongation de la survie.

Dans l'ensemble, le groupe de défense des intérêts des patients du CCRAN indique qu'il y a un besoin urgent à combler dans le traitement des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé. Il met en évidence le besoin des patientes d'avoir accès à des traitements présentant moins d'effets secondaires qui prolongeraient et amélioreraient leur qualité de vie. Le CCRAN appuie sans réserve l'utilisation du PEM-LEN comme option thérapeutique en contexte de deuxième intention chez les patientes dont le cancer de l'endomètre n'est pas associé à une forte IMS ou à une déficience du SRM et qui est inopérable, métastatique ou récurrent.

Observations de cliniciens

Cliniciens experts consultés par l'ACMTS

À l'heure actuelle, il n'existe aucune option thérapeutique et aucun traitement de référence en contexte de deuxième intention pour les personnes atteintes d'un cancer de l'endomètre récurrent ou métastatique. La plupart des patientes qui suivent les traitements offerts actuellement montrent un taux de réponse faible, une réponse de courte durée et une progression de la maladie. Il s'agit d'un besoin à combler crucial chez cette population de patientes.

Les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre chez qui la maladie a progressé au cours d'une chimiothérapie à base de sels de platine reçoivent actuellement des traitements cytotoxiques comme ceux par le carboplatine et le paclitaxel, la doxorubicine ou la doxorubicine liposomale pégylée. Le topotécan, la gemcitabine, le pémétréxed, l'ifosfamide et les hormonothérapies (p. ex., acétate de mégestrol et tamoxifène) sont d'autres médicaments chimiothérapeutiques qui peuvent être pris en considération. Les traitements décrits ne sont pas considérés comme étant curatifs, leur taux de réponse attendu est faible et cette réponse est de courte durée.

Le PEM-LEN deviendrait le traitement de référence en contexte de deuxième intention chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre qui connaissent une récurrence ou un échec aux schémas classiques à base de sels de platine. Ce traitement combiné agirait sur le processus pathologique sous-jacent. Il serait préférable d'amorcer le traitement par le médicament à l'étude avant d'autres traitements.

Dans le cas d'une récurrence, il n'existe actuellement aucune donnée probante qui appuie un autre traitement par les mêmes médicaments.

Toutes les personnes atteintes d'un cancer de l'endomètre qui connaissent une récurrence ou une progression de la maladie après une chimiothérapie à base de sels de platine et dont l'indice fonctionnel ECOG est bon (c'est-à-dire un indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1) seraient les plus aptes à tirer profit du traitement par le PEM-LEN. Bien qu'aucune donnée probante provenant d'essais cliniques ne vienne l'appuyer, l'utilisation du PEM-LEN pourrait être élargie aux patientes présentant un indice fonctionnel ECOG de 2 si elles sont bien informées et motivées. À l'heure actuelle, il manque de données sur la réponse au traitement

chez les patientes présentant d'autres types histologiques de cancer de l'endomètre (p. ex., carcinosarcome, léiomyosarcome endométrial et sarcomes du stroma endométrial). L'un des cliniciens experts indique qu'en présence de métastases instables au SNC, celles-ci devraient être traitées par résection neurochirurgicale suivie d'une irradiation crânienne avant d'envisager un traitement par le PEM-LEN.

Concernant la sélection des patientes, l'un des deux cliniciens experts mentionne que la pratique courante fait appel à l'examen clinique par un oncologue, à l'imagerie diagnostique et aux biopsies. L'autre clinicien expert fait remarquer que la détection du statut du SRM par coloration immunohistochimique est appliquée dans de nombreux centres au Canada.

Le traitement par le PEM-LEN conviendrait le moins aux personnes présentant un mauvais indice fonctionnel (c.-à-d. un indice fonctionnel ECOG de 3 ou de 4). L'un des deux cliniciens experts indique que les personnes atteintes ayant reçu de multiples schémas de chimiothérapie et celles présentant une intolérance ou des contreindications au PEM seraient les moins aptes à recevoir un traitement par le médicament à l'examen.

Dans la pratique clinique, l'évaluation de la réponse au traitement s'effectue par une évaluation des symptômes cliniques, des examens d'imagerie (p. ex., tomographie par ordinateur et IRM) et les résultats de l'examen physique. L'un des cliniciens experts indique que le bénéfice thérapeutique de la plupart des médicaments biologiques serait une absence de progression de la maladie et une bonne tolérance au traitement.

L'amélioration de la SSP et de la SG, le maintien ou l'amélioration de la qualité de vie et la maîtrise des symptômes peuvent être considérés comme étant des réponses d'importance clinique au traitement à l'étude. La réponse au traitement devrait être évaluée toutes les 12 à 16 semaines (3 à 4 mois).

Le traitement par le PEM-LEN devrait cesser en présence d'une progression de la maladie (confirmée cliniquement ou par imagerie), d'EI immunitaires graves ou d'effets toxiques intolérables liés au traitement.

En présence de problèmes de toxicité ou de tolérabilité liés au LEN, il serait acceptable de poursuivre le traitement par le PEM seul si ce traitement procure un bénéfice.

L'administration du traitement et la surveillance des personnes atteintes d'un cancer de l'endomètre devraient être effectuées par un spécialiste, c'est-à-dire un gynéco-oncologue ou un cancérologue interniste. La surveillance du traitement peut être assurée par un oncologue généraliste, mais sous la supervision de l'un ou l'autre de ces spécialistes.

Les cliniciens experts recommandent que le PEM-LEN soit administré par perfusion dans un hôpital ou un centre de cancérologie qui possède les capacités de surveillance appropriées. En ce qui concerne les diagnostics compagnons, l'un des cliniciens experts indique que la détermination du statut du SRM par coloration immunohistochimique serait nécessaire.

Une posologie fixe du PEM serait appliquée et dans la pratique clinique, on prévoit que des modifications de la dose du LEN seront courantes. L'un des cliniciens experts indique qu'une administration moins fréquente du traitement (c.-à-d. toutes les six semaines) conviendrait mieux aux patientes, aux cliniciens et aux établissements de santé.

L'un des cliniciens experts se dit préoccupé par les coûts élevés du traitement à l'étude et indique que ces coûts pourraient diminuer grâce à une offre accrue d'autres inhibiteurs du ligand de mort cellulaire programmée de type 1 (PD-L1) sur le marché.

Groupes de cliniciens

Un exposé d'observations a été fourni conjointement par sept médecins au nom du comité consultatif sur les médicaments contre les cancers gynécologiques de Santé Ontario (Action Cancer Ontario). On constate actuellement une absence de traitements pour les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre chez qui la maladie récidive ou progresse. Des besoins sont à combler chez cette population de patientes, car la plupart d'entre elles ne répondent pas aux traitements offerts et elles ont besoin d'options thérapeutiques qui sont mieux tolérées. L'utilisation du PEM-LEN pourrait être une option à privilégier en contexte de deuxième intention chez toutes les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre qui récidive ou progresse après une chimiothérapie à base de sels de platine. Les objectifs thérapeutiques les plus importants sont de prolonger la vie, de retarder la progression de la maladie, de soulager les symptômes, d'obtenir une réponse partielle, d'obtenir une réponse complète et d'améliorer la QVLS. En ce qui concerne l'évaluation de la réponse au traitement dans la pratique clinique, elle devrait s'effectuer par l'intermédiaire de l'examen d'imagerie, de l'examen clinique et de l'amélioration des symptômes. De plus, le traitement par le PEM-LEN devrait cesser si la patiente montre une progression de la maladie ou manifeste des effets secondaires intolérables liés au traitement. Enfin, l'administration du traitement en consultation externe convient à ces patientes.

Fait à noter, cinq des sept médecins ont fourni une déclaration de conflit d'intérêts dans l'exposé transmis à l'ACMTS.

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 des régimes d'assurance médicaments	Réponse des cliniciens experts
Amorce du traitement	
<p>Quel est le nombre maximal de traitements antérieurs à base de sels de platine autorisé pour être admissible au traitement par le PEM-LEN?</p>	<p>Selon les critères d'admissibilité de l'essai KEYNOTE-775, les patientes doivent connaître une progression de la maladie après un schéma de chimiothérapie à action générale à base de sels de platine. Les patientes sont exclues si elles ont déjà reçu plus d'un schéma de chimiothérapie à action générale (autre qu'un traitement adjuvant ou néoadjuvant). Dans le groupe du PEM-LEN, 77,7 % des patientes ont déjà reçu une chimiothérapie à base de sels de platine, 21,7 % en ont déjà reçu deux et 0,3 % en ont déjà reçu au moins trois. Dans le groupe du TCM, 64,4 % des patientes ont déjà reçu une chimiothérapie à base</p>

Questions de mise en œuvre des régimes d'assurance médicaments	Réponse des cliniciens experts
	<p>de sels de platine, 32,5 % en ont déjà reçu deux et 3,1 % en ont déjà reçu au moins trois.</p> <p>Le CEEP partage l'avis des cliniciens experts consultés par l'ACMTS selon lequel les résultats de l'essai KEYNOTE-775 pourraient être généralisés aux patientes ayant déjà reçu plusieurs schémas de chimiothérapie à base ou non de sels de platine et qui, par ailleurs, satisfont les critères d'admissibilité de l'essai.</p> <p>Le CEEP reconnaît les commentaires des cliniciens experts voulant que dans la pratique clinique, la plupart des patientes n'auraient pas reçu plus de trois schémas de chimiothérapie à base de sels de platine en raison des préoccupations relatives aux effets toxiques des traitements répétés de chimiothérapie.</p>
<p>Qu'en est-il de la possibilité de traitement supplémentaire?</p>	<p>Dans l'essai KEYNOTE-775, le traitement par le PEM est administré pendant une durée maximale de 35 cycles (c.-à-d. jusqu'à 24 mois). Les patientes qui, au moment d'arrêter le traitement par le PEM-LEN, présentent une stabilisation de la maladie ou une réponse encore meilleure sont admissibles à une année supplémentaire (17 cycles) de traitement par le PEM avec ou sans le LEN si la maladie a progressé après avoir terminé le traitement initial. Si l'administration du LEN est arrêtée pour cause d'effets toxiques au cours du traitement initial, seul le PEM peut être administré au cours du traitement suivant; sinon, l'administration du LEN est permise en combinaison avec le PEM au cours du traitement suivant. Trois patientes ont reçu un traitement supplémentaire par le PEM-LEN dans le groupe du PEM-LEN de l'essai KEYNOTE-775.</p> <p>Le CEEP et les cliniciens experts consultés par l'ACMTS sont d'avis qu'un traitement supplémentaire selon les critères de l'essai KEYNOTE-775 mentionnés ci-dessus serait acceptable et correspondrait à ce que recommande le CEEP concernant le PEM dans d'autres indications.</p>
Prescription	
<p>Les provinces et les territoires peuvent appliquer une posologie en fonction du poids jusqu'à une dose maximale de PEM (c.-à-d. 2 mg/kg jusqu'à une dose maximale de 200 mg par voie intraveineuse toutes les 3 semaines). L'administration du PEM à raison de 4 mg/kg jusqu'à une dose maximale de 400 mg par voie intraveineuse toutes les 6 semaines devrait-elle être une option?</p>	<p>Les patientes de l'essai KEYNOTE-775 reçoivent une dose de 200 mg de PEM en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes toutes les 3 semaines pendant 35 cycles ou une durée totale de 24 mois.</p> <p>De l'avis du CEEP et des cliniciens experts, la généralisation des résultats de l'essai à un autre schéma posologique du PEM correspondant à 400 mg par voie intraveineuse toutes les 6 semaines semble acceptable. Le CEEP est également d'avis qu'une posologie en fonction du poids jusqu'à une certaine limite (c.-à-d. 2 mg/kg jusqu'à une dose maximale de 200 mg par voie intraveineuse toutes les 3 semaines ou 4 mg/kg jusqu'à une dose maximale de 400 mg par voie intraveineuse toutes les 6 semaines) serait une autre option acceptable au lieu de la posologie fixe et correspondrait à ce que recommande le CEEP concernant le PEM dans d'autres indications.</p>
<p>Chez les patientes recevant le PEM-LEN : si l'un des deux médicaments de la combinaison doit être arrêté pour cause d'effets toxiques, peut-on poursuivre l'administration de l'autre médicament?</p>	<p>À l'instar des cliniciens experts, le CEEP est d'avis qu'à la discrétion du médecin traitant, les patientes pourraient poursuivre le traitement par un seul médicament de la combinaison si l'autre médicament n'est pas bien toléré ou doit être arrêté.</p>

Questions de mise en œuvre des régimes d'assurance médicaments	Réponse des cliniciens experts
Aucun régime d'assurance médicaments public ne rembourse le LEN dans le traitement du cancer de l'endomètre.	
Comme la fréquence des modifications de la dose du LEN est élevée dans l'essai KEYNOTE-775 (66,5 % des patientes ont dû modifier la dose du LEN), doit-on s'attendre à ce que les modifications de la dose du LEN soient fréquentes dans la pratique clinique?	Le CEEP reconnaît les commentaires des cliniciens experts voulant que les modifications de la dose du LEN sont fréquentes dans les milieux de pratique clinique au Canada. La fréquence des modifications de la dose du LEN serait d'au moins 66,5 %, comme dans le cas de l'essai KEYNOTE-775.
Généralisabilité	
L'utilisation du PEM-LEN peut-elle être élargie aux patientes présentant un indice fonctionnel ECOG supérieur à 1?	L'essai KEYNOTE-775 comprend des patientes présentant un indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1 (61,3 % des patientes du groupe du PEM-LEN et 59,0 % des patientes du groupe du TCM présentent un indice fonctionnel ECOG de 0). Le CEEP et les cliniciens experts s'accordent pour dire qu'il serait acceptable de généraliser les résultats de l'essai KEYNOTE-775 aux patientes présentant un indice fonctionnel ECOG de 2, à la discrétion du médecin traitant.
L'essai KEYNOTE-775 exclut les patientes présentant un carcinosarcome ou un sarcome (c.-à-d. léiomyosarcome et sarcomes du stroma endométrial). Le traitement par le PEM-LEN peut-il être généralisé aux patientes présentant l'un ou l'autre de ces types de tumeurs?	<p>Le CEEP et les cliniciens experts sont d'avis qu'il serait acceptable de généraliser les résultats de l'essai KEYNOTE-775 aux patientes présentant des carcinosarcomes. Le CEEP indique qu'il est peu probable que des essais conçus expressément pour ce petit groupe de patientes soient réalisés et que rien sur le plan biologique ne justifie de prétendre que les résultats du traitement par le PEM-LEN seraient différents pour ces patientes étant donné la similitude entre le carcinosarcome et le cancer de l'endomètre sur les plans de l'histologie, de l'épidémiologie et des facteurs de risque. Le CEEP partage l'avis des cliniciens experts selon lequel il est nécessaire de déterminer le statut microsatellitaire ou du SRM avant d'envisager le traitement par le PEM-LEN chez ces patientes.</p> <p>Le CEEP mentionne que les données probantes sont insuffisantes pour généraliser les résultats de l'essai aux patientes présentant des sarcomes en raison des différences histologiques entre les sarcomes et les carcinomes de l'endomètre.</p>
L'essai KEYNOTE-775 exclut les patientes présentant des métastases instables au SNC. Le traitement par le PEM-LEN peut-il être généralisé aux patientes présentant ce type de métastases?	Le CEEP convient avec les experts cliniciens que les personnes présentant des métastases stables ou traitées au cerveau devraient être admissibles au traitement par le PEM-LEN. Toutefois, les patientes présentant de nouvelles métastases ou des métastases instables au SNC ne devraient pas être admissibles au traitement par le PEM-LEN avant d'avoir reçu un traitement contre ces métastases.
Le CEEP peut-il préciser dans quel cas un financement pour une durée limitée serait applicable?	Le CEEP est d'avis qu'un passage au traitement par le PEM-LEN devrait être autorisé pour des raisons de toxicité si la patiente n'a connu aucune progression de la maladie au cours du traitement antérieur ou si elle ne peut tolérer une dose appropriée d'un schéma. Le médecin doit faire preuve de jugement clinique.
Prestation de soins	
Les gélules de LEN sont offertes en format de 4 mg et de 10 mg. Une variété de doses quotidiennes possibles sont offertes par le fabricant, et les gélules	Le CEEP reconnaît les enjeux liés à l'emballage du médicament et au gaspillage. Il suggère de préciser le prix des divers formats auprès du fabricant.

Questions de mise en œuvre des régimes d'assurance médicaments	Réponse des cliniciens experts
<p>sont emballées dans une plaquette alvéolée avec une augmentation aux cinq jours. Cet emballage offre une flexibilité pour différentes durées de traitement, bien qu'il puisse exiger des pharmacies qu'elles tiennent de nombreux dosages différents pour prévoir les différentes doses qui peuvent être indiquées. On prévoit que, dans la pratique clinique, les modifications de la dose du LEN seront courantes en raison de la fréquence élevée des modifications rapportées dans l'essai KEYNOTE-775 (des modifications de la dose du LEN ont été nécessaires chez 66,5 % des patientes).</p> <p>De plus, si des réductions de la dose sont nécessaires entre les exécutions d'ordonnance du LEN (p. ex., au milieu d'un cycle), des gélules de LEN pourraient être gaspillées puisque les pharmacies ne peuvent pas les reprendre.</p>	<p>Il sera nécessaire d'informer et d'éduquer les patientes pour éviter les doses trop faibles ou trop élevées de LEN.</p>
<p>Il est nécessaire de déterminer le statut microsatellitaire ou du SRM pour confirmer l'admissibilité au traitement par le PEM-LEN. Existe-t-il un test normalisé pour déterminer que le cancer n'est pas associé à une forte IMS ou à une déficience du SRM afin d'orienter l'application des critères d'admissibilité?</p>	<p>Le CEEP reconnaît les commentaires des cliniciens experts selon lesquels dans la pratique clinique canadienne, la détermination du statut du SRM repose habituellement sur une coloration immunohistochimique de la tumeur et que celle du statut microsatellitaire repose sur une analyse par PCR.</p>
<p>À quel moment la détermination du statut microsatellitaire ou du SRM devrait-elle avoir lieu en cas de cancer de l'endomètre?</p>	<p>Le CEEP convient avec les cliniciens experts qu'il est nécessaire de déterminer le statut microsatellitaire ou du SRM avant d'envisager le traitement par le PEM-LEN.</p>

CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA); ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; IMS = instabilité microsatellitaire; LEN = lenvatinib; PCR = amplification en chaîne par polymérase; PEM = pembrolizumab; PEM-LEN = pembrolizumab en combinaison avec le lenvatinib; SNC = système nerveux central; SRM = système de réparation des mésappariements; TCM = traitement au choix du médecin

Données probantes cliniques

Études pivots et études de protocole acceptable

Description des études

L'essai KEYNOTE-775 est un ECR de supériorité de phase III en cours, comparatif avec traitement de référence, multicentrique et mené en mode ouvert qui compare le PEM-LEN au TCM chez des femmes de 18 ans ou plus atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé dont la maladie a progressé après une chimiothérapie à action générale à base de sels de platine, et qui n'est pas admissible à l'intervention chirurgicale ou à la radiothérapie curatives. Au total, l'essai KEYNOTE-775 a recruté 827 patientes (697 chez qui la maladie n'est pas associée à une déficience du SRM et 130 chez qui la maladie y est associée). Cette revue ne porte plus particulièrement sur les patientes chez qui la maladie n'est pas associée à une déficience du SRM. Les 697 patientes chez qui la maladie n'est pas associée à une déficience du SRM ont été réparties au hasard dans un rapport de 1:1 dans deux groupes, l'un recevant le PEM-LEN (n = 346) et l'autre recevant le TCM (n = 351). Les critères d'évaluation principaux sont la SSP et la SG. Les critères d'évaluation secondaires sont le TRO et la QVLS (évaluée

par l'échelle de l'état de santé général et de la qualité de vie du questionnaire de 30 questions sur la qualité de vie de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer [EORTC QLQ-C30]). Les critères d'évaluation exploratoires sont la durée de réponse et d'autres mesures de la QVLS (c.-à-d. le score au questionnaire EORTC QLQ-C30, le score des symptômes urologiques du module du cancer de l'endomètre [EN24] du questionnaire EORTC QLQ et le score au questionnaire EuroQol 5-Dimensions 5-Levels [EQ-5D-5L]).

Efficacité

D'après les données recueillies à la date limite de collecte des données du 26 octobre 2020, et un suivi médian de 12,2 mois, le traitement par le PEM-LEN montre une amélioration statistiquement significative et d'importance clinique de la SG par rapport au TCM (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,68; IC à 95 % de 0,56 à 0,84; P = 0,000 1). On constate également de telles améliorations dans les analyses par sous-groupes des patientes présentant un indice fonctionnel ECOG de 0 (RRI = 0,56; IC à 95 % de 0,42 à 0,75), des patientes ne présentant aucune tumeur endométrioïde (RRI = 0,56; IC à 95 % de 0,42 à 0,74) et des patientes ayant déjà reçu un traitement à action générale (RRI = 0,61; IC à 95 % de 0,47 à 0,78).

De la même façon, le traitement par le PEM-LEN montre une amélioration statistiquement significative et d'importance clinique de la SSP par rapport au TCM (RRI = 0,60; IC à 95 % de 0,50 à 0,72; P = 0,000 1). Les analyses par sous-groupes de la SG sont conformes à l'analyse primaire (c.-à-d. RRI < 1) chez les patientes présentant un indice fonctionnel ECOG de 0 (RRI = 0,57; IC à 95 % de 0,45 à 0,72) et un indice fonctionnel ECOG de 1 (RRI = 0,65; IC à 95 % de 0,49 à 0,86), chez les patientes présentant des tumeurs endométrioïdes (RRI = 0,59; IC à 95 % de 0,46 à 0,76), chez celles ne présentant aucune tumeur endométrioïde (RRI = 0,56; IC à 95 % de 0,43 à 0,73) et chez les patientes ayant déjà reçu un traitement à action générale (RRI = 0,52; IC à 95 % de 0,42 à 0,65).

Le TRO est significativement plus élevé chez les patientes recevant le PEM-LEN que chez celles recevant le TCM. La différence entre les groupes (PEM-LEN moins TCM) est de 15,2 % (IC à 95 % de 9,1 à 21,4; P < 0,0001).

Les résultats relatifs au TRO concordent avec le bénéfice de survie observé pour la SG et la SSP.

Dans l'ensemble, on ne constate aucune différence évidente entre les groupes concernant la variation depuis le début de l'essai des résultats rapportés par les patientes et de ceux relatifs à la QVLS.

Innocuité

D'après les données recueillies à la date limite de collecte des données du 26 octobre 2020, la proportion de patientes ayant connu au moins un évènement indésirable apparu au traitement (EIAT) dans le groupe du PEM-LEN est comparable à celle du groupe du TCM (99,7 % dans les deux groupes). La fréquence des évènements indésirables graves (EIG) est plus élevée dans le groupe du PEM-LEN que dans celui du TCM. Toutefois, lorsqu'ajustée pour tenir compte de l'exposition, la fréquence d'EIG est semblable dans les deux groupes de traitement; c'est-à-dire que le nombre d'EIG est de 9,83 pour 100 personnes-mois pour le groupe du PEM-LEN et de 9,40 pour 100 personnes-mois dans celui du TCM. Une proportion plus élevée de patientes ont abandonné le traitement pour cause d'EI dans le groupe du PEM-LEN que dans celui

du TCM (31,0 % contre 8,3 %). Le nombre d'EI notables (c.-à-d. ceux présentant un intérêt particulier dans le cadre de cet examen) est plus élevé dans le groupe du PEM-LEN que dans celui du TCM. La fréquence plus élevée des effets néfastes notables dans le groupe du PEM-LEN est surtout attribuable à l'hypothyroïdie, à l'hyperthyroïdie et à l'hypertension. Dans l'ensemble, les cliniciens experts consultés par l'ACMTS dans le cadre du présent examen sont d'avis que le profil d'innocuité du PEM-LEN observé dans cet essai semble concorder avec le profil connu de chacun des médicaments administrés en monothérapie (PEM ou LEN) et qu'aucune nouvelle préoccupation n'est soulevée en matière d'innocuité. En outre, les EI survenus au cours de l'essai sont généralement maîtrisables par des interruptions de doses ou l'abandon du PEM ou du LEN ou des deux, ou par une diminution de la dose du LEN, avec ou sans traitement concomitant par des stéroïdes.

Évaluation critique

L'essai KEYNOTE-775 est un essai ouvert, les chercheurs et les patientes connaissent donc le traitement qui est administré, ce qui augmente les risques de biais de détection et d'exécution et peut influencer sur la déclaration des critères d'évaluation subjectifs (c.-à-d. l'innocuité et la QVLS). On ignore le sens du biais anticipé lié à ces critères d'évaluation.

Quarante-sept patientes (13,7 %) du groupe du PEM-LEN et 37 (11,4 %) du groupe du TCM ont reçu des anticancéreux comme médicaments concomitants. Les répercussions de la prise concomitante de ces anticancéreux sur l'évaluation de l'efficacité comparative des deux groupes de traitement demeurent inconnues. Néanmoins, en raison du faible nombre de patientes recevant chacun de ces médicaments (p. ex., carboplatine, cisplatine, doxorubicine, paclitaxel, LEN et PEM), les cliniciens experts consultés par l'ACMTS considèrent que le fait de ne pas connaître les répercussions possibles sur l'évaluation de l'efficacité comparative (PEM-LEN contre TCM) est négligeable.

Les résultats rapportés par les patientes et la QVLS — échelle de l'état de santé général du questionnaire EORTC QLQ-C30 — sont évalués comme un critère d'évaluation secondaire. Toutefois, il n'y a aucun ajustement pour réduire le risque d'erreur de type I. Les autres résultats rapportés par les patientes (score au questionnaire EORTC QLQ-C30 sur le fonctionnement physique, score au questionnaire EORTC QLQ-EN24 sur les symptômes urologiques et score au questionnaire EQ-EVA [échelle visuelle analogique]) sont évalués comme critères d'évaluation exploratoires. Il y a un risque possible de biais en raison du nombre élevé de patientes chez qui on n'a pas effectué toutes les mesures, d'un manque important de données et du devis ouvert de l'essai. Dans l'ensemble, on ignore l'ampleur et le sens des biais relatifs aux critères d'évaluation rapportés par les patientes, et les résultats relatifs à la QVLS devraient être considérés seulement comme étant des données probantes à l'appui.

L'analyse primaire de la SSP, de la SG et du TRO repose sur l'analyse selon l'intention de traiter. Parmi les patientes dont la maladie n'est pas associée à une déficience du SRM, on constate des écarts importants au protocole chez 17 patientes, soit chez 9 patientes (2,6 %) du groupe du PEM-LEN et 8 patientes (2,3 %) du groupe du TCM. Aucune analyse selon le protocole n'a été effectuée pour évaluer la concordance entre les résultats de cette analyse et ceux de l'analyse selon l'intention de traiter. Toutefois, étant donné que la proportion de patientes présentant des écarts importants au protocole est relativement faible et équilibrée dans les deux groupes, ses répercussions sur les résultats relatifs à l'efficacité comparative (PEM-LEN contre TCM) devraient être négligeables.

Par ailleurs, la durée médiane du suivi des patientes chez qui la maladie n'est pas associée à une déficience du SRM est de 12,2 mois, ce qui est relativement court et peut signifier que les données sur la survie (p. ex., la SG) évoluent. Même si les critères précisés dans le protocole sont satisfaits pour les analyses de l'efficacité, la surveillance de l'innocuité et de l'efficacité se poursuit.

Il s'agit d'un essai multinational et multicentrique. Parmi les 67 centres participants répartis dans 21 pays, un total de 58 patientes du Canada ont participé à l'essai, réparties dans 11 centres au pays. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS jugent que la population de l'essai KEYNOTE-775 reflète celle visée par la demande, et que la généralisation des résultats de cet essai pivot aux milieux cliniques canadiens n'est pas préoccupante.

Comparaisons indirectes

Nous n'avons pas trouvé de données probantes comparatives indirectes.

Autres données probantes pertinentes

Un autre essai pertinent (KEYNOTE-146) inclus dans la demande soumise par le promoteur à l'ACMTS est pris en considération pour fournir des données probantes complémentaires à plus long terme dans le cadre de cette revue.

Description de l'étude

L'essai KEYNOTE-146 est un essai de phase Ib/II en cours, à un seul groupe d'intervention, multinational et mené en mode ouvert sur le PEM-LEN chez des patientes atteintes de certaines tumeurs solides, dont le cancer de l'endomètre. Cette revue ne rend compte que de la cohorte de patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé qui n'est pas associé à une forte IMS ou à une déficience du SRM.

Les patientes recrutées sont âgées de 18 ans ou plus et atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé qui n'est pas associé à une déficience du SRM confirmé par un examen histologique ou cytologique, ont déjà reçu un ou deux traitements à action générale et présentent un indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1 et une espérance de vie d'au moins 12 semaines.

Les patientes (N = 94) sont traitées par le PEM-LEN à raison de 200 mg de PEM par voie intraveineuse une fois toutes les trois semaines (maximum de 35 traitements) et de 20 mg de LEN par voie orale une fois par jour. Le critère d'évaluation principal de l'efficacité est le TRO à la 24^e semaine. Les principaux critères d'évaluation secondaires sont le TRO, la durée de réponse, la SSP et la SG.

À la date limite de collecte des données (10 janvier 2019), la durée médiane du traitement par le PEM-LEN est de 7,38 mois. Dans l'ensemble, le suivi médian est de 18,7 mois. À la date limite de collecte des données de la mise à jour de l'analyse (18 août 2020), le suivi médian est de 35,8 mois.

Efficacité

Survie globale

À la date limite de collecte des données du 10 janvier 2019, la SG médiane est de 16,4 mois (IC à 95 % de 13,5 à 25,9). La probabilité de survie des patientes est de 69,5 % (IC à 95 %

de 58,6 à 78,1 %) à la 12^e semaine, de 43,8 % (IC à 95 % de 31,2 à 55,7 %) à la 18^e semaine et de 39,2 % (IC à 95 % de 26,7 à 51,5 %) à la 24^e semaine. À la mise à jour de l'analyse (18 août 2020), la SG médiane est de 17,2 mois (IC à 95 % de 15,0 à 25,8).

Survie sans progression

À la date limite de collecte des données du 10 janvier 2019, la SSP médiane est de 5,4 mois (IC à 95 % de 4,4 à 7,6). Le taux de SSP est de 49,4 % au 6^e mois, de 33,2 % au 12^e mois et de 33,2 % au 18^e mois. À la mise à jour de l'analyse (18 août 2020), la SSP médiane est de 7,4 mois (IC à 95 % de 4,4 à 7,6).

Taux de réponse objective

À la date limite de collecte des données du 10 janvier 2019, parmi les patientes recrutées au moins 26 semaines avant cette date, 36 des 94 patientes obtiennent une réponse objective, entraînant un TRO de 38,3 % (IC à 95 % de 28,5 à 48,9). Les résultats de l'analyse mise à jour (18 août 2020) concordent avec ceux de l'analyse effectuée à la première date limite de collecte des données du 10 janvier 2019.

Durée de réponse

D'après l'évaluation par la méthode de Kaplan-Meier (limite de produit) pour les données censurées, la durée de réponse médiane n'est pas atteinte (IC à 95 % de 6,3 à non atteinte).

Innocuité

À la date limite de collecte des données du 10 janvier 2019, toutes les patientes ont connu au moins un EIAT (N = 94, 100 %). Les EIAT les plus fréquents (survenus chez au moins 50 % des patientes) sont l'hypertension (63,8 %), la diarrhée (62,8 %), la fatigue (54,3 %) et la perte d'appétit (51,1 %). La proportion de patientes ayant connu un EIG est de 52,1 %. Les EIG les plus fréquents (survenus chez plus de 5 % des patientes) sont l'hypertension (7,4 %) et les douleurs abdominales (5,3 %). La proportion de patientes ayant subi un EI entraînant l'abandon du traitement est de 25,5 %. Les événements entraînant l'abandon du traitement survenus le plus souvent sont la faiblesse musculaire et la pancréatite (chacune chez 2,1 % des patientes). Trois patientes (3,2 %) sont décédées des suites d'EI. Dans l'ensemble, le profil d'innocuité du PEM-LEN concorde en général avec le profil connu de chacun des médicaments administrés en monothérapie (PEM ou LEN), et aucune nouvelle préoccupation en matière d'innocuité n'ayant été soulevée pour la combinaison.

Évaluation critique

La principale limite de l'essai KEYNOTE-146 est le devis à un seul groupe d'intervention, qui ne comporte donc aucun groupe comparateur. Un tel devis, en plus de ne pas tenir compte des facteurs de confusion, empêche de soutenir une conclusion de causalité (c.-à-d., les résultats ne peuvent être attribués directement au PEM). Sans comparateur de référence ni analyse statistique des hypothèses, il est impossible d'évaluer le bénéfice thérapeutique relatif ou l'innocuité du PEM par rapport à d'autres traitements offerts (comme la chimiothérapie chez cette population).

Dans l'ensemble, aucun enjeu apparent de généralisabilité n'a été relevé.

Conclusion

Le promoteur a soumis un ECR de phase III, comparatif avec traitement de référence, multinational et mené en mode ouvert (KEYNOTE-775) dans le cadre de cet examen. Comparativement au TCM, le traitement par le PEM-LEN procure un bénéfice statistiquement significatif et d'importance clinique pour ce qui est de la SG, de la SSP et du TRO dans le traitement du cancer de l'endomètre avancé qui n'est pas associé à une forte IMS ou à une déficience du SRM, chez l'adulte dont la maladie a progressé après une chimiothérapie à action générale à base de sels de platine, et qui n'est pas admissible à l'intervention chirurgicale ou à la radiothérapie curatives. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS dans le cadre de cet examen indiquent que le profil d'innocuité du PEM-LEN constaté dans cet essai semble concorder avec le profil connu de chacun des médicaments administrés en monothérapie (PEM ou LEN) et qu'aucune nouvelle préoccupation en matière d'innocuité n'est soulevée. Les EI survenus au cours de cet essai sont généralement maîtrisables par des interruptions de doses ou l'abandon du PEM ou du LEN ou des deux, ou par une diminution de la dose du LEN, avec ou sans traitement concomitant par des stéroïdes.

Données probantes économiques

Tableau 3 : Cout et rapport cout/efficacité

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout/utilité Modèle à survie partitionnée
Population cible	Traitement de deuxième intention chez la femme adulte atteinte d'un cancer de l'endomètre avancé qui n'est pas associé à une forte IMS ou à une déficience du SRM, dont la maladie a progressé après une chimiothérapie à action générale à base de sels de platine, et qui n'est pas admissible à l'intervention chirurgicale ou à la radiothérapie curatives.
Traitement	Pembrolizumab en combinaison avec le lenvatinib (PEM-LEN)
Prix indiqué	PEM en solution de 100 mg : 4 400 \$ le flacon de 100 mg/4 ml
Posologie	PEM : 200 mg toutes les trois semaines ou 400 mg toutes les six semaines LEN : 20 mg par voie orale, une fois par jour
Cout du traitement	15 949 \$ par cycle de 28 jours
Comparateur	Chimiothérapie (doxorubicine ou paclitaxel) au choix du médecin
Perspective	Payeur de soins de santé financé par les fonds publics au Canada
Critères d'évaluation	AVAQ, AV
Horizon temporel	Vie entière (20 ans)
Principale source de données	Un essai clinique randomisé de phase III multicentrique mené en mode ouvert (KEYNOTE-775)
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> • L'extrapolation à long terme des données sur la SG et la SSP sont probablement surestimées, entraînant des estimations invraisemblables sur le plan clinique de la proportion de patientes vivantes à divers moments.

Aspect	Description
	<ul style="list-style-type: none"> • Le promoteur utilise un modèle à survie partitionnée, ce qui laisse croire à un biais de survie après la progression qui avantage le PEM et dont l'ampleur est incertaine si l'on se fie aux données de l'essai. • Le modèle du promoteur ne prend pas en considération les patientes traitées de nouveau par une chimiothérapie à base de sels de platine; par conséquent, on ne connaît pas le rapport cout/efficacité par rapport aux traitements à base de sels de platine. • Le prix du LEN utilisé dans l'analyse ne reflète pas la tarification pancanadienne. De plus, les formules utilisées pour calculer le cout du LEN par administration sont incertaines en ce sens que les formats d'emballage ne sont pas les mêmes que ceux figurant dans la monographie du produit. • Le prix de la doxorubicine ne correspond pas au prix le plus bas accessible au public et le calcul du promoteur concernant le gaspillage de médicament est incertain.
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> • La nouvelle analyse de l'ACMTS pallie les limites soulevées précédemment en choisissant d'autres extrapolations de la survie et en mettant à jour les couts du lenvatinib, de la doxorubicine et du paclitaxel d'après les sources accessibles au public. • La nouvelle analyse de l'ACMTS entraîne un RCED de 366 399 \$ l'AVAQ (couts différentiels = 150 222 \$; AVAQ différentielles = 0,41) pour le PEM-LEN par rapport au traitement au choix du médecin, la probabilité que le PEM-LEN soit rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée étant de 0 %. D'après les nouvelles analyses de l'ACMTS, même si le prix du PEM était réduit de 100 %, le PEM-LEN ne serait pas rentable à ce seuil. Le rapport cout/efficacité du PEM-LEN par rapport à celui d'un autre traitement par une chimiothérapie à base de sels de platine est inconnu.

AV = année de vie; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; IMS = instabilité microsatellitaire; LEN = lenvatinib; PEM = pembrolizumab; PEM-LEN = pembrolizumab en combinaison avec le lenvatinib; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; SG = survie globale; SRM = système de réparation des mésappariements; SSP = survie sans progression

Impact budgétaire

L'ACMTS soulève les limites clés suivantes dans l'analyse du promoteur : les prix du paclitaxel et de la doxorubicine ne correspondent plus à la réalité et le prix du LEN ne reflète pas les prix payés par les régimes d'assurance médicaments publics; la proportion des cas de cancer de l'endomètre avancé ou métastatique est incertaine; une incertitude persiste concernant la part de marché des comparateurs, de même que la pénétration du marché du traitement par le PEM-LEN.

La nouvelle analyse de l'ACMTS comprend la mise à jour des prix du lenvatinib, du paclitaxel et de la doxorubicine, la révision de la part de marché des comparateurs d'après les cliniciens experts, l'exclusion de données d'essais cliniques associées à la composition du marché et l'exclusion des couts liés à la détermination du statut microsatellitaire et du SRM.

À la lumière des nouvelles analyses de l'ACMTS, l'impact budgétaire triennal attendu de l'arrivée du PEM-LEN dans le traitement du cancer de l'endomètre qui n'est pas associé à une forte IMS ou à une déficience du SRM en contexte de deuxième intention ou plus pour les régimes d'assurance médicaments publics est de 106 543 254 \$ (première année : 9 469 160 \$; deuxième année : 40 112 025 \$; troisième année : 56 962 069 \$). L'estimation de l'impact budgétaire est très sensible à la proportion de personnes atteintes d'un cancer de l'endomètre considéré comme étant avancé.

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 13 juillet 2022

Absences : Deux membres du CCEM sont absents.

Conflits d'intérêts : Aucun.