

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Pembrolizumab (Keytruda)

Indication : Dans le traitement de première intention du cancer colorectal métastatique associé à une forte instabilité microsatellitaire (IMS) ou à une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN chez l'adulte

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'un tribunal 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?

L'ACMTS recommande le remboursement de Keytruda (pembrolizumab) dans le traitement de première intention en monothérapie du cancer colorectal métastatique associé à une forte instabilité microsatellitaire (IMS) ou à une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (SRM) sous réserve de certaines conditions.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Keytruda ne devrait être remboursé que s'il est prescrit par des cliniciens ayant de l'expérience en immunooncologie et dans le traitement du cancer colorectal, et si son prix est réduit.

Quels sont les patients admissibles?

Keytruda ne devrait être remboursé que pour le traitement du cancer colorectal métastatique associé à une forte IMS ou à une déficience du SRM chez les patients jamais traités auparavant et qui présentent un bon indice fonctionnel au début du traitement par le pembrolizumab.

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

- Les données probantes issues d'un essai clinique montrent que Keytruda prolonge la survie, retarde la progression de la maladie et améliore la qualité de vie liée à la santé (QVLS), comparativement à la chimiothérapie de référence, chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique associé à une forte IMS ou à une déficience du SRM.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, chez la population indiquée, Keytruda n'est pas considéré comme une option rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée comparativement aux autres options actuellement remboursées. Une baisse de prix minimale de 21 % est nécessaire pour que Keytruda soit rentable au seuil de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, l'impact budgétaire sur trois ans du médicament serait de 67 056 712 \$.

Autres renseignements

Qu'est-ce que le cancer colorectal métastatique?

Le cancer colorectal est causé par des cellules cancéreuses qui prolifèrent dans les tissus du côlon ou du rectum et les détruisent. Lorsque la maladie devient métastatique, la tumeur se propage et endommage d'autres parties du corps. Selon des données de 2020, le cancer colorectal représente 12 % des nouveaux cas de cancer et 12 % des nouveaux décès par cancer, ce qui signifie que, cette année-là, 26 900 Canadiens ont reçu un diagnostic de cancer colorectal et 9 700 en sont morts. Au moment du diagnostic, environ 20 % à 25 % des patients sont déjà atteints d'une maladie métastatique, et jusqu'à 15 % présentent le sous-type associé à une forte IMS ou à une déficience du SRM.

Besoins non comblés chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique

Les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique associé à une forte IMS ou à une déficience du SRM ont un pronostic médiocre et obtiennent de mauvaises réponses à la chimiothérapie de référence.

Combien coûte Keytruda?

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

Recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA de l'ACMTS recommande le remboursement du pembrolizumab comme traitement de première intention en monothérapie du cancer colorectal métastatique associé à une forte IMS ou à une déficience du SRM, sous réserve des conditions énumérées au tableau 1.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification
Amorce du traitement	
1. Les patients n'ont pas reçu de traitement antérieur contre le cancer colorectal métastatique associé à une forte IMS ou à une déficience du SRM.	L'étude Keynote-177 a exclu les patients qui avaient reçu un traitement antérieur contre le cancer colorectal métastatique associé à une forte IMS ou à une déficience du SRM. Les patients inscrits à l'étude Keynote-177 étaient toujours admissibles s'ils avaient reçu une chimiothérapie adjuvante contre le cancer colorectal.
2. Les patients ont un bon indice fonctionnel.	L'étude Keynote-177 a exclu les patients dont l'indice fonctionnel ECOG était supérieur à 1 au départ.
Cessation	
1. Le remboursement du traitement doit être interrompu en cas de progression de la maladie selon les critères RECIST modifiés en fonction de la réponse immunitaire, ou d'effets toxiques non maîtrisables ou graves associés à l'immunothérapie.	Ce sont les critères utilisés pour l'arrêt du traitement dans l'étude Keynote-177.
2. Le remboursement doit être accordé pour un maximum de 24 mois ou de 35 doses, en l'absence de progression de la maladie.	Ce sont les critères utilisés dans l'étude Keynote-177 et dans la monographie de produit.
Prescription	
1. Seuls les cliniciens et les centres qui ont de l'expérience dans le domaine de l'immuno-oncologie et du traitement du cancer colorectal devraient être autorisés à prescrire le pembrolizumab.	Afin de s'assurer que les patients à qui le pembrolizumab convient reçoivent ce traitement, et d'optimiser la prise en charge des effets toxiques.
Prix	
1. Une baisse du prix.	Le pembrolizumab coûte plus cher que la chimiothérapie de référence. Une réduction du prix d'au moins 21 % est nécessaire pour que le médicament soit considéré comme rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée.

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; IMS = instabilité microsatellitaire; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; SRM = système de réparation des mésappariements de l'ADN.

Justification

Les données d'un essai comparatif randomisé (ECR) à devis ouvert, Keynote-177 (N = 307), montrent que le pembrolizumab à 200 mg administré par voie intraveineuse (i.v.) toutes les 3 semaines pendant une période maximale de 2 ans (ou de 35 doses) est associé à une survie sans progression (SSP) médiane plus longue (médiane de 16,5 mois; intervalle de confiance à 95 % [IC] de 5,4 à 32,4) que la chimiothérapie de référence (médiane de 8,2 mois; IC à 95 % de 6,1 à 10,2). Les temps de survie moyens restreints (évalués en raison de l'invalidation de l'hypothèse des risques proportionnels utilisée pour l'analyse de la SSP) étaient de 13,7 mois (IC à 95 % de 12,0 à 15,4) avec le pembrolizumab et de 10,8 mois (IC à 95 % de 9,4 à 12,2) avec la chimiothérapie de référence, soit une différence entre les groupes de 2,9 mois (IC à 95 % de 0,7 à 5,1) après 24 mois de suivi. D'après les analyses exploratoires, la QVLS s'est améliorée avec le pembrolizumab entre le début de l'étude et la semaine 18, alors qu'elle s'est détériorée avec la chimiothérapie de référence. Le pourcentage de patients ayant présenté des effets indésirables graves (EIG) était plus faible dans le groupe du pembrolizumab (40,5 %) que dans celui de la chimiothérapie de référence (52,4 %). D'après l'ensemble des données probantes, le CEEP conclut que le pembrolizumab répond aux besoins de prolonger autant que possible la durée de vie, de maintenir une bonne qualité de vie, de retarder le besoin de chimiothérapie, d'atténuer les symptômes, d'offrir une autre option thérapeutique et un mode d'administration plus simple par rapport à la chimiothérapie de référence.

En utilisant le prix du pembrolizumab soumis par le promoteur et les prix accessibles au public de tous les autres médicaments, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du pembrolizumab, estimé par l'ACMTS, est de 62 090 \$ par AVAQ par rapport à la chimiothérapie de référence. Il n'est donc pas considéré comme une option rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ chez l'adulte atteint d'un cancer colorectal métastatique associé à une forte IMS ou à une déficience du SRM. Pour que le pembrolizumab soit rentable à ce seuil, il faudrait réduire son prix. Compte tenu de l'incertitude associée aux données cliniques, y compris la question de savoir si le pembrolizumab procure un avantage statistiquement significatif sur le plan de la survie globale (SG), la réduction de prix estimée par l'ACMTS (21 %) est probablement sous-estimée.

Guide de mise en œuvre

1. Les patients de l'étude Keynote-177 qui ont cessé le traitement (prématurément ou à la fin de la période d'étude de deux ans) et qui présentaient une stabilisation de la maladie, voire une meilleure réponse, pouvaient recevoir jusqu'à 17 doses supplémentaires de pembrolizumab (environ une année supplémentaire de traitement) si la maladie évoluait par la suite. Le protocole de reprise du traitement était conforme à celui utilisé dans d'autres essais sur le pembrolizumab. Le CEEP, en accord avec un clinicien expert, juge raisonnable de reprendre le traitement par le pembrolizumab s'il a été interrompu après l'obtention d'une bonne réponse ou d'une stabilisation prolongée de la maladie et pour des raisons autres que l'évolution du cancer (p. ex., toxicité ou atteinte de la durée recommandée d'administration du traitement pendant 2 ans ou jusqu'à concurrence de 35 doses).
2. Au moment de la mise en application d'une recommandation de remboursement, les autorités sanitaires auraient sans doute intérêt à aborder la question du besoin

limité dans le temps du traitement chez les patients qui reçoivent actuellement une chimiothérapie en première intention contre un cancer colorectal métastatique associé à une forte IMS ou à une déficience du SRM et dont la maladie n'a pas évolué.

3. Le CEEP note que les données cliniques et économiques présentées à l'ACMTS par le promoteur portent uniquement sur l'utilisation du pembrolizumab chez des patients n'ayant pas reçu de traitement contre le cancer colorectal métastatique associé à une forte IMS ou à une déficience du SRM (c.-à-d. en première intention), ce qui correspond à la population de patients inscrite à l'étude Keynote-177. En revanche, l'étude Keynote-164 qui a évalué l'efficacité du pembrolizumab chez des patients déjà traités contre ce type de cancer a été considérée comme dépassant la portée de cet examen, car elle porte sur une indication approuvée par Santé Canada qui diffère de celle visée par la demande de remboursement du promoteur portant sur le traitement de première intention. Par conséquent, le CEEP n'a pas pu extrapoler les données probantes au-delà de la population de patients faisant l'objet de la présente demande d'examen du pembrolizumab.
4. Bien que l'étude Keynote-177 ait évalué l'administration du pembrolizumab à une dose de 200 mg par voie i.v. toutes les 3 semaines pendant un maximum de 2 ans (ou de 35 doses), le CEEP note l'absence de données probantes indiquant que cette posologie est supérieure celle utilisée dans les essais initiaux sur le pembrolizumab, soit de 2 mg/kg par voie i.v. Pour de nombreux patients, la dose fixe pourrait être plus élevée qu'une dose ajustée en fonction du poids, et également augmenter les coûts. Par conséquent, les autorités sanitaires devront décider si elles remboursent le pembrolizumab dans le traitement du cancer colorectal métastatique associé à une forte IMS ou à une déficience du SRM lorsqu'il est administré à une dose en fonction du poids de 2 mg/kg (plafonnée à 200 mg) ou à une dose fixe de 200 mg toutes les 3 semaines par voie i.v. Cette décision s'appliquera également à la posologie du pembrolizumab approuvée par Santé Canada qui consiste en l'administration de 400 mg par voie i.v. toutes les 6 semaines pendant un maximum de 2 ans (ou de 18 doses).

Points de discussion

- Les commentaires transmis à l'ACMTS par des groupes de patients et des cliniciens mettent en évidence que le cancer colorectal métastatique associé à une forte IMS ou à une déficience du SRM est un cancer agressif dont le pronostic est médiocre et qui ne répond pas bien au traitement de référence.
- Dans l'étude Keynote-177, la SG médiane chez les patients recevant le pembrolizumab n'avait pas été atteinte après 24 mois. Le rapport des risques instantanés (RRI) relatif à la SG donne un avantage numérique au pembrolizumab, comparativement au traitement de référence (RRI de 0,77; IC à 95 % de 0,54 à 1,09), bien que cette différence ne soit pas statistiquement significative. Des analyses de sensibilité ont été effectuées pour tenir compte du biais introduit par les permutations de traitement ou l'administration ultérieure d'un traitement anti-PD-1 ou anti-PD-L1 (mais pas par d'autres médicaments anticancéreux). Les analyses révèlent un large éventail d'estimations des RRI, indiquant que l'analyse primaire était sensible aux hypothèses formulées. Bien que les estimations ponctuelles du RRI donnent à penser que le pembrolizumab peut prolonger la SG par rapport à la chimiothérapie de référence, l'ampleur exacte de cet avantage est incertaine compte tenu de la variabilité de ces estimations et de la forte amplitude des intervalles de confiance.

- Les chimiothérapies de référence utilisées dans l'étude Keynote-177 comprenaient : FOLFOX ou mFOLFOX, FOLFOX combiné au bévacizumab, FOLFOX combiné au cétuximab, FOLFIRI, FOLFIRI combiné au bévacizumab, ou FOLFIRI combiné au cétuximab. D'après les cliniciens experts, ces chimiothérapies sont semblables à celles utilisées dans la pratique clinique canadienne, à l'exception du cétuximab qui n'est pas administré en première intention. De plus, certaines combinaisons de chimiothérapies utilisées dans la pratique canadienne (FOLFOX ou FOLFIRI combiné au panitumumab, FOLFOXIRI avec ou sans bévacizumab, CAPOX avec ou sans bévacizumab, capécitabine avec ou sans bévacizumab, 5-fluorouracil combiné à la leucovorine avec ou sans bévacizumab, et irinotécan en monothérapie) ne faisaient pas partie des comparateurs inclus dans l'essai ou le modèle d'analyse pharmacoéconomique du promoteur. Le CEEP fait remarquer que l'exclusion de ces comparateurs n'a probablement pas d'incidence sur les principales conclusions relatives à la rentabilité du pembrolizumab, car ces chimiothérapies de référence correspondent à celles utilisées à l'heure actuelle dans la pratique clinique au Canada.
- Le promoteur a fourni une comparaison de traitements indirecte (CTI) portant sur les chimiothérapies de référence utilisées comme comparateurs dans l'étude Keynote-177 ainsi que sur les schémas FOLFOX, FOLFIRI combiné au panitumumab, et CAPOX. Les limites associées à la structure des réseaux contenant peu de données et à l'importante hétérogénéité clinique et méthodologique, qui n'ont pu être totalement prises en compte, compliquent l'interprétation des résultats de la CTI. Il est impossible de déterminer si le pembrolizumab présente un avantage, un désavantage ou une équivalence par rapport aux comparateurs inclus dans la CTI.
- Le CEEP note que bien que, dans l'ensemble, la fréquence des effets indésirables (EI) soit comparable entre le pembrolizumab (97 %) et la chimiothérapie de référence (99 %) dans l'étude Keynote-177, les patients du groupe du pembrolizumab ont signalé moins d'effets indésirables graves (EIG) (41 % et 52 %). Les EI associés à l'immunothérapie étaient semblables à ceux typiquement rapportés dans la documentation comme étant liés au traitement par le pembrolizumab.
- Le modèle économique du promoteur était sensible aux hypothèses avancées concernant l'avantage du traitement par le pembrolizumab sur la SG, la durée du maintien de l'avantage sur la SSP après la période d'observation de l'essai, comparativement à la chimiothérapie de référence. Le CEEP conclut que la baisse de 21 % du prix du pembrolizumab nécessaire pour obtenir un RCED de 50 000 \$ par AVAQ est probablement prudente et sous-estimée.

Contexte

Santé Canada a autorisé l'emploi du pembrolizumab dans le traitement de première intention en monothérapie du cancer colorectal métastatique associé à une forte IMS ou à une déficience du SRM chez l'adulte. Le pembrolizumab est un inhibiteur du point de contrôle immunitaire ciblant le PD-1. Il est offert en solution pour perfusion i.v.; la posologie approuvée par Santé Canada pour cette indication est de 200 mg toutes les 3 semaines ou de 400 mg toutes les 6 semaines, par voie i.v., jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables ou, en l'absence de progression de la maladie, jusqu'à l'administration de 35 doses de 200 mg ou de 18 doses de 400 mg ou pendant une période maximale de 24 mois, la plus longue de ces deux périodes étant retenue.

Sources d'information utilisées par le Comité

Pour formuler sa recommandation, le CCEM a examiné les renseignements suivants :

- l'examen d'un ECR mené chez des adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique associé à une forte IMS ou à une déficience du SRM et d'une CTI fournie par le promoteur;
- les points de vue des patients recueillis par deux groupes de défense des intérêts des patients : Cancer colorectal Canada (CCC) et le Colorectal Cancer Resource & Action Network (CCRAN);
- les commentaires des régimes publics d'assurance médicaments et des organismes de lutte contre le cancer qui participent au processus d'examen de l'ACMTS;
- les points de vue de trois cliniciens spécialistes expérimentés dans le diagnostic et le traitement du cancer colorectal;
- les commentaires de groupes de cliniciens, y compris le Comité consultatif sur les médicaments en oncologie gastro-intestinale d'Action Cancer Ontario, le Canadian Gastrointestinal Oncology Evidence Network, le Conseil consultatif médical de Cancer colorectal Canada et d'autres cliniciens traitant les cancers gastro-intestinaux;
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

Observations de patients

Deux groupes de patients, CCR et le CCRAN, ont fourni des commentaires dans le cadre de cette demande d'examen. Les points de vue des patients proviennent d'enquêtes en ligne, de groupes de discussion et d'entrevues téléphoniques. Voici le résumé des principales observations recueillies :

- Les répondants indiquent que la fatigue et la douleur sont les principaux symptômes de la maladie, de même que la présence de sang dans les selles, la diarrhée et les crampes abdominales. Le cancer colorectal limite leur capacité à travailler, à remplir leurs obligations familiales et à participer à d'autres activités quotidiennes. Les patients, tout comme leurs aidants, font état d'une santé mentale précaire et d'une piètre qualité de vie.
- Les patients attendent des nouveaux traitements qu'ils guérissent la maladie, prolongent la survie, soulagent les symptômes, améliorent la qualité de vie, retardent le besoin de chimiothérapie, aient moins d'effets secondaires, s'administrent de manière plus simple et fournissent une autre option thérapeutique.
- Les patients signalent que les EI liés à la chimiothérapie sont particulièrement difficiles à supporter, en particulier la fatigue et les nausées, mais aussi les vomissements, les douleurs, les éruptions, la neuropathie, la perte de cheveux et le faible nombre de plaquettes. Par conséquent, tous les traitements susceptibles de remplacer la chimiothérapie, d'avoir moins d'effets secondaires ou de retarder le besoin de chimiothérapie ont de l'importance à leurs yeux.

Observations des régimes d'assurance médicaments

Les commentaires ont été obtenus des neuf provinces (ministères de la Santé ou organismes de lutte contre le cancer) qui participent aux examens de demandes de remboursement effectués par l'ACMTS. Le Groupe consultatif provincial a relevé les facteurs suivants comme étant susceptibles d'avoir une incidence sur la mise en œuvre d'un remboursement :

- les nombreux critères cliniques d'admissibilité, y compris la question de savoir si les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique associé à une forte IMS ou à une déficience du SRM qui ont reçu d'autres traitements par voie générale en première intention et dont la maladie a évolué devraient être admissibles au remboursement du pembrolizumab dans le cadre de traitements ultérieurs;
- les obstacles liés au diagnostic du cancer colorectal métastatique associé à une forte IMS ou à une déficience du SRM et à la surveillance des effets du traitement;
- la question de savoir si l'administration de 17 doses supplémentaires (1 an) ou la reprise du traitement jusqu'à la progression de la maladie, selon la première occurrence, est raisonnable.

Données probantes cliniques

Essais cliniques

La revue de l'ACMTS porte sur un ECR ouvert (Keynote-177), qui compare le pembrolizumab administré à raison de 200 mg par voie i.v. toutes les 3 semaines à la chimiothérapie de référence afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité chez des adultes atteints d'un cancer colorectal, non résécable ou métastatique, associé à une forte IMS ou à une déficience du SRM. L'étude a réparti au hasard 307 patients dans 120 centres situés dans 23 pays. Les patients faisant partie du groupe de la chimiothérapie de référence étaient autorisés à passer dans le groupe du pembrolizumab en cas de progression de la maladie, et tous les patients pouvaient recevoir ultérieurement des médicaments anticancéreux.

L'étude Keynote-177 a recruté des adultes atteints d'un cancer colorectal associé à une forte IMS ou à une déficience du SRM, de stade IV et confirmé localement. Les patients admissibles devaient être âgés de 18 ans ou plus, avoir un indice fonctionnel ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) de 0 ou 1, établi 10 jours avant le début du traitement, et une espérance de vie supérieure à 3 mois. Les patients n'avaient pas été traités auparavant, mais ils pouvaient avoir reçu une chimiothérapie adjuvante contre le cancer colorectal si celle-ci avait pris fin au moins 6 mois avant la randomisation.

Les caractéristiques initiales des patients étaient, en général, similaires entre les groupes du pembrolizumab et de la chimiothérapie de référence. On note des différences entre les groupes du pembrolizumab et de la chimiothérapie de référence quant aux pourcentages suivants : femmes (53,6 % et 46,8 %), patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 0 (49,0 % et 54,5 %), patients atteints de métastases hépatiques ou pulmonaires (56,2 % et 47,4 %) et patients atteints d'autres types de métastases (43,8 % et 52,6 %).

Les principales préoccupations concernant la validité interne de l'étude Keynote-177 sont son devis ouvert et le passage des patients du groupe de la chimiothérapie de référence au groupe du pembrolizumab. Par ailleurs, les patients de chacun des groupes pouvaient ultérieurement recevoir des traitements anticancéreux, notamment d'autres médicaments anti-PD-1/PD-L1, après la progression de la maladie. Bien qu'aucun patient ne soit passé du pembrolizumab à la chimiothérapie de référence, 56 patients (36,4 %) sont passés de la chimiothérapie de référence au pembrolizumab. De plus, 44 (28,6 %) patients dans le groupe de la chimiothérapie de référence et 44 (28,8 %) dans celui du pembrolizumab ont par la suite reçu un traitement anticancéreux. Les différences sur le plan de la permutation des groupes et l'utilisation subséquente de médicaments anticancéreux ont pu introduire un biais ayant une incidence sur les analyses de survie.

La généralisation des résultats de l'étude est principalement limitée par l'exclusion des patients ayant un indice fonctionnel ECOG égal ou supérieur à 2 et l'inclusion de traitements de référence contenant du cétuximab, lesquels ne sont généralement pas utilisés dans la pratique clinique canadienne.

Critères d'évaluation

L'ACMTS établit les critères d'évaluation a priori dans le protocole de sa revue systématique. Le CEEP a examiné ceux que voici :

- la SSP;
- la SG;
- le taux de réponse;
- la QVLS;
- la durée de maîtrise de la maladie;
- les effets indésirables.

Les critères principaux d'évaluation de l'étude Keynote-177 étaient la SSP et la SG. La SSP a été définie comme le temps écoulé entre la randomisation et soit la progression de la maladie évaluée au moyen d'un examen d'imagerie réalisé à l'insu dans un service centralisé indépendant, conformément aux critères RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*), soit le décès toutes causes confondues.

Le taux de réponse objective (TRO) et les EI ont été évalués en tant que critères secondaires. Tous les autres critères d'efficacité étaient exploratoires.

Efficacité

La SSP médiane était plus longue dans le groupe du pembrolizumab (médiane de 16,5 mois; IC à 95 % de 5,4 à 32,4) que dans celui de la chimiothérapie de référence (médiane de 8,2 mois; IC à 95 % de 6,1 à 10,2), ce qui se traduit par un RRI de 0,60 (IC à 95 % de 0,45 à 0,80). Toutefois, étant donné que l'hypothèse des risques proportionnels a été rejetée, ce qui a pu fausser les RRI, le temps de survie moyen restreint a été calculé. Après 24 mois de suivi, ce laps de temps était plus long avec le pembrolizumab (moyenne de 13,7 mois; IC à 95 % de 12,0 à 15,4) qu'avec la chimiothérapie de référence (moyenne de 10,8 mois; IC à 95 % de 9,4 à 12,2; différence entre les groupes de 2,9 mois; IC à 95 % de 0,7 à 5,1).

La SG médiane n'avait pas été atteinte après 24 mois; toutefois, on a calculé que son RRI était de 0,77 (IC à 95 % de 0,54 à 1,09) donnant l'avantage au traitement par le pembrolizumab, mais qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative avec la chimiothérapie de référence. Les analyses de sensibilité concernant la SG ont généré un large éventail d'estimations des RRI et de grands intervalles de confiance, ce qui indique qu'elles étaient sensibles aux hypothèses formulées et que leur précision est limitée. L'ampleur exacte de l'effet du traitement par le pembrolizumab sur la SG est donc incertaine.

Le taux de réponse globale (TRG) était un critère d'évaluation secondaire de l'étude et il était plus élevé dans le groupe du pembrolizumab (TRG de 43,8 %; IC à 95 % de 35,8 % à 52,0 %) que dans celui de la chimiothérapie de référence (TRG de 33,1 %; IC à 95 % de 25,8 % à 41,4 %). L'écart de 10,7 % entre les groupes (IC à 95 % de -0,2 % à 21,3 %) n'était pas statistiquement significatif après ajustement en raison de comparaisons multiples. Notons que 11,1 % des patients dans le groupe du pembrolizumab et 3,9 % dans celui de la chimiothérapie de référence ont obtenu une réponse complète.

Les autres résultats de l'étude Keynote-177 ont été évalués en tant que critères exploratoires. Le temps médian écoulé jusqu'à l'obtention d'une réponse était comparable entre le pembrolizumab (2,2 mois) et la chimiothérapie de référence (2,1 mois). La durée médiane de la réponse n'a pu être comparée, car elle n'a pas été rapportée pour le groupe du pembrolizumab; cependant, le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse prolongée était plus élevé dans ce groupe que dans celui de la chimiothérapie de référence à 6, 9, 12, 18 et 24 mois. La QVLS a été mesurée à l'aide des changements obtenus aux questionnaires EORTC QLQ-C30 (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30*) et EQ-5D-3L, entre le début de l'étude et la semaine 18. Pendant ce laps de temps, les scores de l'EORTC QLQ-C30 se sont améliorés de 3,33 points dans le groupe du pembrolizumab (IC à 95 % de -0,05 à 6,72) alors qu'ils ont diminué de 5,63 points (IC à 95 % de -9,32 à -1,94) dans le groupe de la chimiothérapie de référence (différence entre les groupes de 8,96 points; IC à 95 % de 4,24 à 13,69). La différence minimale d'importance (DMI) pour les patients atteints de cancer colorectal est de 5 points. Les scores à l'échelle visuelle analogique du questionnaire EQ-5D-3L et les valeurs d'utilité entre le début de l'étude et la semaine 18 se sont également améliorés avec le traitement par le pembrolizumab. Les scores à l'échelle visuelle analogique ont augmenté de 4,50 points (IC à 95 % de 1,16 à 7,83) dans le groupe du pembrolizumab et diminué de 2,88 points (IC à 95 % de -6,46 à 0,69) dans celui de la chimiothérapie de référence, soit une différence de 7,38 points (IC à 95 % de 2,82 à 11,93 points) en faveur du pembrolizumab (la DMI est de 6 points pour les patients atteints de cancer). Les valeurs d'utilité selon le questionnaire EQ-5D-3L ont augmenté de 0,04 point par rapport au début de l'étude (IC à 95 % de 0,00 à 0,08) dans le groupe du pembrolizumab, mais ont diminué de 0,01 point (IC à 95 % de -0,05 à 0,02) dans le groupe de la chimiothérapie de référence, soit une différence de 0,05 point (IC à 95 % de 0,00 à 0,10) en faveur du pembrolizumab, ce qui cadre avec la DMI de 0,05 établie pour les patients atteints de cancer.

Effets néfastes (innocuité)

Le pourcentage de patients ayant présenté un EI était de 97,4 % dans le groupe du pembrolizumab et de 99,3 % dans celui de la chimiothérapie de référence. Les EI les plus fréquents dans les deux groupes étaient les troubles gastro-intestinaux et la fatigue. Le pourcentage de patients ayant signalé des EIG était plus faible dans le groupe du pembrolizumab (40,5 %) que dans celui de la chimiothérapie de référence (52,4 %). La fréquence des EI ayant mené à l'arrêt du traitement, au décès ou au décès attribuable à un EI était semblable entre les deux groupes (pembrolizumab : 17,6 %; chimiothérapie de référence :

16,8 %). La fréquence des EI d'origine immunitaire (considérés comme des effets indésirables d'intérêt dans la revue de l'ACMTS) était plus élevée dans le groupe du pembrolizumab (30,7 %) que dans celui de la chimiothérapie de référence (12,6 %), ce qui n'est pas surprenant compte tenu des modes d'action différents de ces traitements. Les EI d'origine immunitaire signalés le plus souvent étaient les suivants : hypothyroïdie, colite, hyperthyroïdie, pneumonite, insuffisance surrénalienne, hépatite et réactions liées à la perfusion. Cependant, la fréquence des réactions liées à la perfusion était supérieure dans le groupe de la chimiothérapie de référence (7,7 %) par rapport au groupe du pembrolizumab (2,0 %).

Données probantes indirectes

La CTI soumise par le promoteur compare l'efficacité et l'innocuité du pembrolizumab et d'interventions concurrentes dans le traitement du cancer colorectal métastatique associé à une forte IMS ou à une déficience du SRM. Ces interventions sont les protocoles de chimiothérapie CAPOX, panitumumab combiné au FOLFOX et les chimiothérapies de référence utilisées dans l'étude Keynote-177. Les critères d'évaluation sont la SSP, la SG, le TRO et l'innocuité. Une métaanalyse en réseau (MR) de type bayésien a été employée pour les comparaisons. La MR de référence pour la SG et la SSP portait sur toutes les études incluses et a utilisé un sous-groupe de patients de l'essai Keynote-177 qui n'avaient pas reçu de traitement par le bévaccizumab.

La MR inclut cinq études (principalement des ECR ouverts de phase II ou III), dont l'étude keynote-177. L'analyse de la SG dans le scénario de référence ne révèle aucune différence entre le pembrolizumab et la chimiothérapie de référence ou les autres traitements. Les résultats des autres analyses de la SG (p. ex., analyse variable dans le temps, ajustement pour différentes méthodes de permutation) sont, en général, comparables. En ce qui concerne la SSP, l'analyse du scénario de référence favorise le pembrolizumab par rapport à tous les autres traitements, notamment le schéma CAPOX en ce qui a trait au TRO. Le pembrolizumab s'avère également dominant par rapport aux traitements de comparaison, car il a une probabilité plus faible d'entraîner des EI de grade 3 ou plus, des EI de grade 3 ou plus liés au traitement et des EIG liés au traitement. Aucun traitement ne s'avère supérieur aux autres en ce qui concerne les interruptions dues à des EI.

Les principales limites de la MR sont l'exclusion du bévaccizumab comme comparateur, le recours à de petits réseaux comportant peu de données et l'importante hétérogénéité clinique et méthodologique qui n'a pas été abordée de manière adéquate. Ces limites empêchent de tirer des conclusions définitives quant à l'efficacité et l'innocuité comparatives du pembrolizumab.

Données probantes économiques

Coût et rapport coût/efficacité

Le pembrolizumab est offert en flacon de 100 mg/4 ml, au prix de 4 400 \$ le flacon. La posologie recommandée est de 200 mg toutes les 3 semaines, ce qui amène le coût du traitement à 11 733 \$ pour 28 jours (8 800 \$ par cycle).

Le promoteur a soumis une analyse coût/utilité du pembrolizumab à l'aide d'un modèle de survie partitionnée composé de trois états de santé : la SSP (temps écoulé avant la

première progression documentée de la tumeur, la survenue d'effets toxiques inacceptables ou le décès toutes causes confondues), la progression de la maladie et le décès. Les coûts différentiels et les AVAQ associés au pembrolizumab et à trois comparateurs : la chimiothérapie de référence, l'oxaliplatine combinée à la leucovorine et au 5-fluorouracil (mFOLFOX6) et au panitumumab (mFOLFOX6-PAN), et l'irinotécan combiné à la leucovorine, au 5-FU (FOLFIRI) et au panitumumab (FOLFIRI-PAN) ont été estimés. Le promoteur a supposé que la chimiothérapie de référence compte six schémas thérapeutiques : mFOLFOX6, FOLFIRI, mFOLFOX6 combiné au cétuximab, FOLFIRI combiné au cétuximab, mFOLFOX6 combiné au bévacizumab et FOLFIRI combiné au bévacizumab. Les données utilisées pour caractériser la SSP, la SG, la durée du traitement et le risque d'EI associés au pembrolizumab et aux chimiothérapies de référence utilisées comme comparateurs proviennent de l'étude Keynote-177. Pour modéliser la SSP, la SG, la durée du traitement et la probabilité d'EI associées aux comparateurs indirects (c.-à-d. FOLFIRI-PAN et mFOLFOX6-PAN), le promoteur a eu recours à une MR. L'analyse économique a été entreprise selon un horizon temporel de 15 ans du point de vue d'un payeur de soins de santé du secteur public.

L'ACMTS a relevé les limites suivantes dans l'analyse du promoteur :

- Le promoteur a utilisé des valeurs d'utilité propres à un traitement, ce qui ne correspond pas aux pratiques privilégiées par l'ACMTS. De plus, les valeurs d'utilité selon le questionnaire EQ-5D-3L appliquées aux états de santé « avant la progression de la maladie » et « après la progression de la maladie » ne sont pas valides parce qu'elles sont très proches de celles que l'on observerait normalement au sein d'une population de patients ne présentant pas de maladie métastatique.
- Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS dans le cadre de cette revue estiment que les hypothèses retenues quant à la question de savoir si les patients ont reçu le bévacizumab de marque (Avastin) (86 %) par rapport au biosimilaire équivalent (14 %), et le degré de gaspillage de médicaments associé à l'administration du bévacizumab et du panitumumab ne reflètent pas la réalité de la pratique clinique.
- L'approche du promoteur pour définir les traitements de comparaison limite la possibilité de les comparer à la pratique clinique canadienne. Les comparateurs comprenaient des schémas thérapeutiques comportant du cétuximab qui ne font pas l'objet d'un remboursement pour cette indication au Canada, ainsi que des schémas thérapeutiques qui ne sont pertinents que pour un sous-ensemble restreint des patients atteints d'un cancer colorectal associé à une forte IMS ou à une déficience du SRM, métastatique ou non résécable. L'approche exclut également plusieurs comparateurs pertinents qui font partie des traitements de référence actuellement utilisés au Canada.
- L'estimation du coût de l'administration des médicaments par voie i.v. retenue par le promoteur ne reflète pas la pratique clinique canadienne d'après les commentaires des cliniciens experts consultés par l'ACMTS dans le cadre de cette revue.
- L'horizon temporel de 15 ans est trop bref pour estimer l'ensemble des coûts et des résultats pertinents pour la prise de décisions.

L'ACMTS a procédé à de nouvelles analyses pour tenter de pallier les limites relevées dans la demande du promoteur, notamment la révision des coefficients de pondération d'utilité pour la SSP et l'évolution des états de santé liés à la maladie, la révision des hypothèses relatives aux conditions d'administration du bévacizumab et du panitumumab dans la pratique clinique (c.-à-d. l'utilisation du biosimilaire et du prix du bévacizumab, l'ampleur du gaspillage de médicaments), la révision de l'hypothèse selon laquelle 0 % des patients recevant la chimiothérapie de référence servant de comparateur sont traités avec des

schémas comportant du cétuximab, la révision de l'estimation du coût de l'utilisation des ressources pour l'administration de médicaments par voie i.v. et la prolongation de la durée de l'horizon temporel. Dans le scénario de référence de l'ACMTS, le pembrolizumab et la chimiothérapie de référence sont considérés comme des traitements optimaux (c.-à-d. à la frontière d'efficacité), alors que les schémas mFOLFOX6-PAN et FOLFIRI-PAN ne le sont pas. Le pembrolizumab est plus cher (coût différentiel de 173 843 \$) et plus efficace (nombre d'AVAQ gagnées de 2,80) que la chimiothérapie de référence, ce qui amène son RCED à 62 090 \$ par AVAQ, comparativement à la chimiothérapie de référence. Le pembrolizumab a une probabilité de 1 % d'être rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ. Pour qu'il soit considéré comme rentable à ce seuil, par rapport à la chimiothérapie de référence, il faudrait réduire son prix d'au moins 21 %. L'estimation de l'avantage associé au pembrolizumab quant aux AVAQ gagnées est basée sur l'existence d'un lien présumé entre la SSP et la SG. L'examen clinique de l'ACMTS révèle que les données probantes issues de l'essai sont insuffisantes pour démontrer un bénéfice sur le plan de la SG. L'analyse coût/efficacité était sensible à cette hypothèse et à l'horizon temporel utilisé.

L'ACMTS n'a pas été en mesure d'évaluer la rentabilité des traitements comparateurs pertinents (capécitabine, capécitabine combinée au bévacizumab, fluorouracil, fluorouracil combiné au bévacizumab, FOLFIRI, CAPOX en monothérapie et irinotécan en monothérapie); la rentabilité du pembrolizumab par rapport à ces comparateurs est inconnue. De plus, 91 % du nombre estimé d'AVAQ gagnées avec le pembrolizumab, comparativement à la chimiothérapie de référence, l'ont été pendant la période extrapolée. Dans une analyse de scénario dans laquelle aucun avantage supplémentaire quant à la survie associée au pembrolizumab n'est envisagé au-delà de la période de l'essai par rapport à la chimiothérapie de référence, le RCED du pembrolizumab passe à 113 674 \$ par AVAQ gagnée, comparativement à la chimiothérapie de référence. Ces données donnent à penser que les résultats concernant les rapports coût/efficacité étaient principalement déterminés par les hypothèses sous-tendant l'existence d'un lien entre la SSP et la SG, ce qui est incertain d'après les données de l'essai.

Impact budgétaire

Le promoteur estime que l'impact budgétaire différentiel du remboursement du pembrolizumab est de 45 395 210 \$ sur trois ans. L'ACMTS a relevé des limites dans l'analyse d'impact budgétaire soumise et a effectué de nouvelles analyses qui ont estimé que le coût du traitement s'élèverait à 67 056 712 \$ sur trois ans. Notons que l'impact budgétaire varie en fonction de la fréquence du dépistage de l'IMS et de la déficience du SRM, et du taux d'adoption du traitement par le pembrolizumab dans la population indiquée.

Membres du Comité d'experts en examen du PPEA

Les D^{rs} Maureen Trudeau (présidente), Catherine Moltzan (vice-présidente), Jennifer Bell, Kelvin Chan, Matthew Cheung, Winson Cheung, Michael Crump, Avram Denburg, Leela John, Christine Kennedy, Christian Kollmannsberger, Christopher Longo, Marianne Taylor et W. Dominika Wranik, MM. Daryl Bell et Cameron Lane, et M^{me} Valerie McDonald.

Date de la réunion : Le 13 mai 2021

Absences : Aucune.

Conflits d'intérêts : Aucun.