

KEYTRUDA^{MC} – Adénocarcinome rénal avancé ou métastatique Avis transmis à la ministre en février 2020

Marque de commerce : Keytruda

Dénomination commune : Pembrolizumab

Fabricant : Merck

Forme : Solution pour perfusion intraveineuse

Teneur : 25 mg/ml (4 ml)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre d'ajouter une indication reconnue à Keytruda^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de première intention de l'adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique, si les conditions suivantes sont respectées. Cette recommandation implique l'inscription de la teneur de 25 mg/ml (4 ml) de pembrolizumab.

Conditions

- Médicaments d'exception;
- Atténuation du fardeau économique;
- Ajout d'une indication reconnue à Inlyta^{MC} (axitinib) sur les listes des médicaments.

Indication reconnue

- ◆ en association avec l'axitinib, pour le traitement de première intention d'un adénocarcinome rénal au stade localement avancé non résécable ou métastatique, caractérisé par la présence de cellules claires, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie selon les critères iRECIST, confirmée par imagerie.

La durée maximale totale du traitement au pembrolizumab est de 24 mois.

Évaluation

L'appréciation de la valeur thérapeutique a été effectuée par les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI), en collaboration avec les membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), composé d'hématologues et oncologues médicaux, de radio-oncologues, de chirurgiens et de pharmaciens spécialisés en oncologie. En ce qui a

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ., chapitre A-2.1).

trait aux autres critères prévus par la loi, les membres du CEPO ont été consultés à propos des hypothèses cliniques intégrées à l'analyse pharmacoéconomique, ainsi qu'au sujet des aspects éthiques et sociétaux, en vue d'une recommandation par le CSEMI.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le pembrolizumab est un anticorps monoclonal, humanisé et sélectif, dirigé contre le récepteur PD-1 afin de prévenir son interaction avec les ligands PD-L1 et PD-L2. Le PD-1 est exprimé à la surface des lymphocytes infiltrant la tumeur, alors que PD-L1 et PD-L2 sont exprimés à la surface des cellules cancéreuses et des cellules présentatrices d'antigènes. La liaison des ligands au récepteur PD-1 limite l'activité et la surveillance immunologique des lymphocytes T dans les tissus périphériques. En inhibant cette liaison, le pembrolizumab active les lymphocytes T cytotoxiques spécifiques à la tumeur dans le microenvironnement tumoral et réactive l'immunité anti-tumorale. Il s'administre par voie intraveineuse tous les 21 jours.

L'axitinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) associée aux récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (*vascular endothelial growth factor*, VEGF). Il s'agit d'un agent à effets ciblés, sélectif des récepteurs 1, 2 et 3 du VEGF. Il s'administre par voie orale, deux fois par jour, en continu.

Cette association est celle qui s'est avérée avoir le meilleur profil d'innocuité jusqu'à présent, en comparaison d'autres combinaisons comprenant un ITK et un anti-PD1 (Chowdhury 2017, Amin 2014, Atkins 2018).

Le pembrolizumab est notamment indiqué « en association avec l'axitinib, pour le traitement des adultes atteints d'un adénocarcinome rénal (AR) à un stade avancé ou métastatique qui n'ont jamais reçu un traitement à action générale contre un AR métastatique ». Il est actuellement inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* à titre de médicament d'exception pour le traitement du cancer du mélanome et du cancer du poumon non à petites cellules. Il s'agit de la première évaluation de Keytruda^{MC} par l'INESSS pour le traitement de l'adénocarcinome rénal, laquelle a commencé avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La Société canadienne du cancer estime que 1 890 nouveaux cas de cancer du rein (et du bassin du rein) auront été diagnostiqués au Québec en 2019, et que 500 décès auront été enregistrés. Le cancer du rein occupe le 9^e rang des cancers les plus diagnostiqués au Canada. Il atteint deux fois plus souvent l'homme que la femme et se présente majoritairement après 55 ans. Les facteurs de risque les mieux établis sont le tabagisme, l'obésité et l'hypertension artérielle (Capitano 2016, Kabaria 2016). L'adénocarcinome rénal, provenant du cortex rénal, représente 80 à 90 % de l'ensemble des cancers du rein. Le type le plus commun d'adénocarcinome rénal est celui dont l'histologie est à cellules claires, qui compte pour 70 à 80 % des cas (NCCN 2019, Escudier 2019, Ljungberg 2011). L'autre sous-type, à cellules non claires, est plus rare et inclut notamment le carcinome papillaire et chromophile; les traitements sont semblables à ceux des cancers à cellules claires, bien que leur efficacité soit généralement moins bien documentée.

<p>Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).</p>

Ce cancer, souvent asymptomatique au diagnostic, est découvert à un stade avancé ou métastatique dans une proportion de 17 % (Société canadienne du cancer 2018). De plus, environ 20 % des patients présentant un adénocarcinome rénal non métastatique et traités par néphrectomie feront face à une récurrence et à une évolution de leur maladie vers un stade métastatique (Ljungberg). Le taux de survie à 5 ans à ce stade se situe à environ 12 % (NCCN), mais le pronostic varie, entre autres, selon les critères de risque établis par l'*International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium* (IMDC) (Heng 2009 et 2013). Le pronostic est classifié comme étant favorable, intermédiaire ou défavorable. Cette classification a été développée et validée à partir de cohortes ayant reçu un ITK en première intention. Le traitement initial, à visée palliative, dépend du niveau de risque déterminé. Le sunitinib et le pazopanib, tous deux inscrits sur les listes des médicaments, ciblent de multiples récepteurs dont le récepteur du VEGF et peuvent être utilisés pour les patients atteints d'un adénocarcinome rénal à cellules claires au stade avancé ou métastatique, peu importe le pronostic. En mai 2019, l'association ipilimumab/nivolumab a été ajoutée à la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement d'un adénocarcinome rénal avancé ou métastatique présentant des facteurs de risque de pronostic intermédiaire ou défavorable ([INESSS 2018](#)); elle devient le traitement de choix pour ces patients. Ces traitements constituent les options les plus utilisées. La surveillance active demeure une option pour certains patients sélectionnés dont la maladie est peu étendue, qui sont asymptomatiques ou qui présentent certaines comorbidités limitant l'utilisation des traitements disponibles. À la progression de la maladie, les choix disponibles dépendent du traitement préalablement reçu. Ceux qui sont inscrits aux listes des médicaments sont les suivants : le nivolumab, le cabozantinib, l'axitinib et l'évérolimus.

Besoin de santé

Malgré les traitements disponibles, le risque de progression est élevé. La population à pronostic favorable n'a pas accès actuellement à un anti-PD-1 en première intention de traitement, contrairement aux patients à pronostic intermédiaire ou défavorable, pour qui l'association ipilimumab/nivolumab a démontré un avantage de survie globale en comparaison du sunitinib dans l'étude CheckMate-214 (Motzer 2018). L'objectif de l'ajout d'un nouveau traitement à l'arsenal thérapeutique en première intention est l'amélioration de la survie globale ainsi qu'un profil d'innocuité acceptable et un maintien de la qualité de vie.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude KEYNOTE-426 (Rini 2019) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Une comparaison indirecte non publiée et une autre qui est publiée (Hahn 2019) ont aussi été évaluées.

L'étude KEYNOTE-426 est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à devis ouvert ayant pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association pembrolizumab/axitinib à celles du sunitinib, pour le traitement de l'adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique. Cette étude a été réalisée sur 861 sujets n'ayant jamais été traités à ce stade. Tous les patients avaient un cancer dont l'histologie était à cellules claires et un indice de performance de Karnofsky d'au moins 70. Parmi les critères d'exclusion, notons la présence de métastases cérébrales symptomatiques et le recours antérieur à l'immunothérapie. Les sujets pouvaient avoir reçu du sunitinib en traitement néoadjuvant ou adjuvant, à la condition qu'il y ait eu un délai minimal de 12 mois entre la fin du traitement et le début de l'étude. Les patients étaient inclus sans égard au niveau d'expression du PD-L1. Une stratification a

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

été réalisée selon leur pronostic (favorable, intermédiaire ou défavorable, selon la classification IMDC) et la région géographique (Amérique du Nord, Europe de l'Ouest et reste du monde).

Le traitement à l'étude consistait en l'association du pembrolizumab à une dose de 200 mg tous les 21 jours et de l'axitinib 5 mg deux fois par jour en continu. La dose d'axitinib pouvait être ajustée à la baisse ou à la hausse jusqu'à un maximum de 10 mg deux fois par jour. Le pembrolizumab était administré sur une durée maximale de 24 mois et l'axitinib pouvait être poursuivi en monothérapie tant que la réponse persistait. Le sunitinib était administré à une dose de 50 mg quotidiennement, 28 jours par cycle de 42 jours. Des ajustements de dose à la baisse étaient prévus en cas de toxicité. Le traitement était poursuivi jusqu'à la progression ou une toxicité inacceptable. Il pouvait être continué au-delà de la progression radiologique si l'investigateur le jugeait approprié.

Les coparamètres d'évaluation principaux sont la survie sans progression évaluée selon les critères RECIST v1.1 (Eisenhauer 2009) par un comité indépendant et la survie globale. Une correction statistique était prévue en raison des deux paramètres situés au même niveau hiérarchique, ainsi que des analyses ultérieures. Si ces derniers étaient statistiquement significatifs, la réponse tumorale objective, un paramètre d'évaluation secondaire clé, pouvait être considérée. Les principaux résultats obtenus sur la population en intention de traiter après un suivi médian de 12,8 mois sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux paramètres d'efficacité de l'étude KEYNOTE-426 (Rini 2019)

Paramètre évalué ^a	Pembrolizumab/ axitinib (n = 432)	Sunitinib (n = 429)	RRI (IC95 %) et valeur p
Survie médiane globale	n. a.	n. a.	0,53 (0,38 à 0,74) p < 0,0001 ^b
Survie globale estimée à 12 mois ^c	89,9 %	78,3 %	nd
Survie médiane sans progression estimée	15,1 mois	11,1 mois	0,69 (0,57 à 0,84) p < 0,001 ^d
Réponse tumorale objective ^e	59,3 %	35,7 %	p < 0,0001 ^f
Durée médiane de la réponse ^g	n. a.	15,2 mois	nd

n. a. : Non atteint; nd : Non disponible; RRI : Rapport des risques instantanés.

a Selon le comité indépendant.

b Seuil de significativité prédéfini de 0,0001 (unilatéral) est atteint.

c Résultats exprimés en pourcentage de patients, dérivés de l'estimateur de Kaplan-Meier.

d Seuil de significativité prédéfini de 0,0013 (unilatéral) est atteint.

e Pourcentage de patients présentant une réponse complète ou partielle, déterminée selon les critères d'évaluation RECIST v1.1 (Eisenhauer 2009). Évaluée sur 256 sujets (pembrolizumab/axitinib) et 153 sujets (sunitinib).

f Seuil de significativité prédéfini de 0,025 (unilatéral) est atteint.

g Évaluée sur 256 sujets (pembrolizumab/axitinib) et 153 sujets (sunitinib) présentant une réponse complète ou partielle.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est de haut niveau de preuve, car il s'agit d'un essai de phase III, à répartition aléatoire avec comparateur actif. Il est jugé de bonne qualité méthodologique. Il inclut un nombre élevé de sujets. Les facteurs de stratifications sont pertinents. La répartition aléatoire est adéquate, la population étant comparable entre les groupes.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Les risques de biais de sélection, de performance et d'attrition sont considérés comme faibles.
- L'étude n'a toutefois pas été menée en double insu, ce qui pourrait influencer l'évaluation de certains paramètres subjectifs, notamment l'innocuité et la qualité de vie, qui étaient évalués par l'investigateur et le patient. La réponse était toutefois évaluée par un comité indépendant, ce qui limite le biais de détection. Bien qu'une étude à double insu aurait été souhaitable, les experts sont d'avis qu'elle aurait été difficile à réaliser vu les posologies et voies d'administration différentes des agents inclus dans l'étude.
- Le sunitinib est un comparateur acceptable puisqu'il est inscrit sur les listes des médicaments et qu'il est fréquemment utilisé pour le traitement de première intention des patients dont le risque est favorable. Toutefois, pour les patients à pronostic intermédiaire ou défavorable, l'association ipilimumab/nivolumab est le traitement le plus utilisé pour les patients récemment diagnostiqués.
- Les coparamètres d'évaluation sont pertinents. La survie globale constitue le paramètre le plus informatif pour évaluer l'efficacité des traitements dans le contexte étudié.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont adéquats.
- Les sujets sont d'un âge médian de 62 ans, 72,9 % sont des hommes, la répartition selon le pronostic allait comme suit : favorable 31,2 %, intermédiaire 56,2 %, défavorable 12,5 %. 45,5 % avaient été diagnostiqués à un stade avancé ou métastatique et 83 % avaient eu une néphrectomie. La population est globalement représentative de la population à traiter au Québec, à l'exception du pourcentage de patients ayant subi une néphrectomie, inférieur au Québec depuis la publication de l'étude CARMENA (Méjean 2018). Cela ne devrait pas affecter les résultats.
- La réponse tumorale objective et la survie sans progression étaient évaluées selon les critères RECIST. Ceux-ci ne sont pas spécifiques à l'immunothérapie et ne tiennent donc pas compte des pseudoprogessions.
- La durée de suivi est jugée courte (12,1 mois). Il est à noter qu'elle était de 25,2 mois dans l'étude CheckMate-214 (Motzer) qui a évalué l'association ipilimumab/nivolumab à la même intention de traitement.

Cette première analyse des paramètres d'évaluation principaux était planifiée initialement comme intermédiaire. Cependant, puisque les coparamètres principaux sont statistiquement significatifs, elle devient l'analyse finale. Les résultats démontrent que l'association pembrolizumab/axitinib améliore de façon statistiquement significative la survie sans progression et la survie globale en comparaison du sunitinib. L'ampleur du gain de survie globale est jugée cliniquement importante; la diminution du risque est de 47 %. Les résultats du groupe sunitinib sont tels qu'attendus en pratique. Les résultats sur la survie globale sont toutefois immatures puisque la médiane n'est atteinte dans aucun des groupes. L'effet sur la survie globale semble relativement homogène dans la majorité des sous-groupes à l'étude. On remarque cependant que pour le sous-groupe à risque favorable, l'intervalle de confiance traverse la valeur 1 et qu'il est très large (Rapport des risques instantanés [RRI] 0,64, IC95 % 0,24 à 1,68). Cela s'explique possiblement par le petit nombre d'événements observés dans ce sous-groupe en particulier. Notons qu'il s'agit d'analyses exploratoires.

En ce qui concerne la survie sans progression, la réduction du risque est de 31 %. L'association pembrolizumab/axitinib retarde la progression de la maladie de 4 mois en comparaison du sunitinib. L'effet de la dose d'axitinib, variable dans cette étude et pouvant aller jusqu'à 10 mg deux fois par jour, n'a pas été spécifiquement évalué. On ne sait pas s'il est nécessaire d'optimiser cette dose jusqu'à ce

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

palier. L'étude ne permet pas non plus d'isoler la contribution de chacun des médicaments inclus dans le traitement à l'étude.

Les principaux effets indésirables de tous grades de l'association pembrolizumab/axitinib dont la fréquence est plus élevée que ceux du sunitinib sont notamment la diarrhée (54,3 % contre 44,9 %), l'augmentation des transaminases (AST/ALT : 26,1 %/26,8 % contre 16,2 %/3,3 %), la toux (21,2 % contre 13,6 %), les arthralgies (18,2 % contre 6,1 %) et l'hyperthyroïdie (12,8 % contre 3,8 %). Par ailleurs, l'association cause moins de syndrome palmo-plantaire (28,0 % contre 40,0 %), d'inflammation des muqueuses (13,3 % contre 21,9 %), de dysgueusie (11,0 % contre 30,8 %) et d'anémie (7,9 % contre 23,5 %). Les toxicités de grade 3 ou plus et considérées comme liées au traitement sont survenues sensiblement dans la même proportion dans les deux groupes (62,9 % contre 58,1 %). Cependant, les sujets ayant cessé au moins l'un des médicaments à l'étude sont plus nombreux dans le groupe pembrolizumab/axitinib que dans le groupe sunitinib (30,5 % contre 13,9 %). Bien que la nature de certaines toxicités soit différente, le fardeau des effets indésirables est comparable. Ainsi, on ne peut accorder d'avantages ou de désavantages à l'association pembrolizumab/axitinib en comparaison du sunitinib sur cet aspect.

La qualité de vie a été évaluée à l'aide des questionnaires *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index–Disease-Related Symptoms* (FKSI-DRS) et *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 items* (EORTC QLQ-C30). Les résultats ne sont pas publiés. Globalement, il ne semble pas y avoir de différence statistiquement et cliniquement significative entre la semaine 0 et la semaine 30 pour chacun des traitements individuellement et entre eux, selon l'échelle EORTC QLQ-C30. Rappelons que cette étude est ouverte. Ainsi, il est possible qu'un biais ait été introduit dans les résultats de qualité de vie en raison du caractère subjectif de ce paramètre, ce qui en limite l'interprétation.

Comparaison indirecte

En l'absence de données comparatives avec d'autres médicaments inscrits sur les listes des médicaments que le sunitinib, le fabricant a soumis une comparaison indirecte non publiée. Celle-ci a notamment pour but de comparer l'effet de l'association pembrolizumab/axitinib à ipilimumab/nivolumab comme traitement de première intention pour l'adénocarcinome rénal à cellules claires au stade avancé ou métastatique. Le devis de méta-analyse en réseau a été privilégié pour cette comparaison. Les paramètres évalués sont la réponse tumorale objective, la survie sans progression, la survie globale, l'arrêt des traitements en raison des effets indésirables et les toxicités de grade 3 ou plus.

Les éléments relevés lors de l'analyse de la méta-analyse sont les suivants :

- La revue de littérature systématique a été réalisée adéquatement et les études retenues sont pertinentes dans le contexte d'une méta-analyse en réseau. Cependant, pour répondre à la question d'intérêt qui est la comparaison entre pembrolizumab/axitinib et ipilimumab/nivolumab dans le sous-groupe de patient à pronostic intermédiaire ou défavorable, il aurait été souhaitable de n'inclure que les études incluant ces traitements (KEYNOTE-426 et CheckMate-214) et de procéder à un ajustement des variables influençant le pronostic ou modifiant l'effet du traitement.
- La méta-analyse en réseau comporte certaines incertitudes méthodologiques. Celles-ci proviennent en particulier des réseaux peu robustes, de l'utilisation d'un modèle à effet fixe qui

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

présume d'un effet semblable dans toutes les études incluses pour un comparateur commun et de certaines sources d'hétérogénéité qui ont été décelées. Parmi celles-ci, notons les durées de suivi variables, la présence ou l'absence de *crossover* pouvant affecter les résultats de survie globale, l'absence ou des différences dans certaines informations permettant la comparaison des populations et des incohérences relevées pour certains résultats.

Les résultats montrent qu'il n'est pas possible de distinguer l'association pembrolizumab/axitinib de l'association ipilimumab/nivolumab sur le paramètre de la survie globale. Ce constat est empreint d'incertitude en raison des limites invoquées. Il concorde toutefois avec celui de l'appréciation des résultats d'une méta-analyse en réseau publiée (Hahn). L'INESSS est d'avis qu'il n'est pas en mesure de statuer avec certitude que l'association pembrolizumab/axitinib a une efficacité similaire à celle de ipilimumab/nivolumab. Une méta-analyse en réseau demeure un substitut à une comparaison directe, nécessaire pour conclure formellement sur l'ampleur de la différence entre deux traitements.

Adénocarcinome rénal à cellules non claires

L'indication reconnue par Santé Canada ne précise pas quel sous-type histologique est visé par l'association pembrolizumab/axitinib. L'étude KEYNOTE-426 n'a inclus que des patients atteints d'adénocarcinome à cellules claires. L'étude KEYNOTE-427 (McDermott 2018 et 2019, Tykodi 2019, Lee 2019), une phase II sans bras comparateur, incluant des adénocarcinomes rénaux à cellules non claires, a évalué le pembrolizumab en monothérapie exclusivement. Les résultats sont disponibles sous forme d'abrévés. Ainsi, sur la base des données présentées, l'INESSS ne peut se prononcer sur l'efficacité de l'association pembrolizumab/axitinib pour cette sous-population, bien qu'il reconnaisse qu'un besoin de santé non comblé important existe pour ces patients.

Perspective du patient

L'INESSS a reçu une lettre d'un patient atteint d'un adénocarcinome rénal métastatique à cellules non claires. Ce dernier vit avec la maladie depuis quelques années. Il n'a jamais reçu de traitement pharmacologique pour son cancer, car ceux disponibles sont considérés comme peu efficaces. Ce patient témoigne des conséquences, sur ses capacités fonctionnelles, des chirurgies subies pour tenter de ralentir la progression de la maladie. Sa maladie étant incurable, lui et ses proches vivent de l'anxiété. Il exprime l'importance de rendre accessibles des options de traitement pour son type de cancer.

Perspective du clinicien

Au cours de l'évaluation, l'INESSS a reçu un courriel d'un oncologue traitant des patients atteints d'adénocarcinome rénal. Les éléments mentionnés proviennent de ce dernier, ainsi que des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Dans son courriel, l'oncologue exprime son enthousiasme pour les résultats de l'étude KEYNOTE-426, qu'il juge convaincants pour l'ensemble des pronostics. Il discute de son expérience clinique avec l'association pembrolizumab/axitinib quant à l'innocuité, qu'il juge favorable. Il mentionne également que l'indication reconnue devrait inclure tous les carcinomes rénaux (cellules claires, indifférenciées et non claires) en raison des résultats de l'étude KEYNOTE-427 et du fait que les inhibiteurs du VEGF ont déjà démontré une activité contre tous les cancers du rein.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).
--

Les cliniciens que l'INESSS a consultés jugent que le bénéfice clinique observé avec l'association pembrolizumab/axitinib est très important en comparaison du sunitinib dans l'ensemble de la population incluse dans l'étude KEYNOTE-426. Pour la population à pronostic favorable, ceux-ci estiment que l'association pembrolizumab/axitinib deviendra un nouveau standard de soin pour les patients ne présentant pas de contre-indication. Pour la population à pronostic intermédiaire ou défavorable, il deviendra une option supplémentaire qui s'ajoutera à l'association ipilimumab/nivolumab. Compte tenu de l'absence de comparaisons directes permettant d'établir la supériorité de l'une ou l'autre de ces associations et vu que toutes deux ont démontré un bénéfice de survie globale comparativement au sunitinib, le choix de traitement entre elles se ferait en considérant le risque de toxicité associée à la double immunothérapie que représente l'option de l'association ipilimumab/nivolumab.

Par ailleurs, les cliniciens expriment la nécessité de revoir les indications reconnues de certains médicaments dont l'usage est réservé à la première intention, notamment le sunitinib et le pazopanib. Une préoccupation quant à l'accès à ces traitements en deuxième intention ou plus est soulevée. Leurs indications reconnues pourraient s'avérer moins pertinentes advenant l'inscription de l'association pembrolizumab/axitinib, car l'utilisation de ces médicaments en première intention serait restreinte à des patients présentant des contre-indications à l'immunothérapie. Une option a récemment été inscrite sur les listes, le cabozantinib ([INESSS 2018](#)), mais elle est plus coûteuse. L'évérolimus est une autre option possible, mais ce médicament est habituellement réservé en dernier recours en raison de son profil d'innocuité défavorable et de son efficacité moindre.

Les cliniciens consultés par l'INESSS mentionnent que les données disponibles ne permettent pas d'évaluer les bénéfices de l'association pour le traitement de l'adénocarcinome dont l'histologie est inconnue ou à cellules non claires. Par ailleurs, à la suite d'un échec à l'association pembrolizumab/axitinib, le nivolumab, présentement inscrit à la *Liste des médicaments – Établissements* en deuxième intention, ne devrait pas être utilisé en raison de son mécanisme d'action identique à celui du pembrolizumab.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'association pembrolizumab/axitinib est démontrée pour le traitement de première intention de l'adénocarcinome rénal à cellules claires au stade avancé ou métastatique.

Motifs de la position unanime

- Les données évaluées proviennent d'une étude de haut niveau de preuve et de bonne qualité méthodologique.
- L'association pembrolizumab/axitinib améliore de façon cliniquement significative la survie globale et la survie sans progression des patients comparativement au sunitinib pour l'ensemble des pronostics selon la classification de l'*International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC)*.
- Les avantages observés de l'association pembrolizumab/axitinib ne semblent pas se produire au pris d'une toxicité plus importante que celle du sunitinib.
- Bien qu'empreints d'incertitude, les résultats de comparaisons indirectes entre le pembrolizumab/axitinib et l'ipilimumab/nivolumab semblent montrer qu'il n'est pas possible de les distinguer, notamment pour le paramètre de la survie globale dans la

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

population à pronostic intermédiaire ou défavorable.

- L'association pembrolizumab/axitinib représente une option supplémentaire de traitement en première intention de l'adénocarcinome rénal avancé ou métastatique. Pour les patients à risque favorable, il permettrait de rendre accessible l'immunothérapie plus tôt dans l'évolution de leur maladie.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix soumis d'une fiole contenant 100 mg de pembrolizumab est de 4 400 \$. Le prix de vente garanti des comprimés de 1 mg et de 5 mg d'axitinib inscrits est respectivement de 18,60 \$ et de 93,00 \$. Le coût de traitement par cycle de 21 jours avec l'association, à raison de 200 mg de pembrolizumab tous les 21 jours et de 5 mg deux fois par jour d'axitinib, est de 12 706 \$. Pour une durée de traitement de 12 semaines (4 cycles de 21 jours), son coût d'acquisition cumulatif est de 50 824 \$. Ce coût est supérieur à celui du sunitinib (14 144 \$) et du pazopanib (11 560 \$), mais inférieur à celui de l'association ipilimumab/nivolumab (72 212 \$). Pour une durée de traitement d'un an, son coût cumulatif (226 104 \$) devient supérieur à celui de tous les comparateurs (50 101 à 162 561 \$). Ces coûts sont calculés pour une personne d'un poids de 70 kg et les pertes en médicament sont considérées selon leur durée de stabilité. Notons que l'association ipilimumab/nivolumab ne peut être administrée qu'aux patients ayant un risque IMDC intermédiaire ou défavorable.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a, entre autres, pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité différentiel de l'association pembrolizumab/axitinib comparativement au sunitinib pour le traitement de première intention de l'adénocarcinome rénal, au stade avancé ou métastatique, pour la population globale de l'étude KEYNOTE-426. Cette analyse :

- se base sur un modèle de survie cloisonnée à trois états de santé, soit la survie sans progression de la maladie, la survie après la progression (SPP) de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 15 ans, représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité des patients;
- s'appuie principalement sur les données d'efficacité, d'innocuité et de durée des traitements de l'étude KEYNOTE-426 pour la comparaison avec le sunitinib. Ces données sont extrapolées sur l'horizon temporel à l'aide de différents modèles paramétriques;
- inclut des valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie tirées de l'étude KEYNOTE-426, obtenues avec le questionnaire *EuroQol Group 5-Dimensions* (EQ-5D). Des décrets d'utilité sont appliqués pour tenir compte des effets indésirables associés à chaque traitement;
- est réalisée selon la perspective d'un système public de soins de santé et des services sociaux dans laquelle sont considérés les coûts des médicaments et de leur administration, du suivi médical, des traitements subséquents, de la prise en charge de la maladie et des effets indésirables, ainsi que les coûts associés aux soins de fin de vie.

Pour la population globale, le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) de l'association pembrolizumab/axitinib comparativement au sunitinib s'établit à ■ \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné). Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées par le fabricant, celui-ci pourrait varier de ■ à ■ \$/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 100 000 \$/QALY gagné est de ■ %.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Le fabricant a également effectué d'autres analyses à partir du même modèle pour deux sous-populations. Pour la population à risque favorable selon la classification IMDC, une comparaison avec le pazopanib est fournie. Pour la population à risque intermédiaire ou défavorable, une comparaison avec l'association ipilimumab/nivolumab est effectuée. La modélisation de l'efficacité de l'association pembrolizumab/axitinib est dérivée des données de sous-groupes de l'étude KEYNOTE-426, alors que l'efficacité et l'innocuité du pazopanib et de l'association ipilimumab/nivolumab sont estimées à partir de la méta-analyse en réseau non publiée. Des extrapolations paramétriques distinctes sont faites dans chacun de ces sous-groupes.

Selon le fabricant, dans la population à risque favorable, le RCUI par rapport au pazopanib s'établit à ■ \$/QALY gagné. Dans la population à risque intermédiaire ou défavorable, le RCUI par rapport à l'association ipilimumab/nivolumab s'établit à ■ \$/QALY gagné.

Population dont le risque IMDC est favorable (comparaison par rapport au sunitinib et au pazopanib)

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, bien que les comparateurs soient jugés différents en fonction du risque IMDC des patients, les analyses de sous-groupe de l'étude KEYNOTE-426 étaient de nature exploratoire. Conséquemment, l'INESSS retient les résultats observés dans la population globale concernant la comparaison avec le sunitinib. Par ailleurs, il a relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du RCUI et a apporté notamment les modifications suivantes :

- **Survie globale :** Les extrapolations paramétriques retenues par le fabricant sont jugées optimistes par les experts consultés en ce qui concerne l'avantage à long terme de l'association pembrolizumab/axitinib par rapport au sunitinib. Les extrapolations sélectionnées pour chacun des comparateurs génèrent un taux de survie à 10 ans de ■ % pour le pembrolizumab/axitinib et de ■ % pour le sunitinib, correspondant à un gain sur la survie médiane globale de ■ ans en faveur de l'association pembrolizumab/axitinib. L'INESSS a retenu des extrapolations plus conservatrices pour chacune des interventions. Celles-ci ont pour effet de générer un taux de survie à 10 ans de 17 % pour l'association pembrolizumab/axitinib et de 7 % pour l'association sunitinib. Le gain de survie médiane globale devient alors de 1,6 an.
- **Horizon temporel :** Une incertitude demeure quant à l'amplitude des bénéfices de survie globale à très long terme en faveur de l'association pembrolizumab/axitinib. Pour pallier cette incertitude et l'impossibilité de corroborer avec des données probantes l'avantage de survie à 10 ans, un horizon temporel plus court de 10 ans est exploré en analyse de sensibilité.
- **Valeurs d'utilité :** Le fabricant dérive ces valeurs à partir d'une mesure des préférences tirées de la méthode du *time to death*. Celle-ci attribue des valeurs d'utilité qui dépendent du temps restant à vivre au patient à tout moment de la modélisation. Cette approche admet implicitement que les patients se maintiennent dans un état de santé associé à une même valeur d'utilité jusqu'à la dernière année précédant le décès, et ce, indépendamment de la progression du cancer. Bien que le fabricant ait mesuré dans l'étude KEYNOTE-426 des valeurs d'utilité basées sur cette méthode de catégorisation, l'INESSS ne les retient pas. Il estime ces valeurs élevées, ce qui est corroboré par la revue des écrits scientifiques portant sur la population générale (Guertin 2018). Par conséquent, il retient plutôt des valeurs spécifiques aux états de santé, ces dernières étant comparables à celles retenues lors des évaluations antérieures pour la même condition.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Traitements subséquents : La répartition, estimée par le fabricant, des traitements utilisés subséquemment à l'association pembrolizumab/axitinib et au sunitinib est appuyée par celle observée dans l'étude KEYNOTE-426. Compte tenu du fait que plusieurs de ces traitements ne sont pas remboursés au Québec ou ne correspondent pas à la pratique selon les experts consultés, l'INESSS retient uniquement des traitements subséquents couverts par les indications de paiement en vigueur, tout en étant conscient que cela pourrait ne pas corrélérer parfaitement avec les résultats observés dans l'étude clinique. Conséquemment, après un traitement au sunitinib, l'INESSS suppose un usage majoritaire du nivolumab.

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant l'association pembrolizumab/axitinib au sunitinib pour le traitement de première intention d'un patient à risque favorable (IMDC) atteint d'un adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique

Perspective MSSS	Δ AVG	Δ QALY	Δ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DU FABRICANT				
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES ^a				
1. Survie globale	1,50	1,23	218 171	176 801
2. Horizon temporel	1,60	1,33	216 093	162 259
3. Valeurs d'utilité	2,22	1,51	225 239	149 191
4. Traitements subséquents	2,22	1,84	248 195	134 970
SCÉNARIO DE BASE				
1+3+4	1,50	1,05	198 998	189 020
BORNE INFÉRIEURE				
1	1,49	1,23	218 171	176 801
BORNE SUPÉRIEURE				
1+2+3	1,23	0,87	213 423	245 433
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	La probabilité est de : 0 % que le ratio soit \leq 50 000 \$/QALY gagné et de 6 % qu'il soit \leq 100 000 \$/QALY gagné.			

Δ AVG : Différence d'années de vie gagnées; Δ Coût : Différence de coût; Δ QALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; IMDC : Classification de l'*International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; MSSS : Système public de soins de santé et de services sociaux; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

a D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de base du fabricant.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le RCUI le plus vraisemblable comparativement au sunitinib serait de 189 020 \$/QALY gagné. Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, il pourrait varier de 176 801 à 245 433 \$/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 100 000 \$/QALY gagné est de 6 %. Compte tenu de l'efficacité et de l'innocuité vraisemblablement semblables du sunitinib et du pazopanib, et du coût inférieur à ce dernier, le RCUI de l'association pembrolizumab/axitinib serait plus élevé que celui du pazopanib (192 566 \$/QALY gagné).

Population dont le risque IMDC est intermédiaire ou défavorable (comparaison par rapport à l'association ipilimumab/nivolumab)

Les patients à pronostic intermédiaire ou défavorable représentent approximativement 70 % des cas d'adénocarcinome rénal au stade au stade avancé ou métastatique. L'INESSS a tenté d'estimer le RCUI

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

de l'association pembrolizumab/axitinib par rapport à l'association ipilimumab/nivolumab. Cette analyse se base sur les constats généraux de la méta-analyse en réseau de Hahn et de celle soumise par le fabricant. Selon celles-ci, l'efficacité entre les deux associations à base d'immunothérapie ne se distinguerait pas. En ce qui concerne l'innocuité comparative, l'association ipilimumab/nivolumab occasionne moins d'effets indésirables de grade 3, mais elle est associée à un nombre plus élevé d'arrêts de traitement pour cause d'effets indésirables.

Compte tenu des limites des méta-analyses en réseau précitées qui documentent cette comparaison, l'INESSS ne peut pas apprécier adéquatement l'efficacité de l'association pembrolizumab/axitinib dans cette sous-population. Toutefois, il a effectué une analyse exploratoire par rapport à l'association ipilimumab/nivolumab, comportant des hypothèses différentes de celles du fabricant. Le résultat de l'analyse suivante constitue une mesure imparfaite de son efficacité.

L'INESSS a appliqué les mêmes hypothèses que celles précédemment exposées et a supposé que l'efficacité de l'association pembrolizumab/axitinib, concernant la survie sans progression et de la survie globale, serait semblable à celle de ipilimumab/nivolumab. La durée moyenne de traitement au nivolumab a été considérée comme semblable à celle du traitement à l'axitinib. Compte tenu de la plus grande incertitude associée à ces résultats, l'horizon temporel a été réduit à 10 ans. Le cabozantinib a été considéré comme un traitement subséquent possible suivant la progression sous l'association pembrolizumab/axitinib. Compte tenu des critères de remboursement en vigueur, les meilleurs soins de soutien constituent le principal traitement subséquent modélisé à la suite de la progression sous l'association ipilimumab/nivolumab.

Comme attendu, cette analyse exploratoire indique que la différence entre ces traitements en termes de QALY gagnés tend vers 0, avec une infime différence notée en défaveur du pembrolizumab/axitinib. Ce différentiel n'est pas considéré comme un désavantage franc de l'association, compte tenu de sa très faible ampleur. Le coût total moyen, pour le système de santé, de la prise en charge d'un patient traité par l'association du pembrolizumab/axitinib serait d'environ 409 800 \$, alors qu'il serait d'environ 301 700 \$ dans le cas d'un traitement par l'association ipilimumab/nivolumab. Cela fait que, pour des bénéficiaires de santé vraisemblablement similaires, le coût moyen par patient est plus élevé d'environ 108 100 \$ dans le cas de de l'utilisation de l'association pembrolizumab/axitinib.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Bien que l'expression du PD-L1 ait été mesurée dans l'étude KEYNOTE-026, il n'était pas un critère d'inclusion de l'étude. De plus, aucun signal ne permet de distinguer formellement une différence d'effet selon le niveau d'expression. En pratique clinique, ce test n'est pas réalisé sur les personnes atteintes d'un adénocarcinome rénal. Il n'est pas attendu que la présente évaluation modifierait la situation qui prévaut actuellement.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire visant le remboursement de l'association pembrolizumab/axitinib pour le traitement de première intention de l'adénocarcinome rénal, au stade avancé ou métastatique, est soumise par le fabricant. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).
--

scientifiques ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nouveaux cas de cancer du rein au Québec en 2017 ^a	1 726	s. o.
Proportion d'adénocarcinome rénal ^b	■ %	s. o.
Nombre de nouveaux patients diagnostiqués au stade avancé (%)	■ (■ %)	s. o.
Patients traités au stade IV diagnostiqués <i>de novo</i>	■ %	s. o.
Taux de couverture des patients par la RAMQ	■ %	59 %
Nombre estimé de patients traités (sur 3 ans)	■, ■ et ■	336, 347 et 359 ^c
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de l'association pembrolizumab/axitinib (sur 3 ans)	■ %, ■ % et ■ %	20 %, 53 % et 58 %
Provenance des parts de marché globales ^d		
Ipilimumab/nivolumab	■ %	53,2 %
Sunitinib	■ %	23,4 %
Pazopanib	■ %	23,4 %
Médicaments d'essais cliniques	■ %	s. o.
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Poids corporel	≈ ■ kg	70 kg
Durée moyenne de traitement (semaines) ^e		
Pembrolizumab/axitinib	■	61/75
Ipilimumab/nivolumab	■	75/4
Sunitinib	■	59
Pazopanib	■	59
Principal traitement subséquent		
Pembrolizumab/axitinib	Cabozantinib	Cabozantinib
Ipilimumab/nivolumab	Cabozantinib	MSS
Sunitinib et pazopanib	Nivolumab	Nivolumab
Coût de traitement moyen par patient (sur 3 ans) ^e		
Pembrolizumab/axitinib	■ \$	271 147 \$
Nivolumab/ipilimumab	■ \$	194 519 \$
Sunitinib	■ \$	58 715 \$
Pazopanib	■ \$	54 436 \$

IMDC : Classification de l'*International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; MSS : Meilleurs soins de soutien; RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec; s. o. : Sans objet.

- a Ce nombre tient compte d'une proportion de patients aiguillés vers un spécialiste de ■ % et d'un taux de traitement de ■ %.
- b Il est estimé que ■ % et ■ % des patients sont respectivement à risque intermédiaire/défavorable et favorable (selon la classification IMDC).
- c Ce nombre de personnes à traiter est estimé à partir des statistiques de facturation de la RAMQ.
- d La provenance des parts de marché est estimée en fonction de la répartition des patients à risque intermédiaire/défavorable et favorable (selon la classification IMDC), des parts de marché des comparateurs dans chacun de ces sous-groupes et du déplacement relatif de ces derniers par l'association pembrolizumab/axitinib. Seuls les comparateurs principaux sont présentés.
- e Ces résultats ont été calculés par l'INESSS à partir du chiffrier de l'analyse d'impact budgétaire soumis par le fabricant.

Selon le fabricant, un impact budgétaire net sur trois ans de ■ \$ est estimé sur le budget des établissements, celui-ci permettant le traitement de ■ patients.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Il a toutefois apporté certaines modifications et celles qui ont le plus d'effet sur les résultats sont les suivantes :

- Population admissible au traitement : L'analyse du fabricant, conformément à sa demande de remboursement, tient compte des adénocarcinomes rénaux à cellules claires et à cellules non claires. L'INESSS considère que les données soumises s'appliquent seulement aux adénocarcinomes à cellules claires. Son analyse porte donc sur cette population uniquement. De plus, le fabricant utilise une approche épidémiologique pour estimer le nombre de patients admissibles. L'INESSS retient plutôt les estimations antérieures considérées dans l'évaluation de l'association ipilimumab/nivolumab ([INESSS 2018](#)), basées sur les données de facturation de la RAMQ pour le sunitinib et le pazopanib. En ajournant les données selon des projections similaires, l'INESSS estime un nombre inférieur à celui obtenu par le fabricant. Cette modification diminue les coûts.
- Parts de marché de pembrolizumab/axitinib : Les experts consultés considèrent que, à trois ans, 80 % des patients à risque favorable (classification de l'IMDC) seraient traités par l'association pembrolizumab/axitinib, les patients résiduels étant traités à part égale par le sunitinib et le pazopanib. En ce qui concerne les patients à risque intermédiaire ou défavorable (classification de l'IMDC), il est attendu que 60 % des patients qui auraient été traités par ipilimumab/nivolumab recevraient plutôt d'ici trois ans l'association pembrolizumab/axitinib. La prise en considération de ce taux de déplacement attendu fait que les parts de marché ont été revues, ce qui a un effet à la hausse sur l'impact budgétaire.
- Durées de traitement : Les durées de traitement s'appuient sur les courbes de Kaplan-Meier dérivées de l'étude KEYNOTE-426 ainsi que sur la méta-analyse en réseau du fabricant. Ces courbes sont peu étayées dans le modèle d'impact budgétaire. L'INESSS a modifié la courbe de durée de traitement de l'association ipilimumab/nivolumab de façon à ce qu'elle corresponde à celle de l'axitinib. La courbe de durée de traitement du pazopanib a été modifiée pour correspondre à la durée de traitement du sunitinib. Ces modifications ont un effet à la baisse sur l'impact budgétaire.
- Principal traitement subséquent : En concordance avec l'analyse pharmacoéconomique, les traitements subséquents ont été ajustés pour refléter la pratique clinique attendue. Les taux de traitement de deuxième ligne pour chaque comparateur sont dérivés d'étude clinique. Ces modifications ont un effet à la hausse sur l'impact budgétaire.
- Amorce des traitements subséquents : Le moment où les traitements subséquents sont commencés est déterminé à partir d'extrapolations des courbes de survie sans progression de l'étude KEYNOTE-426 et de la méta-analyse en réseau. Ces extrapolations tiennent compte de l'avantage de l'association pembrolizumab/axitinib sur le retardement des traitements subséquents comparativement au sunitinib, au pazopanib et à l'association ipilimumab/nivolumab. Or, les traitements s'appuient sur les données de survie sans progression de l'étude KEYNOTE-426, à laquelle une distribution exponentielle a été appliquée à la période d'extrapolation. L'INESSS accepte cette extrapolation, mais utilise des courbes différentes pour les comparateurs. La survie sans progression de l'association ipilimumab/nivolumab a été considérée comme identique à celle de l'association pembrolizumab/axitinib. La survie sans progression du pazopanib a été considérée comme identique à celle du sunitinib. Ces modifications ont un effet à la hausse sur l'impact budgétaire.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

L'analyse de l'INESSS comporte toutefois certaines limites. Celles-ci sont discutées ci-dessous.

- Nombre de patients admissibles : L'estimation du nombre de patients admissibles selon la méthode qu'il emploie se base sur les statistiques de facturation de la RAMQ pour le remboursement du pazopanib et du sunitinib. Or, les indications de paiements pour ces traitements concernent exclusivement les cas métastatiques, ce qui, techniquement, exclut les cas avancés. Cette limite de l'approche retenue aurait donc pour effet de sous-estimer le nombre de patients admissibles.
- Couverture de l'axitinib à l'arrêt du pembrolizumab : Le pembrolizumab pouvant être donné sur une durée maximale de deux ans, l'INESSS interprète que les établissements de santé seraient tenus de couvrir l'axitinib durant cette période, même en cas d'interruption temporaire pour des raisons de toxicité. Toutefois, au-delà de deux ans, la couverture de l'axitinib incomberait au Régime général d'assurance médicaments (RGAM). Ceci signifie qu'une certaine proportion des patients prenant toujours l'axitinib seraient alors pris en charge par leur régime d'assurance (public ou privé). Ceci n'a pas été pris en considération dans l'impact budgétaire et aurait un effet marginal à la baisse.

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication à Keytruda^{MC} en association avec Inlyta^{MC} à la Liste des médicaments – Établissements pour le traitement de première intention de l'adénocarcinome rénal avancé ou métastatique (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	4 234 304 \$	23 785 760 \$	43 999 011 \$	72 019 075 \$
Nombre de personnes	67	185	208	460 ^a
IMPACT NET				
RAMQ ^b	-203 964 \$	-603 241 \$	-69 432 \$	-876 637 \$
Établissements	2 320 271 \$	14 271 200 \$	27 228 520 \$	43 819 991 \$
Total	2 116 308 \$	13 667 959 \$	27 159 088 \$	42 943 355 \$
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^c			30 706 787 \$
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^d			55 370 036 \$

- a Ce nombre total représente le nombre de patients distincts qui amorceront un traitement au courant des trois années. Il ne tient pas compte des patients qui prendront le traitement durant plus d'une année.
- b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- c Les estimations tiennent compte des parts de marché du pembrolizumab/axitinib suivant une croissance plus lente des prises de parts (4 %, 45 % et 58 %).
- d Les estimations tiennent compte des parts de marché du pembrolizumab/axitinib suivant une croissance plus rapide des prises de parts (40 %, 57 % et 58 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 43,8 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé, alors que des économies de 0,9 M\$ seraient observées sur celui de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue au pembrolizumab en association avec l'axitinib. Globalement, l'impact budgétaire net sur le système de santé serait de 42,9 M\$ sur trois ans; ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 460 patients seraient traités au cours de ces années.

Cet impact budgétaire net prend en compte l'application par les établissements de santé de la Circulaire du ministère de la Santé et des Services sociaux prévoyant leurs responsabilités concernant le remboursement de la chimiothérapie contre le cancer. De fait, sur la période au cours de laquelle le

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

pembrolizumab est administré en établissement, ces derniers ont la responsabilité de fournir l'axitinib sans frais aux patients (Circulaire 2000-028).

Coût d'opportunité lié à l'inscription et exemples économiques

L'ajout d'une indication reconnue au pembrolizumab en association avec l'axitinib, dont le coût de traitement individuel est élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à environ 14,3 M\$ pour le traitement d'environ 153 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'ajout d'une indication au pembrolizumab. Les établissements ont l'obligation d'atteindre l'équilibre budgétaire; l'ajout de nouvelles indications à des médicaments coûteux à la *Liste des médicaments – Établissements* leur impose donc un fardeau économique croissant.

Coût d'opportunité lié à l'inscription de l'association pembrolizumab/axitinib – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens d'au plus 14 314 452 \$

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement de première ligne de l'adénocarcinome rénal avancé ou métastatique	93 559 \$ en coût additionnel moyen par patient	153 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	83 \$/heure	172 463 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	74 736 \$/place	192 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 \$/lit	191 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	241 \$/jour	59 396 jours

Délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi

Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis d'ajouter une indication reconnue au pembrolizumab, en association avec l'axitinib, sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de première intention de l'adénocarcinome rénal à cellules claires au stade avancé ou métastatique.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- Comparativement au sunitinib, l'association pembrolizumab/axitinib améliore de façon cliniquement significative la survie globale et la survie sans progression de l'ensemble des patients avec un adénocarcinome rénal à cellules claires, et ce, quel que soit le pronostic.
- Les avantages de l'association pembrolizumab/axitinib ne semblent pas se produire au prix d'une toxicité plus importante qu'avec le sunitinib.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- L'association représente une option thérapeutique supplémentaire en première intention de l'adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique.
- Dans la sous-population dont le risque est favorable selon la classification de l'*International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium* (IMDC), les constats au sujet de la différence des coûts et des effets comparativement au sunitinib et au pazopanib font que l'association pembrolizumab/axitinib est jugée inefficace.
- Dans la sous-population dont le risque est défavorable/intermédiaire selon la classification de l'IMDC, l'INESSS n'a pas été en mesure d'évaluer l'efficacité par rapport à l'association ipilimumab/nivolumab, la principale option utilisée. Le coût moyen de traitement de l'association pembrolizumab/axitinib serait toutefois plus élevé (36 %).
- Il s'agit d'un médicament coûteux dont l'usage engendrerait des coûts supplémentaires de 42,9 M\$ pour le système de santé québécois au cours des trois premières années.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du pembrolizumab, en association avec l'axitinib, pour le traitement de l'adénocarcinome rénal à cellules claires au stade avancé ou métastatique constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son usage était encadré par une indication de paiement, si une indication reconnue était ajoutée à l'axitinib et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- À chaque baisse de prix de 1 % du pembrolizumab, le ratio coût-utilité incrémental relativement au sunitinib diminue de 1 628 \$/QALY gagné et l'impact budgétaire net sur trois ans est réduit de 506 541 \$.
- L'analyse d'impact budgétaire du présent avis repose sur le prix de vente soumis par le fabricant pour le pembrolizumab ainsi que sur le prix de vente de ses comparateurs et ne tient pas compte des ententes d'inscription confidentielles.

Inlyta^{MC}

L'INESSS recommande l'ajout d'une indication reconnue à Keytruda^{MC}, en association avec Inlyta^{MC}, pour le traitement de première intention de l'adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique. Advenant une entente d'inscription pour Keytruda^{MC}, pour cette indication, une indication reconnue devrait être ajoutée à Inlyta^{MC} sur les listes des médicaments. En vertu de la « Circulaire portant sur les responsabilités des établissements de santé en regard de la chimiothérapie contre le cancer » publiée le 26 juin 2000, les établissements sont tenus de fournir l'axitinib tant que le traitement au pembrolizumab est actif, et ce, même, si ce dernier est temporairement cessé pour des raisons d'innocuité. Toutefois, lorsque le pembrolizumab est définitivement cessé en raison d'une intolérance sérieuse ou d'une durée de traitement dépassant 24 mois, le remboursement de l'axitinib est la responsabilité de la RAMQ. Les indications reconnues proposées sont les suivantes :

Liste des médicaments – Établissements :

- ◆ pour le traitement des personnes atteintes d'un adénocarcinome rénal au stade localement avancé non résecable ou métastatique, selon l'indication reconnue pour le pembrolizumab.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Liste des médicaments :

- ◆ en monothérapie, pour la poursuite du traitement d'un adénocarcinome rénal au stade localement avancé non résécable ou métastatique, chez les personnes ayant reçu un traitement associant le pembrolizumab et l'axitinib en milieu hospitalier durant 24 mois ou dont le pembrolizumab a dû être cessé en raison d'une intolérance sérieuse.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie confirmée par imagerie.

Opdivo^{MC}

L'INESSS recommande à la ministre de modifier l'indication reconnue d'Opdivo^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de l'adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique. L'indication reconnue deviendrait la suivante :

- ◆ en monothérapie, pour le traitement de l'adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique caractérisé par la présence de cellules claires, chez les personnes :
 - dont le cancer a progressé malgré l'administration d'au moins un traitement anti-angiogénérique,
et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie selon les critères iRECIST, confirmée par imagerie.

Il est à noter que le nivolumab n'est pas autorisé à la suite de l'échec d'un anticorps ciblant le PD-1 ou le PD-L1, si celui-ci a été administré pour le traitement de l'adénocarcinome rénal.

L'analyse d'impact budgétaire actuelle prévoit que le nivolumab ne pourrait pas être administré suivant l'usage du pembrolizumab. Ainsi, cette proposition de modification du critère se reflète dans les analyses présentées.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Amin A, Plimack ER, Infante JR, et coll.** Nivolumab (anti-PD-1;BMS-936558, ONO-4538) in combination with sunitinib or pazopanib in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 2014;32(15_suppl):5010.
- **Atkins MB, Plimack ER, Puzanov I, et coll.** Axitinib in combination with pembrolizumab in patients with advanced renal cell cancer: a non-randomised, open-label, dose-finding, and dose-expansion phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2018;19(3):405-15.
- **Capitani U, Montorsi F.** Renal cancer. *Lancet* 2016;387(10021):894-906.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Chowdhury S, McDermott DF, Voss MH et coll.** A phase I/II study to assess the safety and efficacy of pazopanib (PAZ) and pembrolizumab (PEM) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). *J Clin Oncol* 2017;35(15_suppl):4506.
- **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer.** Rapport spécial de 2018 sur l'incidence du cancer selon le stade, Société canadienne du cancer, Editor 2018: Toronto, ON. p. 54 p.
- **Comité directeur des statistiques sur le cancer de la Société canadienne du cancer.** Statistiques canadiennes sur le cancer 2019. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer, 2019.
- **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et coll.** New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;228–47.
- **Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et coll.** Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27(suppl 5):v58-v68.
- **Guertin JR, Feeny D, Tarride JE.** Age- and sex-specific Canadian utility norms, based on the 2013–2014 Canadian Community Health Survey. *CMAJ* 2018;190(6):e155-61.
- **Hahn AW, Klaassen Z, Agarwal N, et coll.** First-line treatment of metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Eur Urol Oncol* 2019;2(6):708-15.
- **Heng DY, Wanling X, Regan MM, et coll.** External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol* 2013;14(2):141-8.
- **Heng DY, Wanling X, Regan MM, et coll.** Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009;27(34):5794-9.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Cabometyx^{MC} – Cancer du rein. Québec. QC : INESSS; 2018. Disponible à : https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Novembre_2018/Cabometyx_2018_10.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Opdivo^{MC} et Yervoy^{MC} – Adénocarcinome rénal avancé ou métastatique. Québec. QC : INESSS; 2018. Disponible à : https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Novembre_2018/Opdivo_Yervoy_2018_10.pdf
- **Kabaria R, Klaassen Z, Terris MK.** Renal cell carcinoma: links and risks. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2016;9:45-52.
- **Lee JL, Zibro M, Gafanov R, et coll.** KEYNOTE-427 cohort B: first-line pembrolizumab monotherapy in advanced non-clear cell renal cell carcinoma. Affiche présentée à ASCO 2019, Chicago.
- **Ljungberg B, Campbell SC, Cho HY, et coll.** The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011;60(4):615-21.
- **McDermott DF, Lee JL, Szczylik C, et coll.** Pembrolizumab monotherapy as first-line therapy in advanced clear cell renal carcinoma : results from cohort A of KEYNOTE-427. Présentation orale à ASCO 2018, Chicago.
- **McDermott DF, Lee JL, Ziobro M, et coll.** First-line pembrolizumab monotherapy for advanced non-clear cell renal carcinoma : results from KEYNOTE-427 cohort B. Présentation orale à ASCO GU 2019, San Francisco.
- **Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, et coll.** Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379(5):417-27.
- **Merck Canada Inc.** Monographie de Keytruda^{MC}. 13 décembre 2019, 135p.
- **Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS).** Responsabilités des établissements en regard de la chimiothérapie contre le cancer, Circulaire 2000-028, 2000, 4 p.
- **Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et coll.** Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018;378(14):1277-90.
- **National comprehensive cancer network (NCCN).** Kidney cancer version 2.2020 Clinical practice guidelines in oncology, 2019: Fort Washington, Penesylvanie.
- **Rini BI, Plimack ER, Stus V, et coll.** Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 380:1116-27.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Tykodi SS, Donskov F, Lee JL, et coll.** First-line pembrolizumab monotherapy in advanced clear cell renal cell carcinoma; updated results for KEYNOTE-427 cohort A. Affiche présentée à ASCO 2019, Chicago.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).