AVIS AU MINISTRE

DE

L'INSTITUT NATIONAL D'EXCELLENCE EN SANTÉ ET EN SERVICES SOCIAUX

AVIS TRANSMIS AU MINISTRE EN OCTOBRE 2022

Date de transmission au ministre de la Santé et des Services sociaux :
3 octobre 2022
© Gouvernement du Québec, 2022

Québec

Avis transmis au ministre le 3 octobre 2022

TABLE DES MATIÈRES

ENSURE[MC] PLUS 4
FORMULE NUTRITIVE *4*

JEMPERLI[MC] 11
CANCER DE L'ENDOMÈTRE *11*

KEYTRUDA[MC] 24
CANCER DE L'ENDOMÈTRE – ASSOCIATION *24*

LENVIMA[MC] (LENVATINIB) 43

KEYTRUDA[MC] 45
CANCER DE L'ENDOMÈTRE – MONOTHÉRAPIE *45*

LIBTAYO[MC] 66
CANCER DU POUMON NON À PETITES CELLULES *66*

KEYTRUDA[MC] (PEMBROLIZUMAB) 81

NYPOZI[MC] 83
NEUTROPÉNIE *83*

OPDIVO[MC] ET YERVOY[MC] 88
CANCER DU POUMON NON À PETITES CELLULES *88*

RUXIENCE[MC] 110
GRANULOMATOSE AVEC POLYANGÉITE ET POLYANGÉITE MICROSCOPIQUE GRAVES *110*

VRAYLAR[MC] 114
TROUBLE BIPOLAIRE *114*

Les recommandations émises par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux dans le présent avis font suite à des évaluations réalisées par le Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription ou la Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement, conformément à leurs mandats respectifs.

Annexe I : Tableau des avis de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux transmis au ministre le 3 octobre 2022

Veuillez prendre note qu'en vertu de la Loi sur l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (RLRQ., chapitre I-13.03), l'INESSS doit publier les avis et recommandations qu'il formule au ministre en vertu de l'article 5 de cette loi. Toutefois, l'INESSS est également soumis à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ., chapitre A-2.1). Conséquemment, certaines informations sont soustraites de la publication en conformité aux restrictions au droit d'accès. Ces dernières ont donc été caviardées en conformité avec la Loi.

CONSEIL D'ADMINISTRATION DE L'INESSS

Président

M. Roger Paquet, consultant

Membres

Dr Howard Bergman, directeur département de médecine familiale, Centre universitaire de santé McGill

Dre Michèle de Guise, présidente-directrice générale, Institut national d'excellence en santé et en services sociaux

M. Nicolas Fernandez, membre patient/usager

Mme Lucille Juneau, infirmière directrice adjointe du programme soutien à l'autonomie des personnes âgées – Centre d'excellence sur le vieillissement de Québec

Mme Michèle Laroche, gestionnaire retraitée du réseau de la santé et des services sociaux

Mme Patricia Lefebvre, pharmacienne, directrice de la qualité, de la sécurité des patients et de la performance, Centre universitaire de santé McGill

Mme Pascale Lehoux, titulaire de la Chaire de l'Université de Montréal sur l'innovation responsable en santé

M. Jean Maher, comptable retraité, directeur général adjoint aux opérations Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

Dre Maryse Turcotte, gestionnaire retraitée du réseau de la santé et des services sociaux

Mme Helen-Maria Vasiliadis, professeure titulaire faculté de médecine et de science de la santé Université de Sherbrooke

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).

Présidente

Dre Sylviane Forget, gastroentérologue pédiatre – Hôpital de Montréal pour enfants – Centre universitaire de santé McGill

Vice-président

M. Luc Poirier, pharmacien d'établissement de santé

Membres

Dr David Bloom, psychiatre, Institut universitaire en santé mentale Douglas, CIUSSS de l'Ouest-de-l'Île-de-Montréal, professeur adjoint, Faculté de médecine, Université McGill

Dr Jacques Bouchard, médecin de famille, CIUSSS de la Capitale-Nationale. Professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université Laval

Mme Justine Côté, pharmacienne, Hôpital de Montréal pour enfants – Centre universitaire de santé McGill

M. Kristian Filion, professeur agrégé au Département de médecine et au Département d'épidémiologie, de biostatistique et de santé au travail – Université McGill

Dr Vincent Gaudreau, pneumologue et intensiviste, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Chargé d'enseignement clinique, Faculté de médecine, Université Laval

Dre Emily Gibson McDonald, interniste, professeure adjointe au Département de médecine, Centre universitaire de santé McGill – Université McGill

Mme Geneviève Giroux, pharmacienne en établissement de santé et pharmacienne communautaire

Mme Béatrice Godard, professeure titulaire, Département de médecine sociale et préventive, École de santé publique, Université de Montréal

Dr Alex Halme, interniste et gériatre, Hôpital Pierre-Boucher, CISSS de la Montérégie-Est, chargé d'enseignement clinique, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université McGill

Me Thérèse Leroux, professeure honoraire et associée, Faculté de droit, Université de Montréal

M. Yannick Mélançon Laître, infirmier praticien spécialisé en soins de première ligne, CISSS de Lanaudière, GMF Berthier St-Jacques

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).

Dr Daniel Rizzo, médecin de famille, Médiclinique de la Capitale, Urgence CHU de Québec – Université Laval, professeur agrégé de médecine, Faculté de médecine, Université Laval

Dre Geneviève Soucy, microbiologiste médicale et infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus et Hôpital du Saint-Sacrement)

Membres citoyens

Mme Mélanie Gagnon

M. Claude Roy

Spécialité des autres experts consultés : chirurgie générale, chirurgie générale oncologique, hématologie et oncologie médicale, oncologie gynécologique, pharmacie, pneumologie, psychiatrie et radio-oncologie.

Les avis de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux portant sur l'inscription ou le refus d'inscrire des médicaments sur la *Liste des médicaments* du régime général ainsi que sur la *Liste des médicaments — Établissements* apparaissent à l'annexe I. Le présent rapport décrit les principaux dossiers évalués.

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).

ENSURE[MC] PLUS

Formule nutritive

Avis transmis au ministre en octobre 2022

Marque de commerce : Ensure Plus
Dénomination commune : Formule nutritive – polymérique restreinte en résidus
Fabricant : Abbott
Forme : Liquide
Teneur: 235 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 au ministre d'inscrire la formule nutritive Ensure[MC] Plus sur la *Liste des médicaments* du régime général pour l'alimentation entérale ou orale des personnes qui ont besoin des formules nutritives comme source de nutrition en présence de dysfonction œsophagienne ou de dysphagie, de troubles de maldigestion ou de malabsorption, si la condition suivante est respectée.

Condition

- Médicament d'exception.

Indication reconnue pour le paiement

- pour l'alimentation entérale.
- pour l'alimentation orale totale chez les personnes nécessitant des formules nutritives comme source de nutrition en présence de dysfonction œsophagienne ou de dysphagie, de troubles de maldigestion ou de malabsorption.
- pour les enfants souffrant de malnutrition, de malabsorption ou de retard staturopondéral liés à une condition médicale.
- pour les personnes souffrant de fibrose kystique.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Ensure[MC] Plus est une formule nutritive complète polymérique restreinte en résidus sous forme liquide prête à servir fournissant 1,5 kilocalorie par millilitre (kcal/ml). Offerte en 3 saveurs (vanille, chocolat et fraise), elle est conçue pour répondre aux besoins nutritionnels des personnes qui ont besoin des formules nutritives comme source de nutrition en présence de dysfonction œsophagienne ou de dysphagie, 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).

troubles de maldigestion ou de malabsorption. Présentement, d'autres formules nutritives polymériques restreintes en résidus, prêtes à servir ou en poudre orale à reconstituer, sont inscrites dans la section des médicaments d'exception de la *Liste des médicaments* : Boost[MC] 1.5, Isosource[MC] 1.5, Isosource[MC] 2.0, Resource[MC] 2.0, TwoCal[MC] HN, Isosource[MC] 1.2, Osmolite[MC] 1.2, Osmolite[MC] 1.0 et Novasource Rénal[MC], Nutren[MC] Junior, Pediasure[MC] qui visent des clientèles plus spécifiques (pédiatrique ou atteinte rénale).

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1re évaluation d'Ensure[MC] Plus par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique des formules nutritives polymériques restreintes en résidus a déjà été reconnue par l'INESSS pour l'alimentation orale ou entérale des personnes atteintes des conditions mentionnées dans l'indication de paiement. Par conséquent, l'appréciation de la valeur thérapeutique d'Ensure[MC] Plus est basée principalement sur l'évaluation des particularités de la composition de cette formule.

Il ressort de cette évaluation les principaux constats suivants :

- Selon les apports nutritionnels de référence recommandés par Santé Canada pour les personnes âgées de 1 an ou plus, les apports nutritionnels et énergétiques que procure Ensure[MC] Plus, toutes saveurs confondues, sont conformes.
- Sa composition, sa teneur en macronutriments et sa teneur calorique sont semblables à celles de la formule nutritive Boost[MC] 1.5 inscrite sur la liste. Toutefois, Ensure[MC] Plus renferme des teneurs plus faibles en plusieurs vitamines (D, E, C, riboflavine, thiamine, acide pantothénique, B6, B12 et choline) et minéraux (magnésium et chrome).
- La formule nutritive Isosource[MC] 1.5 qui est également inscrite sur la liste sous la même dénomination commune que Boost[MC] 1.5, se distingue toutefois par une proportion différente des macronutriments par 100 kcal (plus de lipides et de protéines et moins de glucides) en plus de fournir des triglycérides à chaines moyennes.

La composition nutritionnelle détaillée d'Ensure[MC] Plus et de ses comparateurs se trouve dans l'annexe complémentaire.

La teneur en principaux nutriments d'Ensure[MC] Plus et de ses comparateurs est présentée dans le tableau suivant :

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).

Tableau comparatif des formules nutritives polymériques restreintes en résidus par 100 kcal[a]

Macronutriments	**Ensure[MC] Plus[a,b]**	**Boost[MC, c]**	**Isosource[MC] 1.5[c]**
kcal par ml	1.5	1.5	1.5
Source de protéines	Substances laitières modifiées et protéines de soya	Caséinates de sodium et de calcium (lait), isolat de protéines de soya	Isolat de protéines de soya, substances laitières modifiées (caséinate de sodium et de calcium)
Protéines (g)	3,7	3,6	4,5
Lipides (g)	2,7	3,0	4,0
TCM (% kcal)	0	0	20
Glucides (g)	15,2	14,6	11,7
Fibres (g)	0	0	0

g : Grammes; ml : Millilitre; kcal : Kilocalorie; TCM : Triglycérides à chaînes moyennes.

a Soumis par le fabricant.

b Toutes saveurs.

c Selon les données présentes sur les sites Internet des fabricants.

Besoin de santé

Actuellement, d'autres formules nutritives polymériques restreintes en résidus sont inscrites sur la *Liste des médicaments*. Ensure[MC] Plus ne comble donc pas un besoin de santé particulier.

En conclusion, compte tenu de ce qui précède, l'INESSS est d'avis que la valeur thérapeutique de la formule nutritive Ensure[MC] Plus est reconnue. Cette option s'ajoute aux formules nutritives déjà inscrites sur la *Liste des médicaments*.

JUSTESSE DU PRIX

Le prix vente garanti d'Ensure[MC] Plus et de ses comparateurs pour l'alimentation entérale ou orale des personnes qui ont besoin des formules nutritives polymériques restreintes en résidus comme source de nutrition se trouve dans le tableau suivant.

Coût d'acquisition d'Ensure[MC] Plus et de ses principaux comparateurs

Médicament	**Format**	**Prix unitaire[a]**	**Coût par 100 kcal**
Ensure[MC] Plus	235 ml	1,45 $	0,4085 $
COMPARATEURS			
Isosource[MC] 1.2	250 ml	1,12 $	0,3733 $
Osmolite[MC] 1.2	235 ml	1,25 $	0,4433 $
Boost[MC] 1.5	235 ml	1,45 $	0,4039 $
Isosource[MC] 1.5	250 ml	1,77 $	0,4720 $
Twocal HN[MC]	235 ml	2,32 $	0,4936 $
Resource[MC] 2.0	237 ml	1,92 $	0,4025 $

kcal : Kilocalories

a Ces prix proviennent du prix de vente garanti soumis par le fabricant et de ceux de la *Liste des médicaments*.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le fabricant a effectué une comparaison de différentes formules nutritives inscrites sur la *Liste des médicaments*, portant la même dénomination commune. Il arrive à la conclusion que le prix unitaire

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).

d'Ensure[MC] Plus est [redacted] à celui de Boost[MC] 1.5 ([redacted] $) et [redacted] au prix unitaire moyen ([redacted] $) et médian ([redacted] $) des autres formules de la dénomination commune.

Dans l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité similaires entre les formules nutritives polymériques restreintes en résidus, l'INESSS a réalisé une analyse de minimisation des coûts comparant le coût d'acquisition par kcal d'Ensure[MC] Plus à celui de ses principaux comparateurs (Boost[MC] 1.5 et Isosource[MC] 1.5), c'est-à-dire les formules nutritives de cette dénomination commune les plus à même d'être remplacées. Deux autres scénarios ont aussi été effectués par rapport à des comparateurs à teneur calorique différente.

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant Ensure[MC] Plus à différentes formules nutritives polymériques restreintes en résidus.

Formules nutritives	Coûts[a] par 100 kcal	Parts de marché[b]
Ensure[MC] Plus	0,435 $	s. o.
SCÉNARIO A (FORMULES NUTRITIVES À LA DENSITÉ CALORIQUE DE 1.5)		
Coût moyen pondéré[e]	0,445 $	
Boost[MC] 1.5	0,430 $	79,30 %
Isosource[MC] 1.5	0,500 $	20,75 %
SCÉNARIO B (FORMULES NUTRITIVES À LA DENSITÉ CALORIQUE DE 1.2 À 1.5)		
Coût moyen pondéré[e]	0,444 $	
Boost[MC] 1.5	0,430 $	77,76 %
Isosource[MC] 1.5	0,500 $	20,36 %
Isosource[MC] 1.2	0,398 $	1,56 %
Osmolite[MC] 1.2	0,472 $	0,33 %
SCÉNARIO C (FORMULES NUTRITIVES À LA DENSITÉ CALORIQUE DE 1.2 À 2.0)		
Coût moyen pondéré[e]	0,440 $	
Boost[MC] 1.5	0,430 $	34,78 %
Isosource[MC] 1.5	0,500 $	9,11 %
Isosource[MC] 1.2	0,398 $	0,70 %
Osmolite[MC] 1.2	0,472 $	0,15 %
TwoCal HN[MC]	0,526 $	4,53 %
Resource[MC] 2.0	0,429 $	50,73 %

a L'ensemble de ces coûts inclut celui d'acquisition ainsi que la marge bénéficiaire du grossiste. Il exclut le coût des services professionnels du pharmacien, jugés comparables.

b Parts obtenues à partir des statistiques de facturation de la RAMQ sur la période du 1er janvier 2021 au 31 décembre 2021, selon les quantités de médicaments facturées.

Ainsi, selon les différents scénarios effectués, le prix de 100 kilocalories de formule nutritive Ensure[MC] Plus (0,435 $) est inférieur au coût moyen pondéré de ses comparateurs les plus pertinents (0,445 $) et à celui des autres formules nutritives inscrites sur la *Liste des médicaments* (de 0,440 à 0,444 $).

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).

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant l'inscription d'Ensure Plus[MC] pour l'alimentation entérale ou orale des personnes qui ont besoin des formules nutritives polymériques restreintes en résidus comme source de nutrition.

En outre, l'analyse du fabricant ne considère que Boost[MC] 1.5 comme comparateur, en partant du postulat selon lequel il s'agit du seul produit offrant un profil nutritionnel et une utilisation clinique similaires à ceux d'Ensure[MC] Plus. Ainsi, puisque ces derniers présentent [redacted], le fabricant prévoit que le remboursement d'Ensure[MC] Plus pour [redacted] patients sur 3 ans aurait une incidence budgétaire [redacted] sur la RAMQ.

Selon l'INESSS, en considérant le prix unitaire d'Ensure[MC] Plus ainsi que son coût par 100 kcal, des économies marginales sont attendues sur le budget de la RAMQ à la suite de son inscription sur la *Liste des médicaments* pour les indications reconnues faisant l'objet de cet avis.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

Il est recommandé au ministre d'inscrire Ensure[MC] Plus sur la *Liste des médicaments* du régime général. Cet avis repose sur les éléments suivants :

- La valeur thérapeutique des formules polymériques restreintes en résidus a déjà été reconnue par l'INESSS.
- La composition en nutriments et la teneur calorique d'Ensure[MC] Plus sont semblables à celles de Boost[MC] 1.5, Isosource[MC] 1.5.
- Ensure[MC] Plus répond aux besoins nutritionnels des personnes qui ont besoin des formules nutritives comme source de nutrition en présence de dysfonction œsophagienne ou de dysphagie, de troubles de maldigestion ou de malabsorption. Elle constitue une option supplémentaire pour la prise en charge de ces patients.
- Le coût de 100 kcal d'Ensure[MC] Plus est inférieur à celui moyen pondéré des formules Boost[MC] 1.5 et Isosource[MC] 1.5, mais aussi des autres formules nutritives polymériques restreintes en résidus actuellement inscrites sur la liste (Isosource[MC] 1.2, Osmolite[MC] 1.2, Twocal HN[MC], Resource[MC] 2.0). De ce fait, il est considéré comme efficient. Également, de faibles économies sont attendues à la suite de son inscription sur la *Liste des médicaments*.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

Santé Canada. Apports nutritionnels de référence. Révisé en novembre 2010. 13 p. Disponible à: https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/aliments-nutrition/saine-alimentation/apports-nutritionnels-reference/tableaux.html

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

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).

ANNEXE

Tableau comparatif des formules nutritives polymériques restreintes en résidus

Nutriments (unités)	Ensure[MC] Plus[a,b]	Boost[MC, c]	Isosource[MC] 1.5[c]
Énergie (kcal)	100	100	100
Protéines (g)	3,7	3,6	4,5
Glucides (g)	15,2	14,6	11,7
Fibres alimentaires (g)	0	0	0,0
Lipides (g)	2,68	3,0	4,0
Saturés (g)	0,13	nd	nd
Trans, g	0,0	nd	nd
Mono-insaturé, g	1,1	nd	nd
Polyinsaturés (g)	0,5	nd	nd
Acide linoléique (mg)	0,51	0,30	0,60
Acide alpha linolénique (mg)	0,09	nd	0
Acide arachidonique (ARA) (mg)	0	nd	nd
Acide docosahexaénoïque (DHA) (mg)	0	nd	nd
Vitamine A (UI)	352	298	347
Vitamine D (UI)	17	27,8	42,7
Vitamine E (UI)	1,1	2,1	3,2
Vitamine K (mg)	0	0,0056	0,008
Vitamine C (mg)	4,2	10	20
Thiamine (mg)	0,091	0,17	0,21
Riboflavine (mg)	0,120	0,19	0,21
Niacine (mg)	1,70	2,25	1,33
Acide pantothénique (mg)	0,49	0,73	1,07
Vitamine B6 (mg)	0,14	0,23	0,27
Biotine (mg)	0,0099	0,028	0,004
Acide folique (mg)	0,017	0,028	0,03
Vitamine B12 (µg)	0,14	0,7	0,47
Choline (mg)	0	28	40
Inositol (mg)	0	0	0
Sodium (mg)	71	87	87
Potassium (mg)	130	128	160
Chlorure (mg)	109	95	107
Calcium (mg)	85	84	80
Phosphore (mg)	77	70	80
Magnésium (mg)	18,3	28	28,0
Fer (mg)	1,07	1,26	1,2

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).

Zinc (mg)	1,1	1,66	1,3
Manganèse (mg)	0,36	0,14	0,320
Cuivre (mg)	0,141	0,14	0,133
Iode (mg)	0,011	0,011	0,011
Sélénium (mg)	0,004	0,005	0,005
Molybdène (mg)	0,008	0,005	0,011
Chrome (mg)	0,003	0,009	0,008
Taurine (mg)	nd	nd	11
L-Carnitine (mg)	nd	nd	10,7

g : Gramme; kcal : Kilocalorie; µg : Microgramme; mg : Milligramme; nd : Non disponible; UI : unité internationale.

a Soumis par le fabricant.

b Toutes saveurs.

c Selon les données présentes sur les sites Internet des fabricants.

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).

JEMPERLI[MC]

Cancer de l'endomètre

Avis transmis au ministre en octobre 2022

Marque de commerce : Jemperli
Dénomination commune : Dostarlimab
Fabricant : GSK
Forme : Solution pour perfusion intraveineuse
Teneur : 50 mg/ml (10 ml)

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Jemperli[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du cancer de l'endomètre (CE) récidivant ou avancé, car la valeur thérapeutique n'est pas reconnue.

Évaluation

L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens, d'experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'un gestionnaire du réseau, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les 5 aspects prévus par la Loi sur l'INESSS. Ces aspects sont : la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences, sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé, de l'inscription du médicament sur la liste. Si la valeur thérapeutique n'est pas reconnue, l'INESSS n'évalue pas les autres aspects. Pour les médicaments oncologiques, le Comité de l'évolution de la pratique en oncologie (CEPO) participe à l'évaluation et à la délibération concernant la valeur thérapeutique. Ce comité est composé d'hématologues et d'oncologues médicaux, de chirurgiens, de radio-oncologues et de pharmaciens spécialisés en oncologie. L'appréciation de la valeur globale tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques, telles la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et autres experts, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le dostarlimab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le récepteur 1 de mort cellulaire programmée (*programmed cell death protein-1,* PD-1). La liaison du récepteur PD-1 présent à la surface des lymphocytes T à ses ligands (*programmed death-ligand 1 et 2,* PD-L1 et PD-L2), empêche la prolifération des lymphocytes T et la production de cytokines. Le dostarlimab se lie au récepteur PD-1 et inhibe son interaction avec les ligands PD-L1 et PD-L2, ce qui réactive la réponse immunitaire médiée par la voie PD-1.

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 dostarlimab est indiqué pour « le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre (CE) récidivant ou à un stade avancé associé à une déficience du système de réparation des mésappariements (SRM) ou à une instabilité microsatellitaire (IMS) élevée, qui a évolué pendant ou après une chimiothérapie antérieure à base de platine ». Il a reçu un avis de conformité conditionnel de Santé Canada, notamment dans l'attente de résultats d'efficacité et d'innocuité de l'étude à répartition aléatoire de phase III comparant l'ajout ou non du dostarlimab à une chimiothérapie de type carboplatine/paclitaxel pour le traitement de 1re intention du CE récidivant ou avancé (étude RUBY, NCT03981796) ainsi que des données additionnelles concernant l'immunogénicité sur la pharmacologie clinique et l'efficacité et l'innocuité chez les patients insuffisants rénaux et hépatiques.

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1re évaluation de Jemperli^MC par l'INESSS. Il est à noter que le pembrolizumab (Keytruda^MC), autre anticorps monoclonal dirigé contre le PD-1, est présentement évalué par l'Institut pour le CE, soit en monothérapie pour la même indication que le dostarlimab et en association avec le lenvatinib lorsque ce cancer n'est pas associé à une instabilité microsatellitaire élevée (IMS-E) ou à une déficience du système de réparation des mésappariements (dSRM).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le CE constitue le type de cancer gynécologique le plus répandu, représentant plus de 95 % des tumeurs utérines malignes. Au Canada, 1 femme sur 31 en sera atteinte au cours de sa vie et 1 sur 137 y succombera, ce qui s'est traduit au Québec en 2021, selon la Société canadienne du cancer, par 1 750 nouveaux cas et 340 décès. Le CE est l'un des rares types de cancers dont les taux d'incidence et de mortalité s'accroissent annuellement au pays (Comité consultatif de la Société canadienne du cancer 2021).

Dépendamment des caractéristiques de la maladie, 16 à 39 % des cas de CE présentent une IMS-E (Santoro 2021, Lorenzi 2020, Makker 2022). Ce type d'instabilité génomique est causé par une déficience fonctionnelle des protéines du SRM, acquise de manière sporadique ou, plus rarement, causée par des mutations germinales héréditaires de ces gènes (Pećina-Šlaus 2020, Li 2020). Le CE IMS-E/dSRM est associé à un diagnostic à un stade plus précoce, mais à un plus haut grade tumoral, à un risque accru d'envahissement de l'espace lymphovasculaire et à des emboles vasculaires tumoraux, comparativement aux CE présentant des microsatellites stables et un SRM compétent (Jumaah 2021). En dépit de ces observations, l'effet prédictif de dSRM ou de l'IMS-E comme facteurs pronostiques ou comme modificateurs d'effet de la chimiothérapie demeure inconnu. Par ailleurs, les cellules tumorales IMS-E/dSRM peuvent exprimer PD-L1/2 et l'environnement tumoral hautement immunogène est caractérisé par un taux élevé de lymphocytes infiltrants, lesquels surexpriment souvent des protéines de point de contrôle comme le PD-1 (Zhao 2019). Cela confère une plausibilité biologique à une activité antitumorale des anticorps dirigés contre le récepteur PD-1 lorsque la tumeur présente cette caractéristique.

Moins du tiers des patientes atteintes d'un CE présente d'emblée une maladie localement avancée (stades III-IVA) ou métastatique (stade IVB), soit un stade avancé, au moment du diagnostic (National Cancer Institute 2022). Environ 15 % des CE de stade I – II (34 % si IMS-E/dSRM) et la moitié des CE de stade III - IV récidiveront (NCCN 2022, Evrard 2021). La thérapie systémique initiale au stade avancé ou

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).

récidivant est à visée curative ou palliative. Elle est modulée en fonction de l'étendue de la maladie, de l'emplacement des tumeurs et des traitements locaux reçus, le cas échéant (Koskas 2021, Tung 2022). Quel que soit le stade du CE en cause, le protocole standard employé lors d'une 1re exposition à une thérapie systémique est le doublet carboplatine/paclitaxel.

Les traitements subséquents (2e intention ou plus) du CE sont à visée palliative et il n'y a pas d'option standard après l'échec d'une 1re exposition à la chimiothérapie. Une réexposition au doublet carboplatine/paclitaxel est possible si la réponse à l'exposition précédente s'est maintenue pendant plus de 6 à 12 mois, et la survie médiane globale est alors d'environ 15 mois (Mazgani 2008). Une autre option est une chimiothérapie en monothérapie. Aucune n'est établie comme standard à ce stade de la maladie et les études ayant évalué leur efficacité et leur innocuité sont de faible qualité méthodologique. Parmi les agents utilisés au Québec, on compte la doxorubicine, le paclitaxel et la doxorubicine liposomale pégylée (Caelyx[MC], indication non reconnue dans la *Liste des médicaments – Établissements*). L'efficacité de ces médicaments en 2e intention est particulièrement limitée avec une RTO allant de 9 à 27 % selon l'agent utilisé, une survie sans progression (SSP) médiane de 4 à 7 mois et une survie globale (SG) médiane de 7 à 12 mois (Lincoln 2003, Homesley 2008, Miller 2018, McMeekin 2015, Muggia 2002). L'hormonothérapie peut faire partie de l'arsenal thérapeutique de 2e intention lorsque le cancer est hormonosensible, de bas grade, que la patiente est peu symptomatique et qu'elle n'y a pas été exposée auparavant, ce qui représente peu de cas. Selon les cliniciens consultés, dans les cas présentant des dSRM/IMS-E, le pembrolizumab en monothérapie est actuellement l'option proposée aux patientes québécoises qui ne présentent pas de contre-indications à ce médicament, et ce, tant dans les centres hospitaliers universitaires que dans les centres régionaux. Il est alors obtenu par le biais de la nécessité médicale particulière, puisqu'aucune recommandation n'a été publiée par l'INESSS pour l'utilisation du pembrolizumab pour le traitement du CE.

Besoin de santé

Dans les 2 dernières décennies, l'arsenal thérapeutique pour le traitement de 2e intention ou plus du CE avancé ou récidivant est demeuré sensiblement le même. Les options inscrites sur les listes sont peu efficaces et assez toxiques ou elles nécessitent des visites fréquentes au centre hospitalier pour leur administration. Bien que le pembrolizumab soit utilisé à ce stade de la maladie au Québec chez les patientes dont le cancer est dSRM/IMS-E, il n'est pas inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour cette indication. Il existe donc un besoin de traitements efficaces pouvant prolonger la vie de ces patientes ou, du moins, contrôler leur maladie tout en maintenant ou en améliorant leur qualité de vie et en réduisant leurs symptômes, au profil de toxicité acceptable et au mode d'administration favorisant le maintien d'une vie active.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude GARNET (Oaknin 2020, FDA 2019), complétée par des mises à jour des résultats (EMA 2021, Oaknin 2022), ainsi que des données de qualité de vie (Kristeleit 2020) et des résultats non publiés sont retenus pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Deux comparaisons indirectes non publiées, réalisées par le fabricant, ont également été appréciées.

<u>Étude Garnet</u>

Il s'agit d'un essai de phase I multicentrique, à devis ouvert, sans comparateur, et réalisé en 2 parties, qui vise à évaluer l'activité antitumorale et l'innocuité du dostarlimab pour le traitement de différents types

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 cancers. La 1re partie de l'étude consiste en une phase de détermination posologique et la 2e partie, en une phase d'expansion évaluant l'effet d'une dose fixe de dostarlimab dans 4 cohortes distinctes notamment chez des patientes atteintes d'un CE IMS-E ou dSRM (cohorte A1). Le nombre de sujets inclus augmente à chacune des analyses, pour atteindre 153 sujets (analyse d'innocuité). Pour être admises, les patientes devaient avoir une maladie ayant progressé pendant ou après un traitement à base d'un sel de platine et elles ne devaient pas avoir reçu plus de 2 traitements au stade avancé. Elles devaient également présenter un statut fonctionnel selon l'ECOG de 0 ou 1 et avoir au moins 1 lésion mesurable. Les patientes atteintes d'un sarcome de l'endomètre étaient exclues. Le dostarlimab était administré par perfusion intraveineuse à la dose de 500 mg toutes les 3 semaines sur 4 cycles, puis de 1 000 mg toutes les 6 semaines jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable ou pendant un maximum de 2 ans. La poursuite du traitement pour plus de 2 ans ou au-delà d'une progression confirmée était permise si les investigateurs jugeaient que le sujet pouvait en retirer des bénéfices. Une détérioration clinique n'était pas considérée comme une progression et nécessitait d'être confirmée par une imagerie. En présence d'effets indésirables significatifs liés au traitement, l'administration pouvait être interrompue temporairement, mais la dose ne pouvait être réduite.

Les coparamètres d'évaluation principaux spécifiques à la cohorte A1 sont la RTO déterminée par un comité indépendant selon les critères *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST), version 1.1 (Eisenhauer 2009) et la durée de la réponse. Plusieurs analyses ont été réalisées. Pour la 1re analyse intermédiaire, l'hypothèse nulle est rejetée si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) pour le taux de réponse est supérieure à 20 %, avec une erreur alpha de 0,025 (unilatérale) en présumant une RTO de 40 %. Pour la 2e analyse intermédiaire, l'hypothèse nulle est rejetée si la borne inférieure de l'IC95 % pour le taux de réponse est supérieure à 25 %, avec une erreur alpha de 0,025 (unilatérale) en supposant une RTO de 35 %. Aucune hypothèse statistique n'est formulée pour la RTO à la 3e analyse intermédiaire ni pour le paramètre de la durée de la réponse pour l'ensemble des analyses. Les résultats d'efficacité incluent les sujets ayant au moins 1 lésion mesurable au début de l'étude et ayant été suivis 6 mois ou plus. Les résultats d'innocuité incluent l'ensemble des sujets qui ont reçu au moins 1 dose de médicament. Les principaux résultats, obtenus sur la cohorte A1 sont présentés dans le tableau suivant.

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).

Principaux résultats d'efficacité de la cohorte A1 de l'étude Garnet (EMA 2021, FDA 2019, Oaknin 2020, Oaknin 2022, Tinker 2022, données non publiées)

Paramètre d'efficacité[a]	Dostarlimab		
	Analyse intermédiaire 1[b] **n = 71**	**Analyse intermédiaire 2[c]** **n = 108**	**Analyse intermédiaire 3[d]** **n = 143**
Réponse tumorale objective[e,f]	42,3 % (IC95 % 30,6 à 54,6)	43,5 % (IC95 % 34,0 à 53,4)	45,5 % (IC95 % 37,1 à 54,0)
Réponse complète Réponse partielle	12,7 % 29,6 %	10,2 % 33,3 %	16,1 % 29,4 %
Probabilité de maintenir la réponse à 12 mois[e,g,h]	n = 30 76,8 % (IC95 % 48,0 à 90,9)	n = 47 90,9 % (IC95 % 73,7 à 97,1)	n = 65 [redacted] % (IC95 % [redacted] à [redacted])
Survie médiane sans progression[e,g]	8,1 mois (IC95 % 3,0 à 18)	5,5 mois (IC95 % 3,2 à na)	6,0 mois (IC95 % 4,1 à 18,0)
Probabilité d'être en vie à 12 mois[g,h]	72,5 % (IC95 % 59,2 à 82,1)	69,2 % (IC95% 58,6 à 77,6)	71,4 % (IC95 % [redacted] à [redacted])

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; na : Non atteint.

a Analyse excluant les sujets suivis depuis moins de 6 mois et ceux n'ayant pas de maladie mesurable.
b Résultats au 8 juillet 2019, après un suivi médian de 11,2 mois (Oaknin 2020 et FDA 2019).
c Résultats au 1er mars 2020, après un suivi médian de 16,3 mois (EMA 2021).
d Résultats au 1er novembre 2021, après un suivi médian de 27,6 mois (Oaknin 2022, Tinker 2022 et données non publiées).
e Selon le comité indépendant.
f Pourcentage de patients qui ont une réponse tumorale complète ou partielle, selon les critères *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* v1.1 (Eisenhauer 2009).
g Estimation réalisée à l'aide des courbes de Kaplan-Meier.
h Résultat exprimé en pourcentage de patients.

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

- Cette étude est de très faible qualité méthodologique (phase I, devis ouvert, sans comparateur, en 2 phases et multicohortes). L'évaluation porte sur un sous-groupe de cette étude. De manière générale, l'étude Garnet tente de répondre à plusieurs questions de recherche en un seul essai clinique (escalade de dose, dose ajustée au poids et dose fixe, évaluation du dostarlimab pour différents sites tumoraux). L'objectif d'une étude de phase I, 1er essai chez l'humain, est non pas d'évaluer l'efficacité d'un traitement, mais plutôt sa sécurité. Cela limite grandement la portée des résultats.
- L'absence de comparateur constitue une limite, car elle ne permet pas de bien évaluer l'ampleur de l'effet. Les experts consultés estiment toutefois qu'il est peu probable qu'une étude comparative avec une chimiothérapie soit instaurée compte tenu des bénéfices observés jusqu'à maintenant avec l'immunothérapie, notamment en termes de RTO, de durée de réponse, de SG et d'innocuité.
- L'essai n'est pas réalisé à l'insu des sujets ni des investigateurs, ce qui pourrait influencer les paramètres subjectifs tels que l'innocuité et la qualité de vie. Cependant, la RTO a été évaluée par un comité indépendant selon des critères reconnus, ce qui atténue le risque de biais.
- Plusieurs amendements importants du protocole ont été introduits une fois le recrutement entamé (hypothèse statistique, nombre de sujets recrutés, durée de traitement, introduction de l'évaluation de la qualité de vie). Le nombre total d'analyses et le moment où celles-ci ont eu lieu n'ont pas toujours été déterminés *a priori*. Bien qu'il soit difficile de déterminer l'effet net de ces amendements sur les résultats, ce manque de rigueur ajoute de l'incertitude.

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).

- Il est à noter que seules les patientes ayant été suivies pendant un minimum de 6 mois étaient incluses dans les analyses d'efficacité. Cela constitue un biais de sélection qui peut favoriser le dostarlimab, car les patientes ayant quitté prématurément l'étude en raison d'une progression ou d'une mauvaise tolérance ne sont pas comptabilisées. De plus, les patientes n'ayant pas eu d'imageries une fois l'étude commencée ont également été exclues des résultats d'efficacité, ce qui réduit le dénominateur et peut surestimer la RTO. Finalement, les patientes qui n'avaient pas de lésion mesurable initialement sont incluses dans les analyses d'innocuité, bien que le critère d'inclusion précisait cette condition.
- La RTO est le seul paramètre pour lequel un test d'hypothèse est prévu. Les seuils retenus pour les 2 premières analyses sont adéquats compte tenu des résultats historiques obtenus avec la chimiothérapie. Aucune hypothèse statistique n'a été établie pour le coparamètre principal de durée de réponse. Les résultats des autres paramètres sont considérés comme exploratoires.
- La durée de suivi de 27,6 mois est suffisante pour apprécier la RTO, la SSP et l'innocuité. Elle demeure trop courte pour apprécier la durée de la réponse et la SG.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont adéquats.
- Les caractéristiques de base des patientes sont assez bien détaillées. À la 2e analyse intermédiaire, alors que 108 patientes sont incluses dans les analyses d'efficacité appréciées par les agences réglementaires, celles-ci ont un âge médian de 64,5 ans et 61 % ont un état de performance selon l'ECOG de 1. Les tumeurs sont de type carcinome endométrioïde de grade 1 et de grade 2, respectivement, chez 66 et 33 % des patientes. Le nombre de traitements préalables est de 1 pour 64 % des sujets et 90 % ont reçu au maximum 1 traitement au stade métastatique.
- La population étudiée est jugée représentative de celle qui serait traitée au Québec à ce stade de la maladie.

Les résultats de la 2e analyse intermédiaire indiquent que le dostarlimab entraîne une RTO chez 43,5 % des patientes atteintes d'un CE, y compris une réponse complète chez 10,2 % d'entre elles. L'hypothèse nulle est rejetée, puisque la borne inférieure de l'IC95 % est supérieure au seuil de 25 % prédéfini pour cette analyse. Ces résultats sont jugés cliniquement significatifs. Les résultats de durée de la réponse et de SG semblent converger vers un effet prolongé du traitement. Les résultats de la 3e analyse intermédiaire sont concordants avec ceux de l'analyse précédente, mais aucune hypothèse statistique n'y est attachée. Par ailleurs, en l'absence de comparateur et en raison de l'immaturité des résultats de durée de la réponse et de la SG, il n'est pas possible de bien évaluer l'ampleur de cette différence tant avec les chimiothérapies, historiquement administrées, qu'avec le pembrolizumab, qui est le traitement le plus utilisé actuellement. De plus, les limites mentionnées précédemment ajoutent de l'incertitude à ces résultats.

Innocuité

L'innocuité a été évaluée sur l'ensemble de la population de l'étude, soit les 129 patientes de la cohorte A1 à la 2e analyse intermédiaire. La grande majorité des patientes ont présenté au moins 1 effet indésirable (95,3 %). Les effets indésirables de tous grades les plus fréquents sont la nausée (32,6 %), la diarrhée (27,9 %) et l'anémie (27,1 %). Des effets indésirables de grades 3 ou plus sont survenus chez 48,1 % des patientes, les plus fréquents étant l'anémie (14,7 %) et les douleurs abdominales (5,4 %). Des effets indésirables de tous grades de type immunitaire sont survenus chez 34,9 % des patientes, [redacted] %

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).

d'entre eux étant reconnus comme liés au traitement. Les plus fréquents ont été la diarrhée (8,5 %) et l'hypothyroïdie (7,0 %). Des effets indésirables ayant mené à l'interruption temporaire ou à l'arrêt définitif du traitement ont été observés chez 24,0 et 11,6 % des patientes. Ces arrêts augmentent dans le temps pour atteindre 28,1 et 15,7 % à la 3e analyse intermédiaire. Aucun décès n'est considéré comme lié au traitement. Somme toute, l'innocuité observée parait un peu plus défavorable que ce qui est observé avec les autres immunothérapies anti-PD-1.

Qualité de vie
Une analyse de la qualité de vie a été effectuée dans le cadre de l'étude Garnet (Kristeleit). Son évaluation a été introduite une fois le recrutement de l'étude commencé et a été mesurée au moyen des questionnaires validés *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire* (EORTC-QLQ-C30) et *EuroQoL Group 5-Dimension* 5-levels (EQ-5D-5L) à chaque cycle jusqu'à l'arrêt du traitement. Des résultats de qualité de vie ne sont disponibles que pour 66 patientes. Les résultats ont été présentés de façon parcellaire au congrès de *l'European Society for Medical Oncology* en 2020. Le dostarlimab paraît améliorer certains aspects, notamment la douleur, la fatigue et la fonctionnalité en comparaison des valeurs initiales. Des patientes ont rapporté une amélioration des symptômes suivants : la nausée, les vomissements, la constipation, la diarrhée et la fatigue. Toutefois, notons que plusieurs limites restreignent la portée de ces résultats, comme le devis ouvert, l'absence de comparateur, la nature descriptive de l'analyse ainsi que le très faible nombre de répondantes, particulièrement pour les derniers cycles. Ainsi, à l'issue de cette analyse, l'INESSS ne peut conclure que le dostarlimab entraîne une amélioration de la qualité de vie.

<u>Comparaisons indirectes</u>
Le fabricant a soumis plusieurs comparaisons indirectes non publiées. Deux d'entre elles ont été retenues pour l'évaluation; l'une compare le dostarlimab à la doxorubicine, comparateur inscrit sur les listes des médicaments, mais celle-ci est peu utilisée; l'autre, fournie à la demande de l'INESSS afin de bonifier l'appréciation de la preuve en regard d'un traitement utilisé au Québec dans la population ciblée, compare le dostarlimab au pembrolizumab.

La comparaison indirecte avec la doxorubicine a été ajustée en contrôlant certaines variables par la probabilité inverse d'être traitée. Les données cliniques concernant le dostarlimab ont été obtenues dans le cadre de l'étude Garnet. Les données utilisées dans cette comparaison proviennent de la 2e analyse intermédiaire. Les données cliniques sur le comparateur, soit la doxorubicine, ont été obtenues dans le cadre de l'étude ZoptEC, essai de phase III à répartition aléatoire dont le groupe doxorubicine inclut 255 sujets (Miller 2018). Quatre-vingt-douze sujets du groupe dostarlimab ont été appariés à 233 sujets ayant reçu de la doxorubicine. Les données individuelles des patients ont été utilisées pour les 2 groupes.

L'appréciation par l'INESSS de cette comparaison indirecte est la suivante :
- La méthodologie détaillée de l'étude ZoptEC n'est pas publiée, ce qui en limite l'appréciation.
- Les covariables utilisées dans le processus d'appariement afin d'équilibrer les caractéristiques démographiques et cliniques initiales des patientes sont l'origine ethnique, l'âge, le statut de performance selon l'ECOG, l'histologie, la classification FIGO et des antécédents de chirurgie. Ils ont été jugés pertinents, car ils pourraient constituer des modificateurs d'effet ou des facteurs confondants. Malgré ces ajustements, les populations comparées demeurent hétérogènes en ce qui concerne la proportion de sujets dSRM/IMS-E, alors que l'effet de cette aberration génomique

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).

sur le pronostic de la maladie et comme potentiel facteur modificateur d'effet de la chimiothérapie est inconnu.

- Cette comparaison indirecte est non ancrée, c'est-à-dire qu'il y a absence de comparateur commun. Ce devis engendre de nombreux biais. En effet, une comparaison non ancrée repose sur l'hypothèse selon laquelle tous les facteurs pronostiques et les modificateurs d'effet sont pris en compte, ce qui n'est pas le cas pour celle-ci. L'échec d'une telle supposition introduit des biais dans les estimations.
- Plusieurs paramètres d'intérêt ont été évalués. Toutefois, la comparaison n'est ajustée que pour le paramètre de SG. Il est à noter que ce paramètre n'était mature qu'à 33 % dans l'étude Garnet à la date butoir de collecte de données.

Cette comparaison indirecte montre un gain de SG en faveur du dostarlimab. Ce résultat semble plausible en dépit des limites relevées. Aucune conclusion ne peut être tirée concernant les autres paramètres évalués, puisque la comparaison est naïve.

La comparaison indirecte avec le pembrolizumab a été ajustée par appariement. Les données cliniques concernant le dostarlimab ont été obtenues dans le cadre de l'étude Garnet. Les données utilisées dans cette comparaison proviennent de la 3e analyse intermédiaire. Les données individuelles des patients ont été utilisées. Les données cliniques sur le pembrolizumab ont été obtenues dans le cadre de l'étude Keynote-158 (O'Malley 2022) et sont agrégées. Les 143 sujets (153 sujets pour l'évaluation de l'innocuité) du groupe dostarlimab ont été appariés à 79 sujets (90 sujets pour l'évaluation de l'innocuité) du groupe pembrolizumab.

L'appréciation par l'INESSS de cette comparaison indirecte est la suivante :

- Les 2 études servant d'intrant clinique sont de très faible qualité méthodologique et les résultats de certains paramètres sont immatures.
- Tous les sujets avaient un cancer présentant un dSRM/IMS-E. Cela réduit la possibilité de biais.
- Les covariables utilisées dans le processus d'appariement afin d'équilibrer les caractéristiques démographiques et cliniques initiales des patientes étaient peu nombreuses. Celles-ci sont l'âge, le statut de performance selon l'ECOG, le nombre de traitements antérieurs et la présence de métastases. Elles ont été jugées pertinentes, car elles pourraient constituer des modificateurs d'effet ou des facteurs confondants. Il aurait été toutefois intéressant d'avoir l'information sur l'histologie, mais cette information était absente de la description des populations comparées.
- Après appariement, la taille d'échantillon du groupe dostarlimab a diminué de 37 et 35 % (dépendamment des paramètres évalués), ce qui est jugé acceptable.
- Cette comparaison indirecte est non ancrée.
- Les paramètres évalués sont pertinents.

Les estimations ponctuelles pour la SG et la SSP semblent être en défaveur du groupe dostarlimab. La RTO est numériquement assez similaire entre les 2 groupes. Pour tous les résultats d'efficacité, les intervalles de confiance sont étendus, ce qui témoigne de l'incertitude associée aux résultats, et incluent la valeur 1. Les résultats avant et après ajustements sont assez similaires, ce qui indique que les covariables ajustées ne semblent pas déterminantes sur les résultats des paramètres évalués. Il n'y a pas d'analyse de sensibilité pour s'assurer de la robustesse de ces résultats. Les résultats d'innocuité semblent montrer des estimations ponctuelles en défaveur du dostarlimab, tant pour les analyses non ajustées que pour

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).

celles qui ont été ajustées, mais les intervalles de confiance traversent également la valeur 1. Il n'est pas possible d'objectiver une différence entre ces 2 traitements sur la base de cette comparaison indirecte.

Perspective du patient

Pendant l'évaluation, l'INESSS a reçu 3 communications de patientes résidant au Québec, atteintes d'un CE et qui ont reçu du dostarlimab dans le cadre d'un protocole de recherche. Une autre communication provenait d'une proche aidante de patiente dans la même situation.

Ces patientes font état des différents traitements chirurgicaux, des chimiothérapies, de l'hormonothérapie et de la radiothérapie qu'elles ont reçus au cours de leur maladie. Elles décrivent les effets indésirables observés ainsi que l'effet de ces traitements sur leur qualité de vie en général, qui s'en est trouvée détériorée. Leurs relations avec leurs proches et leur capacité à travailler et à générer un revenu en ont également souffert. Elles témoignent qu'elles étaient malades et se sont senties faibles pendant les traitements de chimiothérapie. L'énergie revenait une fois ceux-ci terminés. Certaines rapportent des toxicités résiduelles de leur traitement, notamment des neuropathies et du lymphœdème. Par ailleurs, ces patientes décrivent leur expérience du dostarlimab. Quelques-unes rapportent que ce médicament était leur seule option thérapeutique, outre les soins de confort. Elles qualifient toutes leur expérience du dostarlimab comme positive et meilleure que celle avec les traitements reçus antérieurement. Certaines décrivent l'amélioration de leurs symptômes, notamment la douleur, et la diminution des lésions. Elles jugent que les effets secondaires ont été très minimes. Ces personnes considèrent que le dostarlimab a contribué à améliorer leur capacité à profiter de la vie et à préserver leur autonomie. À titre d'exemple, des patientes mentionnent avoir eu la possibilité de voyager ou de fréquenter leurs petits-enfants.

D'autre part, la Société canadienne du cancer a transmis à l'INESSS les résultats d'un sondage mené auprès de 22 répondantes résidant au Canada et recevant un traitement actif pour le CE, y compris 8 répondantes ayant reçu du dostarlimab. Certaines d'entre elles avaient aussi transmis à l'INESSS leur perspective personnelle présentée ci-dessus. Parmi les répondantes, il est mentionné que la maladie a un impact important sur la capacité à travailler (18 %), à se déplacer (23 %), à faire de l'exercice (18 %), à exécuter des tâches ménagères (4,5 %,) à remplir les obligations familiales (9 %), à se concentrer (14 %) et à répondre aux besoins pratiques tels que s'habiller, se laver et préparer les repas (9 %). Elles réclament des traitements qui sont plus efficaces, mais qui n'ont pas d'effets secondaires éprouvants afin qu'elles puissent continuer à avoir une qualité de vie acceptable et moins souffrir. Elles souhaitent la rémission la plus longue possible. Les patientes aimeraient mener une vie plus remplie, au lieu d'occuper leur temps avec de nombreuses visites à la clinique. Elles aimeraient avoir plus d'options de traitement et souhaitent que celles-ci soient offertes dans toutes les provinces du Canada afin que les soins de santé soient plus équitables.

Perspective du clinicien

Au cours de l'évaluation, l'INESSS a reçu la communication d'un groupe de gynéco-oncologues et d'infirmières spécialisées en oncologie, travaillant tous dans un même centre hospitalier québécois. Un autre oncologue du même centre hospitalier a fait parvenir une lettre en son nom personnel. Les éléments mentionnés proviennent de ces lettres ainsi que des cliniciens consultés par l'INESSS.

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 ayant eu l'expérience du dostarlimab dans le cadre de l'essai clinique Garnet mentionnent qu'environ la moitié des patientes traitées ont obtenu une réponse tumorale en 2 ou 3 cycles de traitement, alors que le taux de réponse attendu historiquement est inférieur à 10 % avec les traitements conventionnels. Parmi les patientes ayant répondu au médicament, certaines reçoivent encore ce traitement 3 ans plus tard. La plupart ont présenté une toxicité minimale ou nulle et cela semble conforme aux résultats publiés de l'étude GARNET. Ils plaident que le profil d'innocuité favorable pourrait réduire le risque d'hospitalisation et que cela pourrait répondre à un besoin du système de santé en contexte de pénurie de lits d'hospitalisation. Le test d'immunohistochimie pour déceler une dSRM/IMS-E est peu coûteux et largement disponible. Parmi les autres arguments soulevés en faveur du dostarlimab, le caractère agnostique du dSRM/IMS-E est considéré comme un paradigme reconnu par certains cliniciens. Un effet de classe de tous les anticorps dirigés contre le PD-1 lorsque le cancer présente cette altération génomique leur semble plausible. Avoir accès à plus d'une option de traitement leur parait donc raisonnable.

Par contre, d'autres cliniciens soutiennent que la faiblesse de la preuve concernant l'efficacité et l'innocuité, l'absence de résultats d'études confirmatoires, le positionnement dans les lignes directrices du NCCN et le peu d'expérience de ce médicament en pratique clinique sont autant de motifs appelant à la prudence. Les données disponibles leur semblent trop précoces pour recommander l'introduction de ce médicament dans le système de soin. La grande incertitude émanant des données cliniques ne peut être compensée par le besoin de santé à combler, puisque les patientes reçoivent déjà une immunothérapie, même si celle-ci n'est pas inscrite sur la *Liste des médicaments – Établissements*. Cette pratique s'appuie sur les résultats de l'étude Keynote-158 dans laquelle, selon les données les plus récentes publiées, la RTO observée est de 48 %, la durée médiane de la réponse est non atteinte, la SSP médiane est de 13,1 mois et la SG médiane est non atteinte (O'Malley). Pour cette raison, le dostarlimab constitue une option de traitement supplémentaire aux yeux des cliniciens et ceux-ci ne voient aucun avantage supplémentaire à privilégier ce médicament. Il est à mentionner que le pembrolizumab peut s'administrer toutes les 6 semaines, tout comme le dostarlimab.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

<u>Besoin de santé</u>

- Le cancer du corps utérin constitue le type de cancer gynécologique le plus répandu. Le CE représente plus de 95 % des tumeurs utérines malignes.
- Toutes histologies confondues, 16 à 39 % des cas de CE présentent un statut IMS-E ou dSRM.
- Les traitements en 2e intention ou plus du CE sont à visée palliative et il n'y a pas d'option standard après l'échec d'une 1re exposition à la chimiothérapie. Selon les cliniciens consultés, les options thérapeutiques qui figurent sur les listes des médicaments procurent des taux de réponse faibles, celles-ci sont de courte durée et leur profil d'innocuité est généralement défavorable.
- Un traitement de 2e intention par le pembrolizumab en monothérapie est offert aux patientes québécoises qui ne présentent pas de contre-indications à ces médicaments, tant dans les centres hospitaliers universitaires que dans les centres régionaux. L'accessibilité à ce traitement par le biais

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 la nécessité médicale particulière dépend des comités de convenance dans chaque établissement.

- Il existe un besoin important d'accès à des traitements efficaces, dotés d'un mécanisme d'action différent, qui exercent un meilleur contrôle de la maladie et ayant un profil d'innocuité acceptable. Ce besoin de santé semble en partie comblé par le pembrolizumab pour la population IMS-E/dSRM. Il demeure que ce médicament n'est pas inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour cette indication.

Bénéfices cliniques

- L'ensemble des résultats repose sur l'étude Garnet, étude exploratoire de phase I multicohorte, non comparative, à devis ouvert et réalisée en 2 phases (détermination posologique et expansion). Elle est de très faible qualité méthodologique.
- La cohorte A1 de cette étude, qui inclut des patientes atteintes de CE IMS-E ou dSRM, est celle d'intérêt pour l'évaluation. Selon l'analyse intermédiaire examinée, le dostarlimab procure une RTO variant de 42 à 46 % (dont 10 à 16 % de réponses complètes), un maintien de la réponse à 12 mois chez environ 77 à 93 % des patientes, une médiane de SSP de 6 mois (3e analyse intermédiaire) et une SG à 12 mois d'environ 70 %. Les résultats évalués sont incertains.
- À la 3e analyse intermédiaire de l'étude Garnet, les effets indésirables de grade 3 ou plus ont été observés chez 56,9 % des sujets; ceux de grade 3 ou plus liés au traitement sont de 17,6 %, alors que les abandons de traitement en raison d'une toxicité sont de 15,7 %.
- Les données de qualité de vie présentées dans l'étude sont incomplètes et ne peuvent être appréciées avec justesse.
- Deux comparaisons indirectes sont retenues pour l'évaluation. L'une compare le dostarlimab à la doxorubicine (comparateur inscrit sur les listes) et semble montrer un gain important de SG en faveur du dostarlimab. La 2e compare le dostarlimab au pembrolizumab. Bien qu'une légère tendance en défaveur du dostarlimab se dégage des résultats d'efficacité et d'innocuité, il n'est pas possible d'objectiver une différence entre ces 2 traitements sur la base de cette comparaison indirecte. Chacune de ces analyses présente toutefois de nombreuses limites méthodologiques.
- La place de l'immunothérapie comme nouvelle option de traitement fait l'unanimité parmi les cliniciens consultés, en dépit des limites des données évaluées. Le dostarlimab représenterait une option supplémentaire. Toutefois, ils jugent que les données évaluées sont prématurées.
- Les patientes et les proches aidants témoignent d'une expérience positive du dostarlimab.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du dostarlimab n'est pas reconnue pour le traitement du cancer de l'endomètre récidivant ou avancé

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

Motifs de la position unanime

- L'étude Garnet, essai de phase I, est la 1re étude évaluant le dostarlimab chez l'humain. Bien que prometteurs, les membres estiment que les résultats sont trop prématurés et qu'ils sont

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).

issus d'une étude de trop faible qualité méthodologique pour reconnaître les bénéfices cliniques du médicament.

- Les membres considèrent que l'innocuité du dostarlimab n'est pas suffisamment caractérisée pour rassurer sur son utilisation dans la population à traiter. Bien que cela soit plausible, il n'est pas certain que des médicaments de la même classe pharmacologique aient une toxicité similaire. Cela appelle à la prudence.
- Les résultats de qualité de vie sont insuffisants pour être appréciés avec justesse.
- Les comparaisons indirectes sont empreintes de trop de limites et d'incertitudes pour statuer sur l'efficacité et l'innocuité comparatives du dostarlimab avec le pembrolizumab ou la doxorubicine.
- Les membres sont d'avis qu'en raison de l'absence de résultats d'étude confirmatoire, de comparaison indirecte plus robuste et de l'inexpérience des cliniciens concernant le dostarlimab, il n'y a pas de données pouvant compléter la preuve soumise et rassurer sur l'effet attendu dans la population à traiter.
- Les membres considèrent que le besoin de santé est actuellement partiellement comblé par le pembrolizumab, qui est offert par les cliniciens, bien que ce médicament ne soit pas inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du cancer de l'endomètre. Les données évaluées sont insuffisantes pour établir que le dostarlimab pourrait combler ce besoin.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer,** en collaboration avec la Société canadienne du cancer, Statistique Canada et l'Agence de la santé publique du Canada. Statistiques canadiennes sur le cancer 2021. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer 2021. Disponible : https://cdn.cancer.ca/-/media/files/research/cancer-statistics/2021-statistics/2021-pdf-fr-final.pdf**.**
- **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;45(2):228-47.
- **European Medicines Agency (EMA).** 25 février 2021. Assessment report, Jemperli. International non-proprietary name: dostarlimab. Disponible à: https://www.ema.europa.eu
- **Evrard C, Alexandre J.** Predictive and prognostic value of microsatellite instability in gynecologic cancer (Endometrial and Ovarian). Cancers 2021;13(10):2434.
- **Food and Drug Administration (FDA).** Jemperli[MC] Multidiscipline review. 19 décembre 2019. Disponible à : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2021/761223Orig1s000TOC.cfm.
- **GlaxoSmithKline Inc.** Monographie de produit Jemperli[MC]. Mississauga. Décembre 2021.
- **Homesley HD, Meltzer NP, Nieves L, et coll.** A phase II trial of weekly 1-hour paclitaxel as second-line therapy for endometrial and cervical cancer. Int J Clin Oncol 2008;13(1):62-5.
- **Jumaah AS, Al-Haddad HS, Salem MM, et coll.** Mismatch repair deficiency and clinicopathological characteristics in endometrial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. J Pathol Transl Med 2021;55(3):202-11.
- **Koskas M, Amant F, Mirza MR, et coll.** Cancer of the corpus uteri: 2021 update. International Journal of Gynecology & Obstetrics 2021;155(S1):45-60.
- **Kristeleit R, Mathews C, Redondo A, et coll.** 386 Patient-reported outcomes (PROS) in the garnet trial in patients (PTS) with advanced or recurrent mismatch repair deficient/microsatelite instability-high (DMMR/MSI-H) endometrial cancer (EC) treated with dostarlimab. International Journal of Gynecologic Cancer 2020;30:A40-1.
- **Li K, Luo H, Huang L, et coll.** Microsatellite instability: a review of what the oncologist should know. Cancer cell international 2020;20:16.
- **Lincoln S, Blessing JA, Lee RB, et coll.** Activity of paclitaxel as second-line chemotherapy in endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 2003;88(3):277-81.

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).

- **Lorenzi M, Amonkar M, Zhang J, et coll.** Epidemiology of Microsatellite Instability High (MSI-H) and Deficient Mismatch Repair (dMMR) in Solid Tumors: A Structured Literature Review. Journal of Oncology 2020:1807929.
- **Makker V, Colombo A, Herráez AC, et coll.** Lenvatinib plus pembrolizumab for advanced endometrial cancer. N Engl J Med 2022;386:437-48.
- **Mazgani M, Le N, Hoskins PJ.** Reuse of carboplatin and paclitaxel in patients with relapsed endometrial cancer--the British Columbia Cancer Agency experience. Gynecol Oncol 2008;111(3):474-7.
- **McMeekin S, Dizon D, Barter J, et coll,** Phase III randomized trial of second-line ixabepilone versus paclitaxel or doxorubicin in women with advanced endometrial cancer. Gynecol Oncol, 2015;138(1):18-23.
- **Miller DS, Scambia G, Bondarenko I, et coll,** ZoptEC: Phase III randomized controlled study comparing zoptarelin with doxorubicin as second line therapy for locally advanced, recurrent, or metastatic endometrial cancer (NCT01767155). J Clin Oncol 2018;36(15_suppl):5503.
- **Muggia FM, Blessing JA, Sorosky J, et coll.** Phase II trial of the pegylated liposomal doxorubicin in previously treated metastatic endometrial cancer : a gynecologic oncology groupe study. J Clin Oncol 2002;20(9):2360-4.
- **National Cancer Institute**. Surveillance, epidemiology, and end results program: uterine cancer 2022 [En ligne. Page consultée le 4 mai 2022]. Disponible à : https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html et https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=58&data_type=4&graph_type=6&compareBy=stage&chk_stage_104=104&chk_stage_105=105&chk_stage_106=106&chk_stage_107=107&hdn_sex=3&race=1&age_range=1&advopt_precision=1&advopt_show_ci=on&advopt_display=2#fnote_site.
- **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** NCCN clinical practice guideline in oncology: uterine neoplasms, version 1.2022.
- **Oaknin A, Pothuri B, Gilbert L, et coll.** Dostarlimab in advanced/recurrent (AR) mismatch repair deficient/microsatellite instability–high or proficient/stable (dMMR/MSI-H or MMRp/MSS) endometrial cancer (EC): The GARNET study. Abrégé présenté à American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting, 3 au 7 juin 2022. Chicago, États-Unis.
- **Oaknin A, Tinker AV, Gilbert L, et coll**. Clinical activity and safety of the anti-programmed death 1 monoclonal antibody dostarlimab for patients with recurrent or advanced mismatch repair-deficient endometrial cancer: A nonrandomized phase 1 clinical trial. JAMA Oncol. 2020;6(11):1766-72.
- **O'Malley DM, Bariani GM, Cassier PA, et coll.** Pembrolizumab in patients with microsatellite instability-high advanced endometrial cancer : results from the KEYNOTE-158 study. J Clin Oncol 2022;40(7) :752-61.
- **Pećina-Šlaus, N, Kafka A, Salamon I, et coll.** Mismatch repair pathway, genome stability and cancer. frontiers in molecular biosciences 2020;7:122.
- **Santoro A, Angelico G, Travaglino A, et coll.** New pathological and clinical insights in endometrial cancer in view of the updated ESGO/ESTRO/ESP guidelines. Cancers 2021;13(11):2623.
- **Tinker A.** Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in advanced/recurrent (AR) mismatch repair deficient/microsatellite instability-high or proficient/stable (dMMR/MSI-H or MMRp/MSS) endometrial cancer (EC) treated with dostarlimab in the GARNET study. Abrégé 548p, présenté à ESMO 9 au 13 septembre 2022, Paris.
- **Tung J, Huang HJ, Lai CH.** Adjuvant and post-surgical treatment in endometrial cancer. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2022;78:52-63.
- **Zhao P, Li L, Jiang X, et coll.** Mismatch repair deficiency/microsatellite instability-high as a predictor for anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy efficacy. Journal of hematology & oncology 2019;12(1):54.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

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).

KEYTRUDA[MC]

Cancer de l'endomètre – association

Avis transmis au ministre en octobre 2022

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 au ministre d'ajouter une indication reconnue sur la *Liste des médicaments – Établissements* à Keytruda[MC] pour le traitement du cancer de l'endomètre (CE) au stade avancé qui ne présente pas d'instabilité microsatellitaire élevée (IMS-E) ni de déficience du système de réparation des mésappariements (dSRM), si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique;
- Ajout d'une indication reconnue à Lenvima[MC] (lenvatinib).

Indication reconnue

- en association avec le lenvatinib, pour le traitement du cancer de l'endomètre au stade avancé qui ne présente pas d'instabilité microsatellitaire élevée ou de déficience du système de réparation des mésappariements, chez les personnes :

  - dont le cancer a progressé malgré l'administration d'une chimiothérapie à base d'un sel de platine;
    et
  - qui ne sont pas candidates à une chirurgie ou à une radiothérapie curative.
    et
  - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

  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.

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).

La durée maximale de traitement par le pembrolizumab est de 24 mois.

Il est à noter que le pembrolizumab 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 d'un cancer de l'endomètre.

Évaluation

L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens, d'experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'un gestionnaire du réseau, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les 5 aspects prévus par la Loi sur l'INESSS. Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences, sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé, de l'inscription du médicament sur la liste. Si la valeur thérapeutique n'est pas reconnue, l'INESSS n'évalue pas les autres aspects. Pour les médicaments oncologiques, le Comité de l'évolution de la pratique en oncologie (CEPO) participe à l'évaluation et à la délibération concernant la valeur thérapeutique. Ce comité est composé d'hématologues et d'oncologues médicaux, de chirurgiens, de radio-oncologues et de pharmaciens spécialisés en oncologie. L'appréciation de la valeur globale tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques, telles la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et autres experts, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le pembrolizumab est un anticorps monoclonal, humanisé et sélectif, dirigé contre le récepteur PD-1 (*programmed cell death-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 antitumorale. Il s'administre par voie intraveineuse (I.V.).

Le lenvatinib est un antagoniste de multiples récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK) qui cible sélectivement les récepteurs 1 à 3 du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (*vascular endothelial growth factor receptor,* VEGF). Il inhibe également d'autres RTK qui jouent un rôle dans la prolifération tumorale et l'angiogenèse. Il s'administre par voie orale 1 fois par jour en continu.

La combinaison du lenvatinib avec un anticorps anti-PD-1 entraîne l'inhibition de 3 voies de signalisation (VEGF, FGF *[fibroblast growth factor]* et PD-1), ce qui induit des effets immunostimulants de l'interféron gamma tout en bloquant le mécanisme d'échappement PD-1/PD-L1.

Le pembrolizumab est notamment indiqué « pour le traitement, en association avec le lenvatinib, des femmes adultes atteintes d'un carcinome de l'endomètre à un stade avancé non associé à une forte

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).

instabilité microsatellitaire (IMS) ou à une déficience du système de réparation des mésappariements (SRM), dont la maladie a progressé après une chimiothérapie antérieure à action générale à base de platine et qui ne sont pas candidates à une chirurgie ou à une radiothérapie curative ». Il a reçu un avis de conformité conditionnel de Santé Canada pour cette indication, notamment dans l'attente de résultats d'efficacité et d'innocuité de l'étude à répartition aléatoire de phase III comparant l'association du pembrolizumab avec le lenvatinib à une chimiothérapie pour le traitement des femmes atteintes d'un CE avancé dont la maladie a progressé après au moins 1 traitement à base d'un sel de platine (NCT03517449). Il est à noter qu'il s'agit de l'étude pivot de cette évaluation.

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1re évaluation de Keytruda^MC par l'INESSS pour cette indication. Le pembrolizumab est actuellement inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* à titre de médicament d'exception pour le traitement d'autres types de cancer. À noter que le pembrolizumab en monothérapie et le dostarlimab (Jemperli^MC), autre anticorps monoclonal dirigé contre le PD-1, sont présentement évalués par l'INESSS pour le traitement du CE au stade avancé associé à une ISM-E ou à une dSRM.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le CE constitue le type de cancer gynécologique le plus répandu, représentant plus de 95 % des tumeurs utérines malignes. Au Canada, 1 femme sur 31 en sera atteinte au cours de sa vie et 1 sur 137 y succombera, ce qui s'est traduit au Québec en 2021, selon la Société canadienne du cancer, par 1 750 nouveaux cas et 340 décès. Le CE est l'un des rares types de cancers dont les taux d'incidence et de mortalité s'accroissent annuellement au pays (CCSCC 2021).

Dépendamment des caractéristiques de la maladie, 16 à 39 % des cas de CE présentent une instabilité microsatellitaire élevée (IMS-E) (Santoro 2021, Lorenzi 2020, Makker 2022). Ce type d'instabilité génomique est causé par une déficience fonctionnelle des protéines du système de réparation des mésappariements (dSRM), acquise de manière sporadique ou, plus rarement, causée par des mutations germinales héréditaires de ces gènes (Pećina-Šlaus 2020, Li 2020). Le CE IMS-E/dSRM est associé à un diagnostic à un stade plus précoce, mais à un plus haut grade tumoral, à un risque accru d'envahissement de l'espace lymphovasculaire et à des emboles vasculaires tumoraux, comparativement aux CE présentant des microsatellites stables et un SRM compétent (Jumaah 2021). En dépit de ces observations, l'effet prédictif de dSRM ou de l'IMS-E comme facteurs pronostiques ou comme modificateurs d'effet de la chimiothérapie demeure inconnu. Par ailleurs, les cellules tumorales IMS-E/dSRM peuvent exprimer PD-L1/2 et l'environnement tumoral hautement immunogène est caractérisé par un taux élevé de lymphocytes infiltrants, lesquels surexpriment souvent des protéines de point de contrôle comme le PD-1 (Zhao 2019). Cela confère une plausibilité biologique à une activité antitumorale des anticorps dirigés contre le récepteur PD-1 lorsque la tumeur présente cette caractéristique.

Moins du tiers des patientes atteintes d'un CE présente d'emblée une maladie localement avancée (stades III-IVA) ou métastatique (stade IVB), soit un stade avancé, au moment du diagnostic (NCI 2022). Environ 15 % des CE de stade I – II (34 % si IMS-E/dSRM) et la moitié des CE de stade III - IV récidiveront (NCCN 2022, Evrard 2021). La thérapie systémique initiale au stade avancé ou récidivant est à visée curative ou palliative. Elle est modulée en fonction de l'étendue de la maladie, de l'emplacement des tumeurs et des traitements locaux reçus, le cas échéant (Koskas 2021, Tung 2022). Quel que soit le stade

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).

du CE en cause, le protocole standard employé lors d'une 1re exposition à une thérapie systémique est le doublet carboplatine/paclitaxel.

Les traitements subséquents (2e intention ou plus) du CE sont à visée palliative et il n'y a pas d'option standard après l'échec d'une 1re exposition à la chimiothérapie. Une réexposition au doublet carboplatine/paclitaxel est possible si la réponse à l'exposition précédente s'est maintenue pendant plus de 6 à 12 mois, et la survie médiane globale est alors d'environ 15 mois (Mazgani 2008). Une autre option est une chimiothérapie en monothérapie. Aucune n'est établie comme standard à ce stade de la maladie et les études ayant évalué leur efficacité et leur innocuité sont de faible qualité méthodologique. Parmi les agents utilisés au Québec, on compte la doxorubicine, le paclitaxel et la doxorubicine liposomale pégylée (Caelyx[MC], indication non reconnue dans la *Liste des médicaments – Établissements*). L'efficacité de ces médicaments en 2e intention est particulièrement limitée avec une RTO allant de 9 à 27 % selon l'agent utilisé, une survie sans progression (SSP) médiane de 4 à 7 mois et une survie globale (SG) médiane de 7 à 12 mois (Lincoln 2003, Homesley 2008, Miller 2018, McMeekin 2015, Muggia 2002). L'hormonothérapie peut faire partie de l'arsenal thérapeutique de 2e intention lorsque le cancer est hormonosensible, de bas grade, que la patiente est peu symptomatique et qu'elle n'y a pas été exposée auparavant, ce qui représente peu de cas.

Selon les cliniciens consultés, dans les cas non associés à une IMS-E ou à une dSRM, l'association pembrolizumab/lenvatinib (PL) est parfois proposée aux patientes québécoises qui ne présentent pas de contre-indication à ce médicament. Elle est alors obtenue par le biais de la mesure de nécessité médicale particulière ou d'un programme d'accès compassionnel du fabricant, puisqu'aucune recommandation n'a été publiée par l'INESSS pour l'utilisation du pembrolizumab pour le traitement du CE. L'accès à cette association varie entre les régions du Québec, selon les décisions locales.

Besoin de santé

Dans les 2 dernières décennies, l'arsenal thérapeutique pour le traitement de 2e intention ou plus du CE avancé ou récidivant est demeuré sensiblement le même. Les options inscrites sur les listes pour les CE au stade avancé qui ne sont pas associés à une IMS-E ou à une dSRM sont peu efficaces et assez toxiques, ou elles nécessitent des visites fréquentes au centre hospitalier pour leur administration. Il existe donc un besoin de traitements efficaces pouvant prolonger la vie de ces patientes ou, du moins, contrôler leur maladie tout en maintenant ou en améliorant leur qualité de vie et en réduisant leurs symptômes, au profil de toxicité acceptable et au mode d'administration favorisant le maintien d'une vie active.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude KEYNOTE-775 (Makker 2022) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

<u>Étude KEYNOTE-775</u>

Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et sans insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association PL par rapport à celles d'une chimiothérapie (CT) au choix des investigateurs (doxorubicine ou paclitaxel). Il a été réalisé sur 827 femmes atteintes d'un CE au stade avancé non résécable ou métastatique, parmi lesquelles 697 présentaient un cancer non associé à une dSRM. Pour être admises, les patientes devaient notamment présenter un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1 et avoir une maladie en progression malgré au moins 1 traitement à base d'un sel

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 platine, quel que soit le contexte (adjuvant, néoadjuvant ou maladie avancée). Notons que les personnes atteintes de métastases au système nerveux central, d'un sarcome endométrial ou d'une maladie auto-immune active ayant nécessité un traitement systémique au cours des 2 dernières années ne pouvaient pas participer à cette étude.

La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon le statut fonctionnel du SRM (dSRM ou compétent pour le SRM [cSRM]). Les patientes avec un statut tumoral cSRM ont fait l'objet d'une stratification supplémentaire en fonction de leur statut de performance selon l'ECOG, de leur région géographique et de leurs antécédents de radiothérapie pelvienne. Elles ont été réparties en 2 groupes pour recevoir :

- le pembrolizumab administré par voie I.V. à la dose de 200 mg tous les 21 jours en association avec le lenvatinib administré par voie orale à raison de 20 mg 1 fois par jour (n = 411) ou;
- au choix de l'investigateur, 60 mg/m^2 de doxorubicine tous les 21 jours (n = 306) ou 80 mg/m^2 de paclitaxel administré aux jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours (n = 110), tous 2 administrés par voie I.V.

Le pembrolizumab était administré par perfusion I.V. à la dose de 200 mg toutes les 3 semaines jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable ou pendant un maximum de 24 mois (ou 35 cycles, selon l'éventualité la plus tardive). En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, leur administration pouvait être interrompue ou la dose pouvait être réduite. Le *crossover* entre les groupes n'était pas permis. Les patientes qui présentaient une progression subséquente de leur maladie après la complétion du traitement pouvaient être traitées de nouveau par le pembrolizumab, à certaines conditions.

Les 2 paramètres d'évaluation principaux sont la survie sans progression (SSP) évaluée par un comité indépendant et la survie globale (SG). Les paramètres d'évaluation secondaires incluent la réponse tumorale objective (RTO) évaluée par un comité indépendant, la qualité de vie et l'innocuité. Une analyse intermédiaire et une analyse finale de la SG ont été prévues au protocole. L'analyse intermédiaire de la SG correspond à l'analyse finale de la SSP. Afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha), la SSP, la SG et la RTO ont été testées selon une approche hiérarchisée avec un seuil de signification bilatéral total de 5 %. Chacun des paramètres est d'abord évalué sur la sous-population cSRM, puis sur l'ensemble de la population. La séquence d'analyse hiérarchisée a été fixée selon la méthode graphique de Maurer-Bretz. Les principaux résultats de la 1re analyse intermédiaire, obtenus sur la sous-population cSRM après un suivi médian de 12,0 mois, sont les suivants.

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).

Principaux résultats d'efficacité de l'étude KEYNOTE-775 sur la sous-population compétente pour le système de réparation des mésappariements (cSRM) [Makker]

Paramètre d'évaluation	Association pembrolizumab/ lenvatinib [n = 346]	Chimiothérapies[a] [n = 351]	RRI ou différence (IC95 %) et valeur p
Survie médiane sans progression[b] (mois)	6,6	3,8	0,60[c,d] (0,50 à 0,72) p < 0,001
Survie médiane globale (mois)	17,4	12,0	0,68[c,e] (0,56 à 0,84) p < 0,001
Réponse tumorale objective[b,f] (%)	30,3	15,1	15,2[e,g] (9,1 à 21,4) p < 0,001

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; RRI : Rapport des risques instantanés.

a Chimiothérapie au choix de l'investigateur (doxorubicine ou paclitaxel).

b Évaluation selon le comité indépendant.

c Rapport des risques instantanés.

d Le résultat est statistiquement significatif selon le seuil de signification bilatéral de 0,001.

e Le résultat est statistiquement significatif selon le seuil de signification bilatéral de 0,05.

f Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* version 1.1 (RECIST 1.1) (Eisenhauer).

g Différence.

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

- Cette étude est jugée de bonne qualité méthodologique.
- L'essai n'est pas réalisé à l'insu des sujets ni des investigateurs, ce qui pourrait influencer les paramètres subjectifs tels que l'innocuité, la qualité de vie et certaines évaluations cliniques. Toutefois, compte tenu du caractère objectif du coparamètre principal de la survie globale et que celui de SSP est évalué par un comité indépendant, le devis ouvert est jugé acceptable.
- La répartition aléatoire a été stratifiée selon des éléments cliniquement pertinents. Les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes.
- Les risques de biais de sélection, de détection et d'attrition sont considérés comme faibles, à l'exception du *crossover*. En effet, bien que le *crossover* entre les groupes n'était pas permis, 9,1 % des patientes de la sous-population cSRM appelées à recevoir une CT ont reçu l'association PL comme thérapie subséquente. Considérant que cet écart pourrait défavoriser le groupe PL, notamment pour les résultats de SG, les risques de biais sont jugés faibles.
- En ce qui concerne le plan statistique, le transfert de l'alpha d'une analyse à l'autre, plutôt que l'alpha résiduel, est une approche peu conservatrice. L'erreur de type I est donc supérieure à 5 % pour l'ensemble des analyses prévues, ce qui constitue une limite. De plus, les résultats des analyses effectuées avec le modèle de Cox sont présentés à l'aide d'intervalles de confiance bilatéraux à 95 % qui ne sont pas ajustés selon la valeur alpha associée à l'analyse. En présence d'intervalles de confiance ajustés, les bornes de ceux-ci seraient plus larges, ce qui réduirait la précision de l'estimé. Malgré ces limites, le plan statistique est jugé acceptable pour apprécier les paramètres d'évaluation considérés comme cliniquement importants.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- Les caractéristiques de base des patientes cSRM sont suffisamment détaillées. Celles-ci sont d'un âge médian de 65 ans, la majorité est caucasienne (62 %) et 60,1 % présentent un score ECOG de 1.

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 patientes présentaient les sous-types histologiques suivants : carcinome endométrioïde (60 %), séreux (26 %), à cellules claires (6 %), à cellules mixtes (5 %) ou d'une autre nature (3 %).

- Selon les cliniciens consultés, la population étudiée est jugée représentative de celle traitée au Québec à ce stade de la maladie.
- En l'absence de standard de soins remboursés pour le traitement de 2e intention des patientes atteintes d'un CE avancé, une chimiothérapie au choix des investigateurs est jugée adéquate comme comparateur.

Après un suivi médian de 12,0 mois, les résultats obtenus sur la sous-population cSRM démontrent que l'association PL prolonge de 2,8 mois la SSP et de 5,4 mois la SG comparativement aux CT. Ces gains sont d'ampleur significative, selon les cliniciens consultés. Les résultats montrent également un gain de RTO de 15,2 % en faveur de l'association PL. Enfin, les résultats des paramètres exploratoires de la durée médiane de la réponse et de la SG à 24 mois sont respectivement de 9,2 mois et 37,2 % pour l'association PL et de 5,7 mois et 21,5 % pour les CT.

Quant à l'innocuité, 26,6 % des patients recevant l'association PL ont abandonné l'un ou l'autre ou les 2 médicaments en raison d'un effet indésirable lié au traitement, comparativement à 5,7 % des patients recevant une CT. Les effets indésirables liés au traitement de tous grades distinctifs incluent l'hypertension (61,1 % pour PL contre[c.] 1,0 % pour CT), l'hypothyroïdie (54,4 % c. 0,0 %), les diarrhées (42,1 % c. 10,8 %), l'alopécie (4,2 % c. à 30,2 %), l'anémie (14,3 % c. à 38,7 %) et les neutropénies (5,4 % c. à 32,7 %). Les événements indésirables liés au traitement de grade 3 ou plus sont survenus plus souvent chez les patientes recevant l'association PL (77,8 %) comparativement à celles recevant une CT (59,0 %). Les événements indésirables liés au traitement de grade 3 ou plus les plus fréquemment observés avec l'association PL sont l'hypertension (35,9 %), les diarrhées (6,2 %), la diminution de l'appétit (5,9 %) et la perte de poids (5,9 %) tandis que la neutropénie (25,4 %), l'anémie (11,1 %) et la leucopénie (7,0 %) sont les plus fréquents avec la CT. Le profil d'innocuité de l'association PL est donc globalement défavorable comparé aux CT, mais il est comme attendu pour une combinaison de ces 2 types de médicaments.

La publication de Makker (2022) inclut également une analyse de qualité de vie. Cette dernière a été mesurée à l'aide d'un outil reconnu et validé : l'*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Cancer-30 items* (EORTC-QLQ-30). À la semaine 12, les résultats sont disponibles pour 80 et 62 % des patientes des groupes association PL et CT, respectivement. Les résultats exploratoires suggèrent que la qualité de vie des patientes traitées par l'association PL ou par la CT serait relativement similaire. Ainsi, l'association PL ne semble pas avoir un effet plus préjudiciable sur la qualité de vie des patientes que les CT. Toutefois, la portée de ces résultats est limitée en raison notamment du devis ouvert de l'étude.

Perspective du patient

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu une communication du regroupement The Colorectal Cancer Resource & Action Network (CCRAN) en collaboration avec les regroupements Canadian Cancer Society (CCS) et Canadian Cancer Survivor Network (CCSN). Les éléments principaux sont les suivants.

Cette communication fait état des résultats d'entrevues avec des patientes et d'un sondage sur la perspective des patientes au sujet de leur cancer et de leur expérience de traitement par 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 en association avec le lenvatinib. Au total, 20 femmes atteintes d'un CE et 2 proches aidants ont répondu au sondage, ainsi que 2 femmes aux entrevues téléphoniques.

Les répondants au sondage ont témoigné que le cancer et les traitements ont un impact négatif sur la capacité à effectuer les activités quotidiennes et, ultimement, sur la qualité de vie des femmes atteintes d'un CE. Par exemple, certains répondants rapportent un impact modéré à important sur leur capacité à travailler, à voyager, à faire de l'exercice et à effectuer les tâches ménagères. Les symptômes modérés à sévères les plus fréquemment rapportés concernant les chimiothérapies sont la fatigue, la douleur, la perte de cheveux, la constipation, les changements d'appétit et de poids ainsi que les changements de la libido.

Les 2 répondantes aux entrevues téléphoniques ont témoigné que les chimiothérapies reçues en 1re intention n'ont pas été tellement efficaces. La maladie a progressé relativement rapidement dans les 2 cas. Ces patientes rapportent que leur qualité de vie a été affectée par les chimiothérapies, notamment en raison de la douleur et de la fatigue. Dans les 2 cas, les répondantes jugent que l'association PL a été plus facile à tolérer que les chimiothérapies reçues à l'intention précédente. Plus précisément, l'une des patientes dit avoir bien toléré l'association et l'autre a rapporté des symptômes de côlon irritable ainsi que d'hypothyroïdie. Elles souhaitent toutes les 2 que l'association PL soit accessible. En effet, elles rapportent que ces traitements leur ont offert du temps avec une bonne qualité de vie, ce qui est inestimable.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu quelques communications de gynécologues, dont une du Regroupement des Gynécologues Oncologue du Québec (RGOQ) et une de The Society of Gynecologic Oncology of Canada (GOC). Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent aussi de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Les éléments principaux de ces communications reçues sont les suivants.

- Le RGOQ promeut une position favorable quant à l'accès aux femmes québécoises atteintes d'un CE métastatique à l'association PL. Cette position repose essentiellement sur les résultats d'efficacité de l'étude KEYNOTE-775, qui démontrent un gain d'efficacité en faveur de l'association pembrolizumab et lenvatinib comparativement aux chimiothérapies.
- Selon les représentants du GOC, les traitements actuellement disponibles, les chimiothérapies, ne comblent que partiellement le grand besoin de santé des patientes atteintes d'un CE. Il y a un grand besoin d'accès à de nouveaux traitements.
- Un traitement idéal :
  - retarderait la progression de la maladie, contrôlerait de façon durable la maladie et prolongerait la vie des patientes;
  - diminuerait les symptômes de la maladie et améliorerait la qualité de vie des patientes;
  - aurait un profil de toxicité favorable comparativement aux traitements standards et permettrait de minimiser les effets indésirables.

Les principaux éléments mentionnés par les cliniciens concernant le traitement des femmes atteintes d'un CE avancé sont les suivants :

- Dans les 2 dernières décennies, l'évolution de l'arsenal thérapeutique pour le traitement d'un CE avancé est presque inexistante.

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).

- Lorsque confrontés à une progression de la maladie pendant ou après le traitement de chimiothérapie à base d'un sel de platine et d'une taxane, les cliniciens se retrouvent devant une maladie qui diminue grandement la qualité de vie des patientes et est responsable d'un taux de mortalité élevé.
- La visée de la chimiothérapie ou de l'hormonothérapie pour le traitement de 2e intention, historiquement administrées, est palliative. Toutefois, elles sont assez toxiques et procurent des taux de réponse faibles, réponses qui sont généralement partielles et de courte durée. De plus, des visites fréquentes au centre hospitalier sont parfois nécessaires à leur administration, notamment dans le cas du paclitaxel, qui s'administre toutes les semaines.
- Depuis la publication des études KEYNOTE-775, un traitement de 2e intention à base de pembrolizumab en association avec le lenvatinib chez les patientes cSRM est généralement l'option à privilégier, lorsqu'elle est disponible par le biais de la mesure de nécessité médicale particulière ou d'un programme d'accès compassionnel du fabricant. Certains des cliniciens consultés rapportent que l'accès à l'association PL n'est pas possible dans l'établissement où ils travaillent. Il y aurait donc des inégalités d'accès à l'association PL entre les établissements de santé.
- L'immunothérapie constitue un changement majeur de la prise en charge de la maladie, notamment parce qu'elle procure des réponses complètes dans certains cas.
- Les cliniciens consultés sont en accord avec l'indication octroyée par Santé Canada, qui n'élargit pas l'accès au pembrolizumab en association avec le lenvatinib pour le traitement d'un CE associé à une IMS-E ou à une dSRM malgré les résultats de l'étude KEYNOTE-775. En effet, le bénéfice de l'ajout du lenvatinib comparativement au pembrolizumab seul n'est pas établi et le profil de toxicité semble nettement favorable pour la monothérapie.
- L'association PL est un traitement connu des cliniciens puisqu'il est utilisé pour d'autres indications, notamment pour le traitement du CE, bien qu'il ne soit pas inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour cette indication. Ainsi, le profil d'innocuité est bien connu des cliniciens et le risque de perte de produit est potentiellement réduit. Par ailleurs, les effets indésirables observés avec l'association PL peuvent être pris en charge, notamment par une interruption temporaire du traitement ou une réduction de dose, ce qui permet d'en réduire la gravité et la fréquence.
- Bien que la posologie du pembrolizumab soit restreinte à 200 mg 1 fois tous les 21 jours durant l'étude, les résultats sont extrapolables à la posologie à 400 mg 1 fois tous les 42 jours, selon les cliniciens consultés. Notons que ce schéma thérapeutique figure dans la monographie de produit pour le traitement du CE. Par ailleurs, il est possible d'ajuster la dose de pembrolizumab en fonction poids.
- Le test d'immunohistochimie pour déceler une dSRM/IMS-E est peu coûteux et largement disponible.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques ainsi que des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

<u>Besoin de santé</u>

- Le cancer du corps utérin constitue le type de cancer gynécologique le plus répandu. Le CE représente plus de 95 % des tumeurs utérines malignes.

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).

- Toutes histologies confondues, la majorité des cas de CE ne présentent pas un statut IMS-E ou dSRM.
- Les traitements en 2e intention ou plus du CE sont à visée palliative et il n'y a pas d'option standard après l'échec d'une 1re exposition à la chimiothérapie. Selon les cliniciens consultés, les options thérapeutiques qui figurent sur les listes des médicaments procurent des taux de réponse faibles, celles-ci sont de courte durée et leur profil d'innocuité est généralement défavorable.
- Selon les consultations d'experts, depuis la publication des études KEYNOTE-775, un traitement de 2e intention à base de pembrolizumab en association avec le lenvatinib est offert aux femmes atteintes d'un CE cSRM. L'accessibilité à ces traitements par le biais de nécessité médicale particulière dépend des comités de convenance dans chaque établissement. Selon les cliniciens consultés, il y aurait donc des inégalités d'accès à l'association PL entre les établissements de santé.
- Il existe un besoin important d'accès à des traitements efficaces pouvant prolonger la vie ou, du moins, exerçant un meilleur contrôle de la maladie et présentant un profil d'innocuité acceptable.

Bénéfices cliniques

- Les résultats d'efficacité et d'innocuité du pembrolizumab en association avec le lenvatinib reposent sur 1 seule étude, KEYNOTE-775, dont le devis est de bonne qualité méthodologique.
- Les résultats d'efficacité de l'étude KEYNOTE-775 révèlent des gains de SSP et de SG statistiquement significatifs de 2,8 mois et de 5,4 mois, respectivement. Selon les consultations d'experts, ces gains sont cliniquement significatifs dans le contexte du traitement des femmes atteintes d'une CE en 2e intention ou plus.
- Le profil d'innocuité de l'association PL est défavorable comparé aux CT. Selon les cliniciens consultés, il est comparable à celui observé dans les autres études concernant cette association.
- Le bénéfice de l'ajout du lenvatinib au pembrolizumab pour le traitement du CE associé à une IMS-E ou à une dSRM n'est pas clairement établi, selon les cliniciens consultés.
- Les données de qualité de vie présentées dans l'étude ne peuvent être appréciées avec justesse.
- Selon les communications reçues de la part de 2 patientes, celles-ci et leurs proches aidants témoignent d'une expérience positive du pembrolizumab en association avec le lenvatinib.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du pembrolizumab, en association avec le lenvatinib, est reconnue pour le traitement du cancer de l'endomètre (CE) avancé qui ne présente pas d'instabilité microsatellitaire élevée (IMS-E) ou de déficience du système de réparation des mésappariements (dSRM).

Motifs de la position unanime

- Les membres considèrent que l'étude KEYNOTE-775 est de bonne qualité méthodologique et que ses résultats permettent de reconnaître que le pembrolizumab, en association avec le lenvatinib, entraîne des bénéfices cliniques par rapport aux chimiothérapies, notamment sur la survie sans progression et la survie globale.
- Bien que le profil d'innocuité de l'association pembrolizumab/lenvatinib soit défavorable par rapport aux chimiothérapies, il est jugé globalement acceptable par les membres compte tenu des bénéfices qu'elle procure. De plus, l'expérience des cliniciens en lien avec la prise en charge des effets indésirables au moyen d'ajustements de dose ou d'interruptions de traitement s'avère rassurante.

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'ampleur du besoin de santé est importante pour les patientes atteintes d'un CE récidivant ou avancé. Les membres sont d'avis que le pembrolizumab, en association avec le lenvatinib, contribue à répondre aux principaux besoins de santé des patientes atteintes de CE au stade avancé qui n'est pas associé à une IMS-E ou à une dSRM, considérant ses bénéfices cliniques par rapport aux risques.

JUSTESSE DU PRIX

Le prix soumis de Keytruda[MC], le prix de vente de Lenvima[MC] et ceux de leurs comparateurs, ainsi que leur coût d'acquisition pour le traitement du CE de stade avancé n'étant pas associé à une IMS-E ou à une dSRM, et ayant progressé malgré l'administration d'une chimiothérapie à base d'un sel de platine, se trouvent dans le tableau suivant.

Coût d'acquisition de l'association pembrolizumab/lenvatinib (PL) et de ses principaux comparateurs

Médicament	Posologie considérée[a]	Prix unitaire[b]	Coût d'acquisition du traitement par cycle standardisé de 21 jours[c]
Pembrolizumab (Pem) Sol. Perf. I.V. Keytruda[MC] + Lenvatinib (L) Caps. Lenvima[MC]	(Pem) 2 mg/kg ou 200 mg I.V. toutes les 3 semaines jusqu'à un maximum de 35 cycles (24 mois) + (L) 20 mg 1 fois par jour jusqu'à la progression de la maladie	(Pem) 4 400 $/fiole de 100 mg (L) Trousse de 5 jours de 8 mg : 325,72 $ de 10 mg : 358,20 $ de 14 mg : 552,10 $ de 20 mg : 828,20 $	9 550 ou 12 278 $
COMPARATEURS			
Chimiothérapies[d]			15 à 61 $

Caps. : Capsule; I.V. : Intraveineuse; Pd : Poudre; Perf : Perfusion; Sol : Solution.

a Selon la posologie recommandée dans les monographies de produit ou selon l'usage clinique courant.

b Ces prix proviennent des prix de vente soumis par le fabricant ou de ceux des contrats du Centre d'acquisitions gouvernementales (CAG) pour les établissements de santé de la région de Montréal (août 2022).

c Ce calcul présume une utilisation parfaite des médicaments. Ce coût est calculé pour une femme de 69 kg de poids ou 1,72 m^2 de surface corporelle. Il exclut toutefois le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

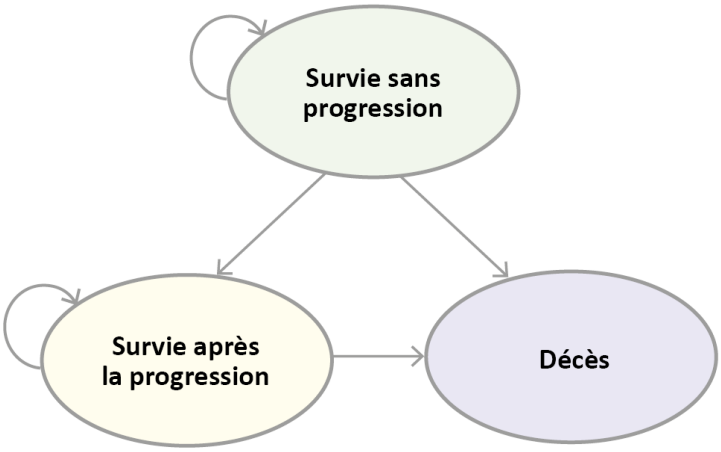
RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

L'analyse soumise par le fabricant a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) de l'association PL comparativement à la CT, pour le traitement du CE au stade avancé n'étant pas associé à une IMS-E ou à une dSRM, et ayant progressé malgré l'administration d'une chimiothérapie à base d'un sel de platine. Cette analyse :

- se base sur le modèle de survie partitionnée à 3 états de santé, représenté par la figure 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).

Représentation adaptée de la structure du modèle pharmacoéconomique



- porte sur un horizon temporel de 20 ans représentant un horizon à vie pour la majorité des patients;
- s'appuie notamment sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude KEYNOTE-775. Les résultats cliniques sont extrapolés sur l'ensemble de l'horizon temporel en leur présumant une distribution paramétrique;
- retient des valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie obtenues au questionnaire EQ-5D-5L/3L et tirées de l'étude KEYNOTE-775;
- est réalisée selon la perspective du système public de soins de santé et de services sociaux, dans laquelle sont considérés les coûts d'acquisition et d'administration des médicaments, les coûts associés au suivi médical ainsi que ceux associés aux soins de fin de vie. La perspective sociétale est retenue en analyse de scénario considérant en plus les coûts indirects en perte de productivité.

Selon le fabricant, le RCUI de l'association PL, selon une approche déterministe, est estimé à [redacted] $ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné) comparativement à la chimiothérapie. Selon les analyses de sensibilité effectuées, celui-ci pourrait varier de [redacted] à [redacted] $/QALY gagné. En retenant une approche probabiliste, son RCUI est estimé en moyenne à [redacted] $/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 ou 100 000 $/QALY gagné est de [redacted] ou [redacted] %, respectivement.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. En effet, la structure du modèle ainsi que l'intégration des données de l'étude KEYNOTE-775, comparant directement l'association PL à la chimiothérapie, sont appropriées. Il a cependant relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du RCUI et a effectué des analyses avec les modifications suivantes :

- Modélisation de l'efficacité de la chimiothérapie : L'INESSS a retenu une méthode qui repose sur l'utilisation des rapports des risques instantanés (RRI) tirés de l'étude KEYNOTE-775 pour modéliser l'efficacité de la chimiothérapie. Cette méthode a permis un ajustement des données qui recoupait mieux les résultats observés dans le groupe comparateur de l'étude KEYNOTE-775, jugé représentatif de l'efficacité obtenue en contexte réel de soins par les experts consultés.
- Survie globale de l'association PL : Selon l'INESSS, la distribution retenue par le fabricant ([redacted]) semble générer des résultats cliniques à long terme optimistes, avec environ 10 % des patientes toujours en vie au terme de l'horizon temporel de 20 ans. Au regard des données de l'étude KEYNOTE-775, l'INESSS a plutôt retenu 2 distributions, exponentielle (résultats cliniques plus conservateurs) et Weibull (résultats cliniques plus optimistes), qui présentent un bon

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).

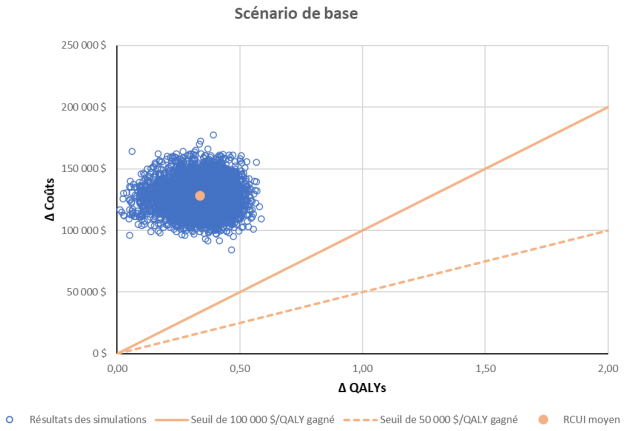
ajustement aux données de l'étude pivot tout en permettant une extrapolation des bénéfices cliniques qu'il juge plus plausible. La sélection de ces 2 distributions dans l'analyse probabiliste permet de prendre en compte l'incertitude en lien avec la durée de l'effet observée dans l'étude.

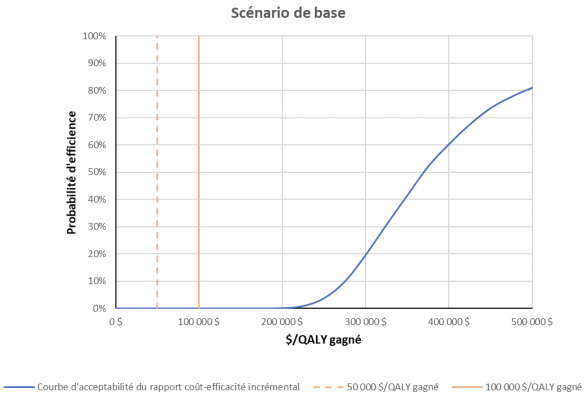
- Valeurs d'utilité pour l'état de survie après la progression : Les valeurs utilisées dans l'analyse du fabricant proviennent de l'étude KEYNOTE-775. Toutefois, la valeur associée à l'état de survie après la progression semble élevée (■) et se différencie peu de celle associée à l'état de survie sans progression (■), ce qui met en doute sa plausibilité. Il convient de noter que le taux réponse au questionnaire de qualité de vie chute rapidement dans le cadre de l'étude KEYNOTE-775, ce qui peut influencer la validité de la valeur estimée, notamment pour cet état de santé. En l'absence de données plus robustes, les valeurs estimées par le fabricant ont été retenues dans le scénario de base. Un ensemble de valeurs alternatives proposées par le fabricant et reposant sur la documentation scientifique, ont été explorées en analyse de sensibilité.
- Posologie et intensité relative de la dose : Le fabricant considère une dose fixe de 200 mg de pembrolizumab toutes les 3 semaines ainsi qu'une utilisation parfaite des médicaments (intensité relative de la dose de ■ %). En accord avec la pratique québécoise, l'INESSS retient quant à lui une posologie selon le poids, soit 2 mg/kg, jusqu'à un maximum de 200 mg, pour le pembrolizumab. Par ailleurs, précisément pour le lenvatinib, en raison des nombreux ajustements de doses, la distribution des doses reçues au cours de l'étude KEYNOTE-775 a été retenue pour estimer l'intensité relative de la dose et, ultimement, le coût du traitement. Cette approche a été jugée plus représentative du contexte réel de soins tout en permettant une estimation des coûts plus précise.

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).

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant l'association PL à la chimiothérapie pour le traitement du CE avancé qui ne présente pas une IMS-E ou une dSRM, et qui a progressé malgré l'administration d'une chimiothérapie à base d'un sel de platine

	ΔAVG	ΔQALY	ΔCoût ($)	RCUI ($/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE PROBABILISTE)[a]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE DÉTERMINISTE)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
INESSS				
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE PROBABILISTE)[a]	0,52	0,34	127 949	378 605[b]
SCÉNARIO INFÉRIEUR (APPROCHE PROBABILISTE)[a]	0,77	0,53	128 026	241 779
SCÉNARIO SUPÉRIEUR (APPROCHE PROBABILISTE)[a]	0,44	0,28	132 576	473 575





ΔAVG : Différence d'années de vie gagnées; ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; CE : Cancer de l'endomètre; dSRM : Système de réparation des mésappariements compétent; IMS-E : Instabilité microsatellitaire élevée; MSSS : Ministère de la Santé et des Services sociaux; PL : Pembrolizumab/lenvatinib; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

a Elle repose sur 5000 tirages aléatoires de valeurs à partir de lois de probabilité spécifique pour chacun des paramètres de l'analyse.

b L'utilisation de la perspective du MSSS a un impact marginal sur les résultats. Par ailleurs, le scénario de base, selon une approche déterministe, est de 364 605 $/QALY gagné.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le RCUI moyen le plus vraisemblable est de 378 605 $/QALY gagné. Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, il varie de 241 779 à 473 575 $/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 100 000 $/QALY gagné est nulle.

Aucune réduction de prix du pembrolizumab ne permet d'atteindre un RCUI de 100 000 $/QALY gagné. Pour obtenir un tel RCUI, le prix des 2 composantes de l'association doit être réduit de 79 %. Il convient également de noter que le pembrolizumab ainsi que le lenvatinib ont fait l'objet d'ententes d'inscription pour d'autres indications reconnues (MSSS).

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).

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

Il y a actuellement un risque d'inégalité d'accès à l'association PL qui pourrait varier entre les régions du Québec selon les décisions locales. Le mécanisme de remboursement sur des budgets spéciaux des établissements ne permet pas d'assurer la continuité ni l'universalité des soins.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse est soumise par le fabricant visant à évaluer l'incidence budgétaire de l'ajout d'une indication reconnue au pembrolizumab en association avec le lenvatinib sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du CE avancé non associé à une IMS-E ou à une dSRM, qui a progressé malgré l'administration d'une chimiothérapie à base d'un sel de platine. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	**Valeurs** (valeurs alternatives)	
	Fabricant	**INESSS**
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre annuel de personnes nouvellement admissibles au traitement (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	289, 300 et 312
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de l'association pembrolizumab/lenvatinib (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted] %	80,80 et 80 % (75 ou 85 %)
Principale provenance de ces parts de marché	Chimiothérapies[a]	
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Coût moyen par patiente traitée sur 3 ans Pembrolizumab/lenvatinib Chimiothérapies[a]	 [redacted] $ [redacted] à [redacted] $	 120 689 $ 78 à 141 $

a Pour le fabricant, ces chimiothérapies sont la doxorubicine, le paclitaxel, la gemcitabine et le docetaxel. Pour l'INESSS, il s'agit de la doxorubicine et du paclitaxel.

Selon le fabricant, le traitement de [redacted] patientes aurait une incidence budgétaire sur 3 ans d'environ [redacted] $ pour les établissements de santé après l'ajout d'une indication reconnue au pembrolizumab en association avec le lenvatinib.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la structure du modèle du fabricant permet d'estimer adéquatement l'impact budgétaire attendu pour la population ciblée par l'indication. Néanmoins, il ne peut adhérer à l'ensemble des hypothèses formulées et a apporté un ensemble de modifications. Celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Proportion de patientes issues d'une récidive d'un stade précoce de la maladie : D'après les données de l'étude KEYNOTE-775, [redacted] % des patientes avaient eu au diagnostic une maladie localisée qui a récidivé par la suite aux stades avancés. Ainsi, le fabricant estime leur nombre par déduction en appliquant ce pourcentage au nombre de patientes diagnostiquées aux stades avancés ou métastatiques admissibles aux traitements de 2e intention. Selon les experts consultés, peu de CE diagnostiqués aux stades précoces (1 patient sur 20) évolueraient vers un stade avancé ou métastatique compte tenu de l'efficacité des traitements antérieurs. Dans la documentation

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).

scientifique, cette valeur est d'environ 15 % (Evrard) et a été retenue et appliquée au nombre de CE diagnostiqués aux stades précoces de la maladie. Cette modification d'approche a pour effet d'augmenter le nombre de patientes admissibles au traitement, mais, en raison de l'incertitude entourant cette donnée, elle a été testée en analyse de sensibilité.

- Proportion de patientes orientées vers un oncologue/gynéco-oncologue : Le fabricant estime cette proportion à [redacted] %, sur la base de l'avis des experts qu'il a consultés. Cependant, l'INESSS considère que la proportion de patientes admissibles au traitement inclut déjà cette population et exclut celle non orientée. Ce paramètre n'a donc pas été retenu.
- Parts de marché de l'association PL : Celles du fabricant sont jugées sous-estimées pour la 1re année. En effet, selon les experts consultés, plusieurs établissements de santé autorisent déjà le remboursement de ce traitement pour des motifs de nécessité médicale particulière. L'INESSS juge donc adéquat de rehausser ces parts à 80 % dès la 1re année, puisque ce traitement constituerait le standard de soins. Cette modification a pour effet d'augmenter l'impact budgétaire.
- Coût moyen par personne traitée sur 3 ans : Des ajustements ont été faits par l'INESSS en considérant une dose en fonction du poids corporel (2 mg/kg) plutôt qu'une dose fixe de 200 mg. Les calculs considèrent une femme de 69 kg et de 1,72 m^2 de surface corporelle. Les prix des traitements comparateurs (chimiothérapies) ont été ajustés également à partir des données des contrats du Centre d'acquisitions gouvernementales (CAG) pour les établissements de santé de la région de Montréal.

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).

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue au pembrolizumab en association avec le lenvatinib sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du CE avancé qui n'est pas associé à une IMS-E ou à une dSRM, et qui a progressé malgré l'administration d'une chimiothérapie à base d'un sel de platine (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements[a]	5 043 577 $	20 689 049 $	28 555 483 $	54 288 109 $
RAMQ[b,c]	0 $	0 $	160 358 $	160 358 $
Total[c]	5 043 577 $	20 689 049 $	28 715 841 $	54 448 467 $
Nombre de personnes	231	359	485	721[d]
IMPACT NET				
Établissements	5 029 104 $	20 640 871 $	28 500 849 $	54 170 823 $
RAMQ[b,e]	0 $	0 $	171 654 $	171 654 $
Total	5 029 104 $	20 640 871 $	28 672 503 $	54 342 477 $
Analyses de sensibilité déterministes		Scénario inférieur[f]		25 985 606 $
		Scénario supérieur[g]		67 821 353 $

CE : Cancer de l'endomètre; dSRM : Associé à une déficience du système de réparation des mésappariements; IMS-E : Instabilité microsatellitaire élevée.

a Les coûts associés exclusivement au pembrolizumab sont de 3 487 634, 14 740 028 et 20 560 976 $, pour un total de 38 788 638 $ sur 3 ans.

b À des fins de simplification, ces coûts sont présumés entièrement assumés par la RAMQ. Dans les faits, certaines catégories de bénéficiaires en assument une partie par le biais de leur franchise et coassurance, tout comme les établissements de santé si l'usage du médicament est requis lors d'une hospitalisation.

c Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

d Nombre total de patientes distinctes amorçant le traitement sur 3 ans.

e Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

f Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une proportion plus faible (5 % au lieu de15 %) de cas de récidives aux stades avancés/métastatiques en provenance de ceux diagnostiqués aux stades précoces, ainsi que d'une réduction des parts de marché sur 3 ans (75, 75 et 75 % au lieu de 80, 80 et 80 %). Il est présumé que 111, 115 et 120 patientes distinctes seraient traitées sur 3 ans.

g Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une proportion de 15 % (au lieu de 8 %) de patientes diagnostiquées aux stades avancés/métastatiques de la maladie, ainsi que d'une augmentation des parts de marché sur 3 ans (85, 85 et 85 % au lieu de 80, 80 et 80 %). Il est présumé que 289, 301 et 313 patientes distinctes seraient traitées sur 3 ans.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts d'environ 54,2 M$ et 172 000 $ pourraient s'ajouter respectivement au budget des établissements de santé et de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue au pembrolizumab en association avec le lenvatinib. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 721 patientes seraient traitées. Il demeure toutefois une incertitude quant à la proportion des cas de récidive du CE d'un stade précoce à un stade avancé/métastatique et aux parts de marché de l'association PL. Si celles-ci devaient être revues à la baisse, les coûts additionnels pourraient être plutôt d'environ 26 M$.

Il convient de rappeler que l'impact budgétaire net réel serait vraisemblablement moindre, puisque ce traitement est déjà remboursé par certains établissements de santé.

À partir de l'analyse pharmacoéconomique, il a été établi qu'un prix inférieur de 93 et 79 % permettrait d'atteindre un RCUI de 50 000 et 100 000 $/QALY gagné, respectivement. Lorsque ces pourcentages sont appliqués aux estimations budgétaires, des coûts additionnels respectifs de l'ordre de 3,7 M$ et 13 000 $,

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).

puis 11,3 M$ et 37 000 $ seraient plutôt attendus sur le budget des établissements de santé et de la RAMQ respectivement.

Par ailleurs, les potentiels coûts additionnels relatifs aux analyses biomédicales de détection de l'instabilité microsatellitaire sur le budget des établissements de santé sont escomptés négligeables, puisque ces tests s'effectuent déjà chez la plupart des patientes aux prises avec le CE.

Notons enfin que le pembrolizumab et le lenvatinib ont tous 2 fait l'objet d'ententes d'inscription confidentielles pour d'autres indications reconnues. Tout rabais ou ristourne qui pourrait s'appliquer à la présente indication diminuerait leur impact budgétaire.

À titre informatif, l'impact budgétaire estimé dans la présente évaluation s'ajouterait à celui estimé lors de l'évaluation du pembrolizumab en monothérapie pour le traitement du CE avancé associé à une IMS-E ou à une dSRM, advenant l'ajout d'une indication reconnue à ces 2 traitements.

PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES – ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques ainsi que des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi :

Valeur thérapeutique

- Il existe un besoin de santé non comblé pour les patientes atteintes d'un CE à un stade avancé n'étant pas associé à une dSRM ou à une IMS-E, et ayant évolué pendant ou après 1 chimiothérapie à base d'un sel de platine, car les options thérapeutiques qui figurent sur les listes des médicaments sont peu efficaces et leur profil d'innocuité est généralement défavorable. L'immunothérapie est une nouvelle approche pour traiter ce type de cancer. Bien que parfois utilisée dans les établissements de santé du Québec, l'association PL n'est pas inscrite sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour cette indication. L'accessibilité dépend donc des comités de convenance locaux.
- Les résultats d'efficacité et d'innocuité du pembrolizumab en association avec le lenvatinib reposent sur 1 étude dont le devis est de bonne qualité méthodologique.
- Les résultats d'efficacité de cette étude révèlent des gains de SSP et de SG statistiquement et cliniquement significatifs, selon les experts consultés.
- Le bénéfice de l'ajout du lenvatinib au pembrolizumab pour le traitement du CE IMS-E ou dSRM n'est pas clairement établi, selon les cliniciens consultés.
- Le profil d'innocuité de l'association PL est défavorable comparé aux CT. Selon les cliniciens consultés, il est jugé acceptable compte tenu des bénéfices qu'elle procure.

Justesse du prix et rapport entre le coût et l'efficacité

- Le coût d'acquisition de l'association pembrolizumab/lenvatinib est de 9 550 ou de 12 278 $. Il est supérieur à celui des régimes de chimiothérapie (16 à 61 $).
- Une analyse coût-utilité comparant l'association pembrolizumab/lenvatinib à la chimiothérapie a été retenue pour évaluer l'efficience. Le scénario de base présente un ratio coût-utilité incrémentale de 378 605 $/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité que le RCUI soit inférieur ou égal à 100 000 $/QALY gagné est nulle.

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).

- Aucune réduction de prix du pembrolizumab ne permet d'atteindre un RCUI de 100 000 $/QALY gagné. Pour obtenir un tel RCUI, le prix des 2 composantes de l'association doit être réduit de 79 %. À noter que le pembrolizumab et le lenvatinib ont fait l'objet d'ententes d'inscription.

Conséquences de l'inscription sur la santé de la population et sur le système de santé et des services sociaux

- Il y a un risque d'inégalité d'accès à l'association PL, risque qui pourrait varier selon les régions du Québec en fonction des décisions locales. Le mécanisme de remboursement sur des budgets spéciaux des établissements ne permet pas d'assurer la continuité ni l'universalité des soins.
- Des coûts additionnels d'environ 54,2 M$ et 172 000 $ pourraient s'ajouter au budget des établissements et de la RAMQ, respectivement, au cours des 3 premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue au pembrolizumab en association avec le lenvatinib. Ces estimations reposent sur l'hypothèse selon laquelle 721 patientes seraient traitées au cours de cette période. En tenant compte de l'incertitude entourant la proportion des cas de récidives du CE d'un stade précoce à un stade avancé/métastatique et des parts de marché de l'association pembrolizumab/lenvatinib, les coûts additionnels pourraient être plutôt d'environ 26 M$.
  Il est à noter que l'impact net réel serait vraisemblablement inférieur en raison du remboursement actuel de ce traitement dans certains établissements de santé.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis d'ajouter une indication reconnue au pembrolizumab sur la *Liste des médicaments – Établissements*, en association avec le lenvatinib, pour le traitement des femmes atteintes d'un cancer de l'endomètre (CE) à un stade avancé qui ne présente pas d'instabilité microsatellitaire élevée (IMS-E) ni de déficience du système de réparation des mésappariements (dSRM), si certaines conditions sont respectées.

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

Motifs de la position unanime

- Comparativement aux chimiothérapies, les membres sont d'avis que l'association pembrolizumab/lenvatinib entraîne des bénéfices cliniquement significatifs, notamment en termes de survie sans progression et de survie globale. Bien que le profil d'innocuité de l'association pembrolizumab/lenvatinib soit défavorable par rapport aux chimiothérapies, il est jugé globalement acceptable par rapport aux bienfaits que ce traitement procure.
- Les membres sont d'avis que le pembrolizumab, en association avec le lenvatinib, contribue à répondre aux principaux besoins de santé des patientes atteintes d'un CE avancé, considérant le rapport favorable entre les bénéfices et les risques.
- Les membres sont sensibles au fait que l'inscription du pembrolizumab, en association avec le lenvatinib, pourrait contribuer à réduire les risques d'inégalité d'accès au traitement.
- Comparativement à la chimiothérapie, le ratio coût-utilité incrémental de l'association PL est jugé très élevé, ce qui en fait une option non efficiente.
- Son usage engendrerait des coûts additionnels de l'ordre de 54,2 M$ et 172 000 $ au budget des établissements et de la RAMQ, respectivement, au cours des 3 premières années, et ce, pour le traitement de 721 patientes. Toutefois, ces coûts seraient vraisemblablement moindres, puisque ce traitement est déjà remboursé par certains établissements de santé.

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).

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du pembrolizumab, en association avec le lenvatinib, pour le CE au stade avancé non associé à une IMS-E ou à une dSRM constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication reconnue et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Lenvima[MC] (lenvatinib)

Par souci de cohérence, advenant l'ajout d'une indication reconnue à Keytruda[MC], une indication reconnue devrait être ajoutée à Lenvima[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements*. L'indication reconnue proposée pour le traitement des adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre au stade avancé qui ne présente pas une forte instabilité microsatellitaire (IMS-E) ou une déficience du système de réparation des mésappariements (dSRM) serait la suivante :

- pour le traitement du cancer de l'endomètre au stade avancé qui ne présente pas d'instabilité microsatellitaire élevée ou de déficience du système de réparation des mésappariements, selon l'indication reconnue pour le pembrolizumab.

Également, advenant l'inscription de Keytruda[MC], une indication reconnue devrait être ajoutée à Lenvima[MC] sur les Listes des médicaments. L'indication reconnue proposée pour la poursuite du traitement du cancer de l'endomètre avancé qui ne présente pas une forte instabilité microsatellitaire (IMS-E) ou à une déficience du système de réparation des mésappariements (dSRM) serait la suivante :

- en monothérapie, pour la poursuite du traitement de deuxième intention ou plus d'un cancer de l'endomètre au stade avancé qui ne présente pas d'instabilité microsatellitaire élevée ou de déficience du système de réparation des mésappariements, chez les personnes ayant reçu pendant 24 mois un traitement associant le pembrolizumab et le lenvatinib ou chez qui 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.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer (CCSCC),** en collaboration avec la Société canadienne du cancer, Statistique Canada et l'Agence de la santé publique du Canada. Statistiques canadiennes sur le cancer 2021. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer 2021. Disponible : cancer.ca/Canadian-Cancer-Statistics-2021-FR**.**
- **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;45(2):228-47.
- **Evrard C, Alexandre J.** Predictive and prognostic value of microsatellite instability in gynecologic cancer (Endometrial and Ovarian). Cancers 2021;13(10):2434.
- **Homesley HD, Meltzer NP, Nieves L, et coll.** A phase II trial of weekly 1-hour paclitaxel as second-line therapy for endometrial and cervical cancer. Int J Clin Oncol, 2008;13(1):62-5.
- **Jumaah AS, Al-Haddad HS, Salem MM, et coll.** Mismatch repair deficiency and clinicopathological characteristics in endometrial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. J Pathol Transl Med 2021;55(3):202-11.

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).

- **Koskas M, Amant F, Mirza M. R, et coll.** Cancer of the corpus uteri: 2021 update. International Journal of Gynecology & Obstetrics 2021;155(S1):45-60.
- **Li K, Luo H, Huang L, et coll.** Microsatellite instability: a review of what the oncologist should know. Cancer cell international 2020;20:16.
- **Lincoln S, Blessing JA, Lee RB, et coll.** Activity of paclitaxel as second-line chemotherapy in endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 2003;88(3):277-81.
- **Lorenzi M, Amonkar M, Zhang J, et coll.** Epidemiology of Microsatellite Instability High (MSI-H) and Deficient Mismatch Repair (dMMR) in Solid Tumors: A Structured Literature Review. Journal of Oncology 2020:1807929.
- **Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, et coll.** Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. N. Engl. J. Med. 2022;386(5):437-48.
- **Mazgani M, Le N, Hoskins PJ.** Reuse of carboplatin and paclitaxel in patients with relapsed endometrial cancer--the British Columbia Cancer Agency experience. Gynecol Oncol 2008;111(3):474-7.
- **McMeekin S, Dizon D, Barter J, et coll,** Phase III randomized trial of second-line ixabepilone versus paclitaxel or doxorubicin in women with advanced endometrial cancer. Gynecol Oncol, 2015;138(1):18-23.
- **Miller DS, Scambia G, Bondarenko I et coll,** ZoptEC: Phase III randomized controlled study comparing zoptarelin with doxorubicin as second line therapy for locally advanced, recurrent, or metastatic endometrial cancer (NCT01767155). J Clin Oncol 2018;36(15_suppl):5503.
- **Muggia FM, Blessing JA, Sorosky J, et coll.** Phase II trial of the pegylated liposomal doxorubicin in previously treated metastatic endometrial cancer : a gynecologic oncology groupe study. J Clin Oncol 2002;20(9):2360-4.
- **National Cancer Institute (NCI)**. Surveillance, epidemiology, and end results program: uterine cancer 2022 [En ligne. Page consulté le 4 mai 2022]. Disponible à : https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html et https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=58&data_type=4&graph_type=6&compareBy=stage&chk_stage_104=104&chk_stage_105=105&chk_stage_106=106&chk_stage_107=107&hdn_sex=3&race=1&age_range=1&advopt_precision=1&advopt_show_ci=on&advopt_display=2#fnote_site.
- **National Comprehensive Cancer Network (NCCN)**, Uterine Neoplasms, 2022. Disponible à : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf.
- **Pećina-Šlaus, N, Kafka A, Salamon I, et coll.** Mismatch repair pathway, genome stability and cancer. frontiers in molecular biosciences 2020;7:122-2.
- **Santoro A, Angelico G, Travaglino A, et coll.** New pathological and clinical insights in endometrial cancer in view of the updated ESGO/ESTRO/ESP guidelines. Cancers 2021;13(11):2623.
- **Tung J, Huang HJ, Lai CH.** Adjuvant and post-surgical treatment in endometrial cancer. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2022;78:52-63.
- **Zhao P, Li L, Jiang X, et coll.** Mismatch repair deficiency/microsatellite instability-high as a predictor for anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy efficacy. Journal of hematology & oncology 2019;12(1):54.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

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).

KEYTRUDA[MC]

Cancer de l'endomètre – monothérapie

Avis transmis au ministre en octobre 2022

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 au ministre d'ajouter une indication reconnue sur la *Liste des médicaments – Établissements* à Keytruda[MC] pour le traitement du cancer de l'endomètre (CE) au stade avancé, si la condition suivante est respectée.

Condition

- Médicament d'exception.

Indication reconnue

- en monothérapie, pour le traitement du cancer de l'endomètre au stade avancé associé à une instabilité microsatellitaire élevée ou à une déficience du système de réparation des mésappariements, chez les personnes :

  - dont le cancer a progressé malgré l'administration d'une chimiothérapie à base d'un sel de platine;
    et
  - qui ne sont pas candidates à une chirurgie ou à une radiothérapie curative;
    et
  - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

  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 de traitement par le pembrolizumab est de 24 mois.

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).

Il est à noter que le pembrolizumab 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 d'un cancer de l'endomètre.

Évaluation

L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens, d'experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'un gestionnaire du réseau, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les 5 aspects prévus par la Loi sur l'INESSS. Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences, sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé, de l'inscription du médicament sur la liste. Si la valeur thérapeutique n'est pas reconnue, l'INESSS n'évalue pas les autres aspects. Pour les médicaments oncologiques, le Comité de l'évolution de la pratique en oncologie (CEPO) participe à l'évaluation et à la délibération concernant la valeur thérapeutique. Ce comité est composé d'hématologues et d'oncologues médicaux, de chirurgiens, de radio-oncologues et de pharmaciens spécialisés en oncologie. L'appréciation de la valeur globale tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques, telles la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et autres experts, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le pembrolizumab est un anticorps monoclonal, humanisé et sélectif, dirigé contre le récepteur PD-1 (*programmed cell death-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 antitumorale. Il s'administre par voie intraveineuse (I.V.).

Le pembrolizumab est notamment indiqué pour le traitement en monothérapie des adultes atteints d'un CE non résécable ou métastatique associé à une forte instabilité microsatellitaire (IMS-E) ou à une déficience du système de réparation des mésappariements (dSRM) ayant progressé après un traitement et qui ne peut être traité d'aucune autre manière acceptable. Il a reçu un avis de conformité conditionnel de Santé Canada pour cette indication, notamment dans l'attente de résultats d'efficacité et d'innocuité de l'étude à répartition aléatoire de phase II évaluant l'activité antitumorale et l'innocuité du pembrolizumab chez des patients atteints de différents types de tumeurs solides avancées non résécables ou métastatiques, dont la maladie traitée par le standard de soins a progressé, notamment les femmes atteintes d'un CE au stade avancé associé à une IMS-E ou à une dSRM (NCT02628067). Il est à noter qu'il s'agit de l'étude pivot de cette évaluation.

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1re évaluation de Keytruda^MC par l'INESSS pour cette indication. Le pembrolizumab est actuellement inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* à titre de médicament d'exception

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).

pour le traitement d'autres types de cancer. Il est à noter que le dostarlimab (Jemperli[MC]), autre anticorps monoclonal dirigé contre le PD-1, est présentement évalué par l'INESSS pour la même indication, ainsi que le pembrolizumab en association avec le lenvatinib pour le traitement du CE non associé à une IMS-E ou à une dSRM.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le CE constitue le type de cancer gynécologique le plus répandu, représentant plus de 95 % des tumeurs utérines malignes. Au Canada, 1 femme sur 31 en sera atteinte au cours de sa vie et 1 sur 137 y succombera, ce qui s'est traduit au Québec en 2021, selon la Société canadienne du cancer, par 1 750 nouveaux cas et 340 décès. Le CE est l'un des rares types de cancers dont les taux d'incidence et de mortalité s'accroissent annuellement au pays (CCSCC 2021).

Dépendamment des caractéristiques de la maladie, 16 à 39 % des cas de CE présentent une instabilité microsatellitaire élevée (IMS-E) (Santoro 2021, Lorenzi 2020, Makker 2022). Ce type d'instabilité génomique est causé par une déficience fonctionnelle des protéines du système de réparation des mésappariements (dSRM), acquise de manière sporadique ou, plus rarement, causée par des mutations germinales héréditaires de ces gènes (Pećina-Šlaus 2020, Li 2020). Le CE IMS-E/dSRM est associé à un diagnostic à un stade plus précoce, mais à un plus haut grade tumoral, à un risque accru d'envahissement de l'espace lymphovasculaire et à des emboles vasculaires tumoraux, comparativement aux CE présentant des microsatellites stables et un SRM compétent (Jumaah 2021). En dépit de ces observations, l'effet prédictif de dSRM ou de l'IMS-E comme facteurs pronostiques ou comme modificateurs d'effet de la chimiothérapie demeure inconnu. Par ailleurs, les cellules tumorales IMS-E/dSRM peuvent exprimer PD-L1/2 et l'environnement tumoral hautement immunogène est caractérisé par un taux élevé de lymphocytes infiltrants, lesquels surexpriment souvent des protéines de point de contrôle comme le PD-1 (Zhao 2019). Cela confère une plausibilité biologique à une activité antitumorale des anticorps dirigés contre le récepteur PD-1 lorsque la tumeur présente cette caractéristique.

Moins du tiers des patientes atteintes d'un CE présente d'emblée une maladie localement avancée (stades III-IVA) ou métastatique (stade IVB), soit un stade avancé, au moment du diagnostic (NCI 2022). Environ 15 % des CE de stade I – II (34 % si IMS-E/dSRM) et la moitié des CE de stade III - IV récidiveront (NCCN 2022, Evrard 2021). La thérapie systémique initiale au stade avancé ou récidivant est à visée curative ou palliative. Elle est modulée en fonction de l'étendue de la maladie, de l'emplacement des tumeurs et des traitements locaux reçus, le cas échéant (Koskas 2021, Tung 2022). Quel que soit le stade du CE en cause, le protocole standard employé lors d'une 1re exposition à une thérapie systémique est le doublet carboplatine/paclitaxel.

Les traitements subséquents (2e intention ou plus) du CE sont à visée palliative et il n'y a pas d'option standard après l'échec d'une 1re exposition à la chimiothérapie. Une réexposition au doublet carboplatine/paclitaxel est possible si la réponse à l'exposition précédente s'est maintenue pendant plus de 6 à 12 mois, et la survie médiane globale est alors d'environ 15 mois (Mazgani 2008). Une autre option est une chimiothérapie en monothérapie. Aucune n'est établie comme standard à ce stade de la maladie et les études ayant évalué leur efficacité et leur innocuité sont de faible qualité méthodologique. Parmi les agents utilisés au Québec, on compte la doxorubicine, le paclitaxel et la doxorubicine liposomale pégylée (Caelyx[MC], indication non reconnue dans la *Liste des médicaments – Établissements*). L'efficacité

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 ces médicaments en 2e intention est particulièrement limitée avec une RTO allant de 9 à 27 % selon l'agent utilisé, une survie sans progression (SSP) médiane de 4 à 7 mois et une survie globale (SG) médiane de 7 à 12 mois (Lincoln 2003, Homesley 2008, Miller 2018, McMeekin 2015, Muggia 2002). L'hormonothérapie peut faire partie de l'arsenal thérapeutique de 2e intention lorsque le cancer est hormonosensible, de bas grade, que la patiente est peu symptomatique et qu'elle n'y a pas été exposée auparavant, ce qui représente peu de cas.

Selon les cliniciens consultés, pour les patientes atteintes d'un CE associé à une IMS-E ou à une dSRM, le pembrolizumab en monothérapie est actuellement l'option proposée aux patientes québécoises qui ne présentent pas de contre-indication à ce médicament, et ce, tant dans les centres hospitaliers universitaires que dans les centres régionaux. Il est alors obtenu par le biais de la nécessité médicale particulière.

Besoin de santé

Dans les 2 dernières décennies, l'arsenal thérapeutique pour le traitement de 2e intention ou plus du CE avancé ou récidivant est demeuré sensiblement le même. Les options inscrites sur les listes sont peu efficaces et assez toxiques, ou elles nécessitent des visites fréquentes au centre hospitalier pour leur administration. Bien que le pembrolizumab soit utilisé à ce stade de la maladie au Québec chez les patientes dont le cancer est dSRM/IMS-E, il n'est pas inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour cette indication. Il existe donc un besoin de traitements efficaces pouvant prolonger la vie de ces patientes ou, du moins, contrôler leur maladie tout en maintenant ou en améliorant leur qualité de vie et en réduisant leurs symptômes, au profil de toxicité acceptable et au mode d'administration favorisant le maintien d'une vie active.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude KEYNOTE-158 (Makker 2022, O'Malley 2022c), complétée par une mise à jour (O'Malley 2022b) et des données de qualité de vie (O'Malley 2022a), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a apprécié une comparaison indirecte ajustée par appariement (MAIC), non publiée.

<u>Étude KEYNOTE-158</u>

Il s'agit d'un essai de phase II multicentrique, multicohortes (cohortes A à M), à devis ouvert et sans comparateur, qui vise à évaluer l'activité antitumorale et l'innocuité du pembrolizumab chez des patientes atteintes de différents types de tumeurs solides avancées non résécables ou métastatiques, dont la maladie traitée par le standard de soins a progressé. L'analyse de O'Malley (2022c) porte sur 90 patientes ayant eu un diagnostic de CE avec une IMS-E ou une dSRM parmi les cohortes d'intérêts. Pour être admises, les patientes devaient notamment présenter un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1, avoir une maladie en progression à la suite d'un traitement antérieur et ne pouvoir être traitées d'aucune autre manière acceptable. Notons que les personnes atteintes de métastases actives au système nerveux central, d'un sarcome endométrial ou d'une maladie auto-immune active ayant nécessité un traitement systémique au cours des 2 dernières années ne pouvaient pas participer à cette étude.

Le pembrolizumab était administré par perfusion I.V. à la dose de 200 mg toutes les 3 semaines jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable ou pendant un maximum de 24 mois (ou 35 cycles, selon l'éventualité la plus tardive). Les patientes qui présentaient une progression

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).

subséquente de leur maladie après la complétion du traitement pouvaient être traitées de nouveau par le pembrolizumab, à certaines conditions.

Le paramètre d'évaluation principal est la réponse tumorale objective (RTO) évaluée par un comité indépendant d'après les critères *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST), version 1.1 (Eisenhauer 2009). Les paramètres d'évaluation secondaires incluent la durée de la réponse et la survie sans progression (SSP) déterminée par un comité indépendant selon les critères RECIST v1.1 ainsi que la survie globale (SG). La population évaluable pour l'efficacité inclut les patientes ayant reçu au moins une dose de pembrolizumab et ayant été recrutées depuis au moins 26 semaines à la date butoir (n = 79). Les résultats d'innocuité portent sur l'ensemble des patientes ayant reçu au moins une dose de pembrolizumab à la date butoir (n = 90). L'essai intègre un devis adaptatif et itératif dans lequel plusieurs analyses intermédiaires peuvent être effectuées au choix des investigateurs. Les analyses sont descriptives. Les principaux résultats, obtenus sur la population évaluable pour l'efficacité, après un suivi médian de 16,5 mois, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude KEYNOTE-158 (O'Malley 2022c)

Paramètre d'évaluation	**Pembrolizumab** **n = 79[a]** **(IC95 %)**
Réponse tumorale objective[b,c] (%)	48 (37 à 60)
Réponse complète (%) Réponse partielle (%)	14 34
Durée médiane de la réponse (mois)	n = 38 non atteinte (2,9 à 49,7)
Survie médiane sans progression (mois)	13,1 (4,3 à 34,4)
Survie médiane globale (mois)	non atteinte (27,2 à ne)

IC95% : Intervalle de confiance à 95 %; ne: Non estimable.

a Patientes ayant reçu au moins une dose de pembrolizumab et ayant été recrutées depuis au moins 26 semaines à la date butoir *(5 octobre 2020)*.

b Évaluation selon le comité indépendant.

c Pourcentage de patientes ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* version 1.1 (RECIST 1.1) (Eisenhauer).

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

- Cette étude est de faible qualité méthodologique (phase II, sans comparateur, multicohortes). L'évaluation porte sur un sous-groupe de patientes. L'absence de comparateur constitue une limite importante, car elle ne permet pas de bien évaluer l'ampleur de l'effet. De plus, l'absence d'hypothèse statistique et d'ajustement pour la multiplicité des analyses ajoute de l'incertitude. Les résultats sont considérés comme exploratoires, ce qui en limite la portée.
- L'essai n'est pas réalisé à l'insu des sujets ni des investigateurs, ce qui pourrait influencer les paramètres subjectifs tels que l'innocuité, la qualité de vie et certaines évaluations cliniques. Cependant, la RTO a été évaluée par un comité indépendant selon des critères reconnus, ce qui atténue le risque de biais.
- La durée de suivi de 16,5 mois est suffisante pour apprécier la RTO, la SSP et l'innocuité. Elle demeure trop courte pour apprécier la durée de la réponse et la SG.
- Le choix de la RTO est jugé acceptable comme paramètre d'évaluation principal pour estimer l'activité antitumorale d'un traitement dans les études de phase I ou II qui sont de nature

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).

exploratoire et dont le but est de générer des hypothèses. Comme il s'agit de la seule étude soumise, ce choix représente une limite pour évaluer l'efficacité du pembrolizumab.

- Bien que les analyses soient exploratoires, les paramètres d'évaluation secondaires principaux sont jugés adéquats dans le contexte du traitement d'un CE avancé et sont considérés comme cliniquement importants.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- Les caractéristiques de base des patientes ayant reçu le pembrolizumab (n = 90) sont suffisamment détaillées. Celles-ci sont d'un âge médian de 64 ans, la plupart sont caucasiennes (83 %), 61 % présentent un indice fonctionnel selon l'ECOG de 1 et 48 % avaient reçu 2 traitements antérieurs ou plus.
- La population étudiée est jugée représentative de celle traitée au Québec à ce stade de la maladie.
- Faute de comparateur, il est difficile de statuer sur l'efficacité relative du pembrolizumab.

Après un suivi médian de 16,5 mois, les résultats obtenus chez les 79 patientes de la population évaluable pour l'efficacité montrent une RTO de 48 %, avec un taux de réponse complète (RC) de 14 %. Les résultats d'efficacité d'une mise à jour de l'étude KEYNOTE-158 (O'Malley 2022b) réalisée sur 94 patientes, après plus d'un an de suivi additionnel, montrent une RTO similaire (50 %) et suggèrent une durée médiane de la réponse de 63,2 mois, une SG médiane de 65,4 mois, une SSP à 4 ans de 37 % et une SG à 4 ans de 59 %, selon des estimations réalisées à l'aide des courbes de Kaplan-Meier. Les résultats de durée de réponse et de SG semblent converger vers un effet prolongé du traitement. Bien que ces résultats semblent cliniquement importants, l'ampleur de l'effet est incertaine en raison des limites énumérées précédemment.

Quant à l'innocuité, 7 % des patientes recevant le pembrolizumab ont abandonné celui-ci en raison d'un effet indésirable lié au traitement. Des effets indésirables liés au traitement de tous grades et de grades 3 ou plus sont survenus respectivement chez 76 et 12 % des patientes. Parmi les plus fréquemment observés, notons le prurit (24 %), la fatigue (21 %), les diarrhées (16 %), l'hypothyroïdie (13 %) et des éruptions cutanées (11 %). Somme toute, la toxicité du pembrolizumab semble acceptable. Les effets indésirables observés sont ceux généralement constatés avec ce traitement.

La publication de O'Malley (2022a) présente des analyses de qualité de vie de l'étude KEYNOTE-158. Celle-ci a été mesurée à l'aide d'outils reconnus et validés : l'*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Cancer 30-item* (EORTC-QLQ-30), l'*EuroQol visual analogue scale* (EQ-VAS) et l'*EuroQol 5-Dimension 3-Level* (EQ-5D-3L). Au moment de l'analyse, les données étaient disponibles pour plus de 90 % des patientes au début de l'étude et à la 9e semaine. Les résultats exploratoires suggèrent que, durant les 9 premières semaines de traitement, la qualité de vie des patientes s'est améliorée. Toutefois, notons que plusieurs limites restreignent la portée de ces résultats, comme le devis ouvert, l'absence de comparateur, la nature descriptive de l'analyse ainsi que le très faible nombre de répondantes, particulièrement pour les derniers cycles. Ainsi, à l'issue de cette analyse, l'INESSS ne peut conclure que le pembrolizumab entraîne une amélioration de la qualité de vie.

<u>Comparaison indirecte</u>

En l'absence de données comparant directement l'efficacité et l'innocuité du pembrolizumab, le fabricant a soumis une MAIC non publiée. Elle a pour objectif de comparer l'efficacité du pembrolizumab à celle

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).

des chimiothérapies. Les données cliniques individuelles concernant le pembrolizumab proviennent des 94 patientes incluses dans l'étude KEYNOTE-158 à la mise à jour du 12 janvier 2022 (O'Malley 2022b). Quant aux données cliniques sur le comparateur, elles ont été obtenues par extraction des données agrégées chez les 65 patientes du sous-groupe destiné à recevoir une chimiothérapie au choix des investigateurs (doxorubicine ou paclitaxel) qui présentaient une dSRM dans le cadre de l'étude KEYNOTE-775. L'extraction des données de cet essai provient de l'analyse finale du 26 octobre 2020 (Makker 2022). Les 94 patientes du groupe pembrolizumab ont été appariées aux 65 sujets du groupe chimiothérapies par pondération des patientes de l'étude pour laquelle on dispose des données individuelles (KEYNOTE-158).

L'appréciation par l'INESSS de cette comparaison indirecte est la suivante :

- Les covariables utilisées dans le processus d'appariement afin d'équilibrer les caractéristiques démographiques et cliniques initiales des patientes pour les analyses principales sont l'âge, l'ethnicité, le statut de performance selon l'ECOG, le nombre de thérapies systémiques antérieures et le statut histologique du cancer. Pour ce qui est des analyses de sensibilité, il s'agit des mêmes covariables, à l'exception du statut histologique du cancer, qui est remplacé par le statut de traitement adjuvant ou néoadjuvant antérieur. Dans les 2 cas, elles ont été jugées pertinentes, car elles pourraient constituer des modificateurs d'effet ou des facteurs confondants.
- Selon les cliniciens consultés, il aurait été toutefois intéressant d'avoir l'information sur le statut mutationnel de TP53 et d'en faire l'ajustement entre les groupes, puisque cela est un facteur influençant le pronostic.
- Après appariement, la taille d'échantillon du groupe pembrolizumab a diminué de 57 et 51 % respectivement pour les analyses principales et de sensibilité. Ces réductions de la taille d'échantillon sont élevées et représentent une limite importante qui ajoute de l'incertitude aux résultats.
- Cette comparaison indirecte est non ancrée, c'est-à-dire qu'il y a absence de comparateur commun. Ce devis peut engendrer de nombreux biais. En effet, une comparaison non ancrée repose sur l'hypothèse selon laquelle tous les facteurs pronostiques et les modificateurs d'effet sont pris en compte, ce qui n'est pas le cas pour celle-ci. L'échec d'une telle supposition introduit des biais dans les estimations.
- Les paramètres d'évaluation sont la SG, la SSP et la RTO et les définitions utilisées sont très similaires entre les 2 études. Ceux-ci sont jugés pertinents.
- Il n'y a pas eu d'évaluation de l'innocuité ni de la qualité de vie.

Les résultats de cette comparaison montrent que l'efficacité du pembrolizumab se distingue favorablement de celle des chimiothérapies pour les 3 paramètres évalués (SG, SSP, RTO) avec des rapports de risque instantané (RRI) de 0,24 et 0,31 respectivement pour la SG et SSP et un rapport de cotes de 4,50 pour la RTO. Bien qu'il s'agisse d'une comparaison non ancrée et que la réduction importante de la taille d'échantillon du groupe pembrolizumab ajoute de l'imprécision et de l'incertitude aux résultats, considérant l'ampleur du bénéfice et la convergence de tous les paramètres en faveur du pembrolizumab ainsi que l'homogénéité des résultats pour les différentes analyses effectuées, il semble raisonnable de reconnaître que le pembrolizumab est plus efficace que les chimiothérapies, notamment pour prolonger la vie de femmes atteintes d'un CE associé à une IMS-E ou à une dSRM.

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).

Perspective du patient
Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu une communication du regroupement The Colorectal Cancer Resource & Action Network (CCRAN) en collaboration avec les regroupements Canadian Cancer Society (CCS) et Canadian Cancer Survivor Network (CCSN). Les éléments principaux sont les suivants.

Cette communication fait état des résultats d'entrevue avec 1 patiente et d'un sondage sur la perspective des patientes au sujet de leur cancer et de leur expérience de traitement par le pembrolizumab. Au total, 20 femmes atteintes d'un CE et 2 proches aidants ont répondu au sondage, ainsi qu'une femme aux entrevues téléphoniques.

Les répondants du sondage ont témoigné que le cancer et les traitements ont un impact négatif sur la capacité à effectuer les activités quotidiennes et, ultimement, sur la qualité de vie des femmes atteintes d'un CE. Par exemple, certains répondants rapportent un impact modéré à important sur leur capacité à travailler, à voyager, à faire de l'exercice et à effectuer les tâches ménagères. Les symptômes modérés à sévères les plus fréquemment rapportés concernant les chimiothérapies sont la fatigue, la douleur, la perte de cheveux, la constipation, les changements d'appétit et de poids ainsi que les changements de la libido.

La répondante à l'entrevue téléphonique a témoigné que les chimiothérapies reçues en 1re intention n'ont pas été efficaces. La maladie n'a pas répondu au traitement. La patiente rapporte que sa qualité de vie a été affectée sévèrement par les chimiothérapies. En effet, elle se sentait « inutile » et souffrait de fatigue et de nausée. La répondante juge que le pembrolizumab a été plus facile à tolérer que les chimiothérapies reçues à l'intention précédente. Elle était toujours traitée par pembrolizumab au moment de l'entrevue, la taille de ses tumeurs régressait et elle ne rapportait aucun effet indésirable significatif. Elle dit pouvoir continuer indéfiniment ce traitement sans problème. La patiente souhaite que le pembrolizumab soit accessible. En effet, elle rapporte que ce traitement lui a offert du temps avec une bonne qualité de vie, ce qui est inestimable. Elle a même pu voyager pour voir ses petits-enfants. Elle dit que ce traitement lui a permis de reprendre le contrôle de sa vie.

Perspective du clinicien
Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu une communication du regroupement The Society of Gynecologic Oncology of Canada (GOC). Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent aussi de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Les éléments principaux de cette communication sont les suivants :

- Selon les représentants du GOC, les traitements actuellement disponibles, les chimiothérapies, ne comblent que partiellement le grand besoin de santé des patientes atteintes d'un CE. Il y a un grand besoin de nouveaux traitements.
- Un traitement idéal :
  - retarderait la progression de la maladie, contrôlerait de façon durable la maladie et prolongerait la vie des patientes;
  - diminuerait les symptômes de la maladie et améliorerait la qualité de vie des patientes;
  - aurait un profil de toxicité favorable comparativement aux traitements standards et permettrait de minimiser les effets indésirables.

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 principaux éléments mentionnés par les cliniciens consultés par l'Institut concernant le traitement des femmes atteintes d'un CE avancé sont les suivants :

- Dans les 2 dernières décennies, l'évolution de l'arsenal thérapeutique pour le traitement d'un CE avancé est presque inexistante.
- Les femmes atteintes d'un CE avancé (stade III/IV) associé à une IMS-E ou à une dSRM sont généralement traitées initialement par une chimiothérapie à base d'un sel de platine et d'une taxane. Lorsque confrontés à une progression de la maladie pendant ou après le traitement, les cliniciens se retrouvent devant une maladie qui diminue grandement la qualité de vie des patientes et est responsable d'un taux de mortalité élevé.
- La visée thérapeutique de la chimiothérapie ou de l'hormonothérapie pour le traitement de 2e intention, historiquement administrée, est palliative. Ces thérapies sont assez toxiques et procurent des taux de réponse faibles, réponses qui sont généralement partielles et de courte durée. De plus, des visites fréquentes au centre hospitalier sont parfois nécessaires à leur administration, notamment dans le cas du paclitaxel, qui s'administre toutes les semaines.
- Depuis la publication des résultats de l'étude KEYNOTE-158, un traitement de 2e intention à base de pembrolizumab seul est largement prescrit, tant dans les centres hospitaliers universitaires que dans les centres régionaux, aux patientes québécoises atteintes d'un CE associé à un IMS-E ou à une dSRM. Les cliniciens témoignent de l'efficacité de ce médicament pour le traitement de ce cancer.
- L'immunothérapie constitue un changement majeur de la prise en charge de la maladie, notamment parce qu'elle procure des réponses complètes dans certains cas et que son innocuité est plus favorable que celle de la chimiothérapie.
- Les cliniciens consultés sont en accord avec l'indication octroyée par Santé Canada qui n'élargit pas l'accès au pembrolizumab en association avec le lenvatinib au CE associé à une IMS-E ou à une dSRM malgré les résultats de l'étude KEYNOTE-775 (NCT03517449), dans la mesure où la monothérapie de pembrolizumab est accessible. En effet, le bénéfice de l'ajout du lenvatinib au pembrolizumab n'est pas établi et le profil de toxicité semble nettement favorable à la monothérapie.
- Le pembrolizumab est un traitement bien connu des cliniciens puisqu'il est utilisé pour plusieurs indications, notamment pour le traitement du CE, bien qu'il ne soit pas inscrit sur la Liste des médicaments – Établissements pour cette indication. Ainsi, le profil d'innocuité est bien connu des cliniciens et le risque de perte de produit est potentiellement réduit.
- Bien que la posologie du pembrolizumab soit restreinte à 200 mg 1 fois tous les 21 jours durant l'étude, les résultats sont extrapolables à la posologie de 400 mg 1 fois tous les 42 jours, selon les cliniciens consultés. Notons que cette posologie toutes les 6 semaines figure dans la monographie de produit pour le traitement du CE IMS-E/dSMR. Par ailleurs, il est possible d'ajuster la dose de pembrolizumab en fonction du poids.
- Certains cliniciens ont mentionné que le pembrolizumab en monothérapie est recommandé par plusieurs sociétés savantes, dont le NCCN (preferred regimens, NCCN 2022) et le PGTM (PGTM 2021), pour le traitement des femmes atteintes d'un CE avancé associé à une IMS-E ou à une dSRM.
- Le test d'immunohistochimie pour déceler une dSRM/IMS-E est peu coûteux et largement disponible.

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).

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique
Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, ainsi que des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

Besoin de santé

- Le cancer du corps utérin constitue le type de cancer gynécologique le plus répandu. Le CE représente plus de 95 % des tumeurs utérines malignes.
- Toutes histologies confondues, 16 à 39 % des cas de CE présentent un statut IMS-E ou dSRM.
- Les traitements en 2e intention ou plus du CE sont à visée palliative et il n'y a pas d'option standard après l'échec d'une 1re exposition à la chimiothérapie. Selon les cliniciens consultés, les options thérapeutiques qui figurent sur les listes des médicaments procurent des taux de réponse faibles, celles-ci sont de courte durée et leur profil d'innocuité est généralement défavorable.
- Un traitement de 2e intention par le pembrolizumab en monothérapie est offert aux patientes québécoises qui ne présentent pas de contre-indications à ces médicaments, tant dans les centres hospitaliers universitaires que dans les centres régionaux. L'accessibilité à ce traitement par le biais de la nécessité médicale particulière dépend des comités de convenance dans chaque établissement.
- Il existe un besoin important d'accès à des traitements efficaces pouvant prolonger la vie ou, du moins, exerçant un meilleur contrôle de la maladie, et présentant un profil d'innocuité acceptable. Ce besoin de santé semble en partie comblé par le pembrolizumab pour la population IMS-E/dSRM. Il demeure que ce médicament n'est pas inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour cette indication.

Bénéfices cliniques

- Les résultats d'efficacité du pembrolizumab en monothérapie reposent sur l'étude KEYNOTE-158, dont le devis est de faible qualité méthodologique.
- Les résultats d'efficacité de la mise à jour la plus récente de l'étude KEYNOTE-158 révèlent une RTO de 50 % et une SSP médiane de 13,1 mois. Les estimations les plus récentes suggèrent une SG médiane de 65,4 mois, une SSP à 4 ans de 37 % et une SG à 4 ans de 59 %. Les résultats sont incertains.
- Le profil de toxicité du pembrolizumab pour le traitement du CE est comparable à celui observé pour les autres indications. Après un suivi médian de 16,5 mois, des effets indésirables de grade 3 ou plus liés au traitement sont observés chez 12 % des patientes de l'étude KEYNOTE-158, alors que les abandons de traitement en raison d'une toxicité liée au pembrolizumab sont de 7 %. Le profil de toxicité du pembrolizumab est acceptable en 2e intention de traitement ou plus d'un CE, selon les cliniciens consultés.
- Les données de qualité de vie présentées dans l'étude sont incomplètes et ne peuvent être appréciées avec justesse.
- Aucune comparaison directe ou indirecte ancrée entre le pembrolizumab et les chimiothérapies pour le traitement de 2e intention ou plus du CE n'est disponible. Les résultats d'une MAIC non ancrée suggèrent que, par rapport aux chimiothérapies doxorubicine et paclitaxel, le pembrolizumab améliore la RTO, la SSP et la SG des femmes atteintes d'un CE en 2e intention de traitement ou plus. Ces analyses présentent toutefois de nombreuses limites méthodologiques.

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).

- La place de l'immunothérapie comme nouvelle option de traitement fait l'unanimité parmi les cliniciens consultés, en dépit des limites des données évaluées. Le pembrolizumab constitue le standard de soins pour les femmes atteintes d'un CE dSRM/IMS-E.
- Selon les communications reçues de la part de patientes, celles-ci et leurs proches aidants témoignent d'une expérience positive du pembrolizumab.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du pembrolizumab est reconnue pour le traitement du cancer de l'endomètre (CE) avancé associé à une forte instabilité microsatellitaire (IMS-E) ou à une déficience du système de réparation des mésappariements (dSRM).

Motifs de la position unanime

- Bien que l'étude KEYNOTE-158 soit de faible qualité méthodologique et que les membres soient d'avis que les résultats sont empreints d'une grande incertitude, ils considèrent que le pembrolizumab entraîne une réponse tumorale chez un nombre important de patientes et que des bénéfices cliniques significatifs sur la survie sans progression, la durée de la réponse et la survie globale sont présents. De plus, les données estimées à 4 ans les rassurent sur l'effet à long terme du pembrolizumab.
- Malgré les limites méthodologiques, les membres considèrent que les résultats de la comparaison indirecte sont plausibles et adhèrent à la conclusion que le pembrolizumab entraîne des bénéfices cliniques comparativement aux chimiothérapies, notamment sur la survie sans progression et la survie globale.
- Bien que le pembrolizumab ne soit pas inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le CE, il est offert d'emblée aux patientes québécoises atteintes d'un CE IMS-E/dSMR et représente un standard de soin depuis quelques années. Ces éléments sont jugés importants par les membres pour compléter la preuve soumise par le fabricant et rassurer sur l'effet attendu dans la population à traiter.
- Le profil d'innocuité du pembrolizumab est jugé acceptable. En effet, même si l'étude KEYNOTE-158 n'est pas comparative, plusieurs études ont évalué le profil d'innocuité du pembrolizumab. Par ailleurs, l'expérience clinique de ce traitement acquise depuis quelques années, particulièrement en ce qui concerne la prise en charge des effets indésirables, rassure également les membres quant au profil d'innocuité.
- Les membres sont sensibles au fait que le refus de reconnaître la valeur thérapeutique du pembrolizumab générerait un grand besoin en provoquant une rupture d'accès au standard de soin actuel, puisque celui-ci ne serait plus accessible par le biais des demandes de nécessité médicale particulière. Par ailleurs, l'indication octroyée par Santé Canada, qui n'élargit pas l'accès au pembrolizumab en association avec le lenvatinib pour le traitement des femmes atteintes d'un CE associé à une IMS-E ou à une dSRM malgré les résultats de l'étude de phase III comparative KEYNOTE-775, appuie également l'accès au pembrolizumab en monothérapie.
- Les membres considèrent que le pembrolizumab répond aux principaux besoins de santé des patientes atteintes d'un CE avancé associé à une IMS-E ou à une dSRM, considérant ses bénéfices cliniques et sa bonne tolérabilité.

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).

JUSTESSE DU PRIX

Le prix soumis de Keytruda[MC] et celui de ses comparateurs, ainsi que leur coût d'acquisition pour le traitement des patients atteints d'un CE avancé associé à une IMS-E ou à une dSRM et ayant progressé malgré l'administration d'une chimiothérapie à base d'un sel de platine, se trouvent dans le tableau suivant.

Coût d'acquisition du pembrolizumab et de ses principaux comparateurs

Médicament	Posologie considérée[a]	Prix unitaire[b]	Coût d'acquisition du traitement par cycle standardisé de 21 jours[c]
Pembrolizumab Sol. Perf. I.V. Keytruda[MC]	2 mg/kg ou 200 mg I.V. toutes les 3 semaines jusqu'à un maximum de 35 cycles (24 mois)	4 400 $/fiole de 25 mg/mL (4 mL)	6 072 ou 8 800 $
COMPARATEURS			
Chimiothérapies[d]			15 à 61 $

I.V. : Intraveineuse; Perf : Perfusion; Sol : Solution.

a Selon la posologie recommandée dans les monographies de produit ou selon l'usage clinique courant.

b Ces prix proviennent des prix de vente soumis par le fabricant ou de ceux des contrats du Centre d'acquisitions gouvernementales (CAG) pour les établissements de santé de la région de Montréal (août 2022).

c Ce calcul présume une utilisation parfaite des médicaments. Ce coût est calculé pour une femme de 69 kg de poids ou 1,72 m^2 de surface corporelle. Il exclut toutefois le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

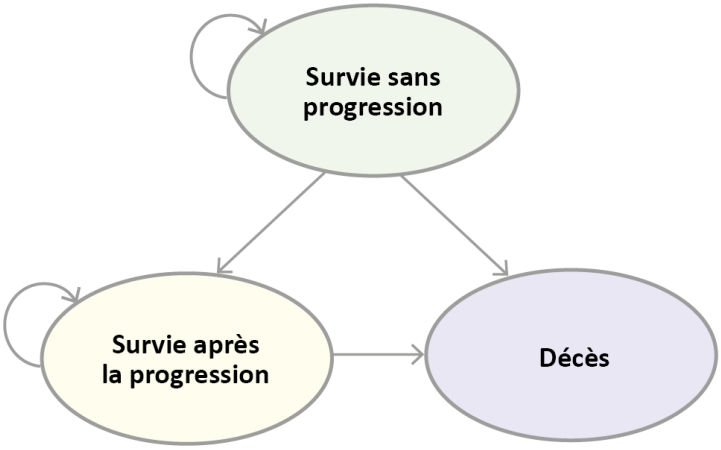
d Ces chimiothérapies sont : doxorubicine, paclitaxel, carboplatine ou une association de carboplatine et de paclitaxel.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

L'analyse soumise par le fabricant a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) du pembrolizumab comparativement à une chimiothérapie, pour le traitement du CE IMS-E/dSRM à un stade avancé, ayant progressé malgré l'administration d'une chimiothérapie à base d'un sel de platine. Cette analyse :

- se base sur le modèle de survie partitionnée à 3 états de santé, représenté par la figure ci-dessous;

Représentation adaptée de la structure du modèle pharmacoéconomique



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).

- porte sur un horizon temporel de 20 ans, représentant un horizon à vie pour la majorité des patientes;
- s'appuie notamment sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude KEYNOTE-158 ainsi que sur celles de la comparaison indirecte précitée. Les résultats cliniques sont extrapolés sur l'ensemble de l'horizon temporel en leur présumant une distribution paramétrique;
- retient des valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie obtenues au questionnaire EQ-5D-5L/3L et tirées de l'étude KEYNOTE-158;
- est réalisée selon la perspective du système public de soins de santé et de services sociaux dans laquelle sont considérés les coûts d'acquisition et d'administration des médicaments, les coûts associés au suivi médical ainsi que ceux associés aux soins de fin de vie. La perspective sociétale est retenue en analyse de scénario, considérant en plus les coûts indirects en perte de productivité.

Selon le fabricant, le RCUI du pembrolizumab, selon une approche déterministe, est estimé à [redacted] $ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné) comparativement à une chimiothérapie. Selon les analyses de sensibilité effectuées, celui-ci pourrait varier de [redacted] à [redacted] $/QALY gagné. En retenant une approche probabiliste, son RCUI est estimé en moyenne à [redacted] $/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 ou 100 000 $/QALY gagné est de [redacted] ou [redacted] %, respectivement.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. La structure et les hypothèses retenues dans le modèle sont, pour la plupart, acceptables. Toutefois, une grande incertitude demeure quant à l'ampleur de l'effet et son maintien sur l'horizon temporel, notamment en raison de la qualité méthodologique de l'étude pivot ainsi qu'aux limites inhérentes à la comparaison indirecte précitée. Suivant ces constats, l'INESSS ne peut évaluer justement l'efficience du pembrolizumab. Cependant, il juge plausible qu'un gain de SG et de SSP se dégage en faveur du pembrolizumab. Puisque l'ampleur exacte de ce gain ne peut être quantifiée avec justesse, l'INESSS s'est servi du modèle pharmacoéconomique afin de générer des scénarios exploratoires qui traduisent l'incertitude entourant ces paramètres. Parmi les modifications effectuées qui ont le plus d'influence sur les RCUI, on compte les suivantes :

- Survie sans progression : Dans son analyse, le fabricant utilise le RRI de la MAIC précitée afin d'extrapoler la SSP du pembrolizumab. Selon son rapport, il souligne toutefois que l'hypothèse de proportionnalité des risques du modèle de régression de Cox ne serait pas respectée et que les résultats générés par cette approche pourraient ne pas être plausibles à long terme. Selon l'INESSS, cette méthode semble sous-estimer les résultats de SSP en comparaison de ce qui est observé dans l'étude KEYNOTE-158. De fait, il adopte plutôt une projection des données reposant sur des distributions paramétriques indépendantes permettant une meilleure correspondance avec les observations de KEYNOTE-158, et ce, tout en demeurant cliniquement plausible sur l'ensemble de l'horizon temporel.
- Survie globale : Pour ce paramètre, selon l'INESSS, l'approche par RRI retenue par le fabricant permet une bonne correspondance avec les résultats de KEYNOTE-158. Toutefois, les résultats générés à plus long terme semblent très optimistes et hautement incertains considérant le pronostic de la maladie, notamment en ce qui concerne la présence d'un effet plateau (c.-à-d. un risque de décès nul associé à la condition médicale) se traduisant par une proportion de patientes en vie à 20 ans d'environ 20 %. Ce paramètre est modifié dans les 3 scénarios réalisés pour explorer son incidence sur l'efficience du 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).

- Posologie du pembrolizumab : Le fabricant considère l'administration d'une dose fixe de 200 mg toutes les 3 semaines. En accord avec la pratique québécoise, l'INESSS retient quant à lui une posologie selon le poids de 2 mg/kg, jusqu'à un maximum de 200 mg.

Pour traduire l'incertitude entourant les intrants cliniques de l'analyse, l'INESSS a réalisé les 3 scénarios exploratoires suivants, lesquels intègrent notamment les modifications précitées :

- Scénario 1 : L'hypothèse d'un effet soutenu du pembrolizumab à son arrêt (2 ans) est explorée. À partir de l'an 5, une diminution constante de son effet sur la SG est appliquée jusqu'à rejoindre à l'an 10 une diminution du risque de progression ou de décès similaire à celle de la chimiothérapie. Cette modification se traduit par une proportion de patientes en vie à 10 ans de 15 % et d'environ 0 % à 20 ans.
- Scénario 2 : L'hypothèse d'un effet soutenu du pembrolizumab à son arrêt (2 ans) plus long est également explorée. À partir de l'an 5, une diminution constante de son effet sur la SG jusqu'à l'an 20 est plutôt appliquée. Cet ajustement permet d'évaluer l'effet d'un certain plateau plus conservateur que celui modélisé par le fabricant. Selon cette hypothèse, environ 25 % des patientes sont en vie à 10 ans, alors que moins de 5 % le sont toujours au terme de l'horizon temporel.
- Scénario 3 : L'hypothèse d'une diminution constante de l'effet du pembrolizumab dès son arrêt, jusqu'à l'an 10, est explorée. Cette modification se traduit par une proportion de patientes en vie à 10 ans de moins de 10 %, la totalité des patientes étant présumées décédées au terme de l'horizon temporel.

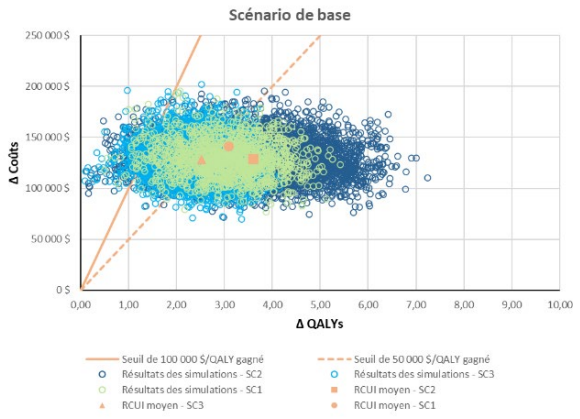
De plus, une limite importante de la modélisation a été relevée :

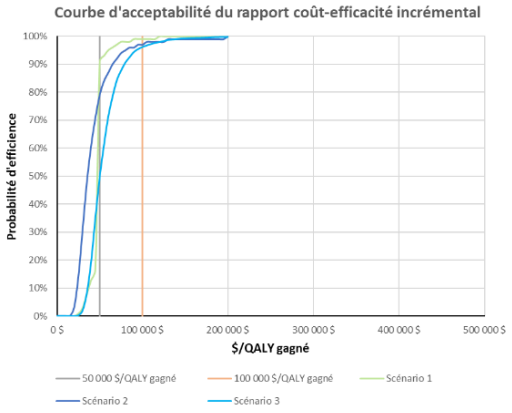
- Retraitement : Selon les données de l'étude KEYNOTE-158, environ [redacted] % des patientes ont eu une réponse au pembrolizumab d'une durée supérieure à 24 mois. Rappelons qu'après cette période, le traitement est cessé. Toutefois, advenant une progression de la maladie, une réexposition au pembrolizumab (retraitement) pourrait être indiquée chez ces patientes (ce qui engendrerait des coûts supplémentaires). Faute de donnée sur la fréquence de ce retraitement et sur sa durée, cet élément n'a pu être intégré dans l'analyse, notamment parce que les bénéfices associés à cette réintroduction, la proportion de patientes concernée ainsi que la durée des retraitements ne peuvent être estimés adéquatement à ce jour.

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).

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant le pembrolizumab à la chimiothérapie pour le traitement du CE avancé associé à une IMS-E ou à une dSRM et ayant progressé malgré l'administration d'une chimiothérapie à base d'un sel de platine

	ΔAVG	ΔQALY	ΔCoût ($)	RCUI ($/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE PROBABILISTE)[a]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE DÉTERMINISTE)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
INESSS				
SCÉNARIO 1 (APPROCHE PROBABILISTE)[a]	4,64	3,09	141 475	45 794[b]
SCÉNARIO 2 (APPROCHE PROBABILISTE)[a]	5,42	3,59	129 097	35 936[b]
SCÉNARIO 3 (APPROCHE PROBABILISTE)[a]	3,65	2,53	128 449	50 838[b]





ΔAVG : Différence d'années de vie gagnées; ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; CE : Cancer de l'endomètre; IMS-E : Instabilité microsatellitaire élevée; dSRM : Associé à une déficience du système de réparation des mésappariements; MSSS : Ministère de la Santé et des Services sociaux; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental; SC : Scénario.

a Elle repose sur 5000 tirages aléatoires de valeurs à partir de lois de probabilité spécifique pour chacun des paramètres de l'analyse.

b L'utilisation de la perspective du MSSS a un impact marginal sur les résultats. Par ailleurs, selon une approche déterministe, le scénario 1 est de 45 703 $/QALY gagné, le scénario 2 est de 39 041 $/QALY gagné et le scénario 3 est de 55 311 $ $/QALY gagné.

Au regard de ces analyses, il semble que le niveau d'incertitude entourant le maintien de l'effet du traitement à long terme soit atténué par l'ampleur du gain suggéré par la comparaison indirecte précitée. En effet, le RCUI le plus vraisemblable, à partir des données cliniques disponibles, se situerait aux alentours de 35 936, 45 794 ou 50 838 $/QALY gagné. Il ressort globalement de ces scénarios exploratoires que le pembrolizumab serait une option efficiente comparativement à la chimiothérapie.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

Il y a actuellement un risque d'inégalité d'accès au pembrolizumab pour le traitement du CE avancé associé à une IMS-E ou à une dSRM, risque qui pourrait varier selon les régions du Québec en fonction des

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).

décisions locales. Le mécanisme de remboursement sur des budgets spéciaux des établissements de santé ne permet pas d'assurer la continuité ni l'universalité des soins.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse est soumise par le fabricant visant à évaluer l'incidence budgétaire de l'ajout d'une indication reconnue au pembrolizumab sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du CE avancé associé à une IMS-E ou à une dSRM et ayant progressé malgré l'administration d'une chimiothérapie à base d'un sel de platine. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	**Valeurs** (valeurs alternatives)	
	Fabricant	**INESSS**
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre annuel de personnes nouvellement admissibles au traitement (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	48, 50 et 52
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du pembrolizumab (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted] %	90, 90 et 90 % (85 %)
Principale provenance de ces parts de marché	Chimiothérapies[a]	Chimiothérapies[a]
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Coût moyen par patiente traitée sur 3 ans Pembrolizumab Chimiothérapies[a]	 [redacted] $ [redacted] à [redacted] $	 103 215 $ 78 à 141 $

a Pour le fabricant, ces chimiothérapies sont la doxorubicine, le paclitaxel, la gemcitabine et le docetaxel. Pour l'INESSS, il s'agit de la doxorubicine et du paclitaxel.

Selon le fabricant, le traitement de [redacted] patientes aurait une incidence budgétaire sur 3 ans d'environ [redacted] $ pour les établissements de santé après l'ajout d'une indication reconnue au pembrolizumab.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la structure du modèle du fabricant permet d'estimer adéquatement l'impact budgétaire attendu pour la population ciblée par l'indication. Néanmoins, il ne peut adhérer à l'ensemble des hypothèses formulées et a apporté un ensemble de modifications. Celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Proportion de patientes issues d'une récidive d'un stade précoce de la maladie : D'après les données de l'étude KN 775, [redacted] % des patientes avaient eu une maladie localisée au diagnostic, qui a récidivé par la suite aux stades avancés. Ainsi, le fabricant estime leur nombre par déduction en appliquant ce pourcentage au nombre de patientes diagnostiquées aux stades avancés ou métastatiques admissibles aux traitements de 2e intention. Selon les experts consultés, peu de CE (5 %) diagnostiqués aux stades précoces évolueraient vers un stade avancé ou métastatique compte tenu de l'efficacité des traitements antérieurs. Dans la documentation scientifique, cette valeur est d'environ 15 % (Evrard) et a été retenue et appliquée au nombre de CE diagnostiqués aux stades précoces de la maladie. Cette modification d'approche a pour effet d'augmenter le nombre de patientes admissibles au traitement, mais en raison de l'incertitude entourant cette donnée, elle a été testée en analyse de sensibilité.

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).

- Proportion de patientes orientées vers un oncologue/gynéco-oncologue : Le fabricant estime cette proportion à [redacted] %, sur la base de l'avis des experts qu'il a consultés. Cependant, l'INESSS considère que la proportion de patientes admissibles au traitement inclut déjà cette population et exclut celle non orientée. Ce paramètre n'a donc pas été retenu.
- Parts de marché du pembrolizumab : Celles du fabricant sont jugées sous-estimées pour la 1re année. En effet, selon les experts consultés, plusieurs établissements de santé autorisent déjà le remboursement de ce traitement pour des motifs de nécessité médicale particulière. L'INESSS juge donc adéquat de rehausser ces parts à 90 % dès la 1re année, puisque ce traitement constituerait le standard de soins. Cette modification a pour effet d'augmenter l'impact budgétaire.
- Coût moyen par personne traitée sur 3 ans : Pour le pembrolizumab, des ajustements ont été faits en considérant une dose en fonction du poids corporel (2 mg/kg) plutôt qu'une dose fixe de 200 mg. Les calculs considèrent une femme de 69 kg et de 1,72 m^2 de surface corporelle. Le calcul du coût des chimiothérapies tient également compte des prix tirés des contrats du Centre d'acquisitions gouvernementales (CAG) pour les établissements de santé de la région de Montréal.

De plus, une limite à l'analyse a été relevée. Elle concerne la réexposition au pembrolizumab advenant une progression de la maladie, comme présenté dans la section pharmacoéconomique. Toutefois, il n'est pas attendu que cette limite ait une incidence importante sur les résultats compte tenu de l'horizon temporel de 3 ans de l'analyse.

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue au pembrolizumab sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du CE avancé associé à une IMS-E ou à une dSRM et ayant progressé malgré l'administration d'une chimiothérapie à base d'un sel de platine (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	714 840 $	3 196 828 $	4 654 784 $	8 566 452 $
Nombre de personnes	44	68	92	136[a]
IMPACT NET				
Établissements	712 080 $	3 187 409 $	4 643 995 $	8 543 484 $
Analyses de sensibilité déterministes		Scénario inférieur[b]		3 899 276 $
		Scénario supérieur[c]		16 671 735 $

CE : Cancer de l'endomètre; dSRM : Associé à une déficience du système de réparation des mésappariements; IMS-E : Instabilité microsatellitaire élevée.

a Nombre total de patientes distinctes amorçant le traitement sur 3 ans.

b Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une proportion plus faible (5 % au lieu de15 %) de cas de récidives aux stades avancés/métastatiques en provenance de ceux diagnostiqués aux stades précoces, ainsi qu'une réduction des parts de marché sur 3 ans (85, 85 et 85 % au lieu de 90, 90 et 90 %). Il est présumé que 20, 21 et 22 patientes distinctes seraient traitées sur 3 ans.

c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une proportion de 15 % (au lieu de 8 %) de patientes diagnostiquées aux stades avancés/métastatiques de la maladie ainsi qu'une proportion de 26 % (au lieu de 15,7 %) de patientes avec un CE associé à une IMS-E ou à une dSRM. Il est présumé que 85, 88 et 92 patientes distinctes seraient traitées sur 3 ans.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts d'environ 8,5 M$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé au cours des 3 premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue au pembrolizumab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 136 patientes seraient traitées. Il demeure toutefois une incertitude quant à la proportion des cas de récidives du 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).

d'un stade précoce à un stade avancé/métastatique. Si celle-ci devait être revue à la baisse, les coûts additionnels pourraient être plutôt d'environ 4 M$.

Comme mentionné, le remboursement du pembrolizumab semble déjà autorisé dans bien des établissements de santé. Toutefois, il est difficile d'estimer avec précision l'ampleur de son utilisation. Suivant ce constat, l'impact budgétaire net réel serait vraisemblablement inférieur à ces estimations.

Il est à noter que le pembrolizumab a aussi fait l'objet d'une entente d'inscription confidentielle pour d'autres indications reconnues. Tout rabais ou ristourne qui pourrait s'appliquer à la présente indication diminuerait son impact budgétaire.

Enfin, les potentiels coûts additionnels attendus, relatifs aux analyses biomédicales de détection de l'instabilité microsatellitaire sur le budget des établissements de santé, sont négligeables puisque ces tests s'effectuent déjà chez la plupart des patientes aux prises avec le CE.

À titre informatif, l'impact budgétaire estimé dans la présente évaluation s'ajouterait à celui estimé lors de l'évaluation de l'association du pembrolizumab avec le lenvatinib pour le traitement du CE avancé non associé à une IMS-E ou à une dSRM, advenant l'ajout d'une indication reconnue à ces 2 traitements.

PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES – ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques ainsi que des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi :

Valeur thérapeutique

- Il existe un besoin de santé non comblé pour les patientes atteintes d'un CE à un stade avancé associé à une IMS-E ou à une dSRM, qui a évolué pendant ou après une chimiothérapie à base d'un sel de platine, car les options thérapeutiques qui figurent sur les listes des médicaments sont peu efficaces et leur profil d'innocuité est généralement défavorable. Un traitement de 2e intention par le pembrolizumab en monothérapie est offert aux patientes québécoises. L'accessibilité à ce traitement dépend des comités de convenance dans chaque établissement.
- Les résultats d'efficacité du pembrolizumab reposent sur une étude dont le devis est de faible qualité méthodologique. Les résultats d'efficacité de cette étude montrent une RTO de 50 % et une SSP médiane de 13,1 mois. Les estimations les plus récentes suggèrent une SG médiane de 65,4 mois, une SSP à 4 ans de 37 % et une SG à 4 ans de 59 %.
- Le profil de toxicité du pembrolizumab observé pour le traitement du CE est comparable à ceux observés pour les autres indications. Celui-ci est acceptable en 2e intention de traitement ou plus pour le traitement d'un CE, selon les cliniciens.
- Les résultats d'une MAIC suggèrent que, par rapport aux chimiothérapies doxorubicine et paclitaxel, le pembrolizumab améliore la RTO, la SSP et la SG des femmes atteintes d'un CE en 2e intention de traitement ou plus. Le niveau d'incertitude et d'imprécision des données comparatives est élevé considérant le devis indirect non ancré.
- La place du pembrolizumab comme nouvelle option traitement de 2e intention ou plus d'un CE associé à une IMS-E ou à une dSRM fait l'unanimité parmi les cliniciens consultés, car il présente un ratio entre les risques et les bénéfices beaucoup plus favorables que les monochimiothérapies.

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).

Justesse du prix et rapport entre le coût et l'efficacité

- Le coût d'acquisition du pembrolizumab est de 6 072 $ ou d'au plus 8 800 $, selon le poids des patientes. Il est supérieur à celui des régimes de chimiothérapie (16 à 61 $).
- En raison notamment de la qualité méthodologique de l'étude pivot et des limites inhérentes à la comparaison indirecte précitée, l'INESSS a exploré l'efficience du pembrolizumab à l'aide d'une approche par scénarios. Au sein de ceux-ci, le ratio coût-utilité incrémental est de 35 936, 45 794 ou 50 838 $/QALY gagné.
  - Au regard de ces analyses, il semble que le niveau d'incertitude entourant le maintien de l'effet du traitement à long terme soit atténué par l'ampleur du gain suggéré par la comparaison indirecte précitée.
- Il convient toutefois de noter que la réexposition au pembrolizumab à la suite d'une progression de la maladie au-delà de 2 ans n'a pu être modélisée, ce qui constitue une limite importante. À ce jour, aucune donnée n'est disponible quant à la proportion de patientes nécessitant un tel retraitement, à la durée du traitement et à son effet sur les paramètres d'efficacité clinique.

Conséquences de l'inscription sur la santé de la population et sur le système de santé et des services sociaux

- Il y a un risque d'inégalité d'accès au pembrolizumab, qui pourrait varier selon les régions du Québec en fonction des décisions locales. Le mécanisme de remboursement sur des budgets spéciaux des établissements ne permet pas d'assurer la continuité ni l'universalité des soins.
- Des coûts additionnels d'environ 8,5 M$ pourraient s'ajouter au budget des établissements dans les 3 premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue au pembrolizumab. Ces estimations reposent sur l'hypothèse selon laquelle 136 patientes seraient traitées au cours de cette période. En tenant compte de l'incertitude entourant la proportion des cas de récidives du CE d'un stade précoce à un stade avancé/métastatique, les coûts additionnels pourraient être plutôt d'environ 4 M$.

  Il est à noter que l'impact net réel serait vraisemblablement inférieur en raison du remboursement actuel de ce traitement dans plusieurs établissements de santé.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'ajouter une indication reconnue au pembrolizumab sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du cancer de l'endomètre (CE) avancé associé à une forte instabilité microsatellitaire (IMS-E) ou à une déficience du système de réparation des mésappariements (dSRM), si une condition est respectée.

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

Motifs de la position unanime

- Selon les membres, les résultats de l'étude KEYNOTE-158 et ceux d'une comparaison indirecte montrent que le pembrolizumab entraîne des bénéfices cliniques significatifs, notamment sur la survie sans progression et la survie globale.

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'expérience des cliniciens au Québec concernant ce traitement, particulièrement chez les femmes atteintes d'un CE, est jugée rassurante et réduit l'incertitude.
- Le profil d'innocuité du pembrolizumab est jugé acceptable.
- Les membres sont sensibles au fait que l'inscription du pembrolizumab pourrait contribuer à réduire les risques d'inégalité d'accès au traitement.
- Les membres sont d'avis que le pembrolizumab répond aux principaux besoins de santé des patientes atteintes d'un CE avancé associé à une IMS-E ou à une dSRM, considérant ses bénéfices cliniques et sa bonne tolérabilité.
- Bien que le coût du pembrolizumab soit beaucoup plus élevé que celui des chimiothérapies et que l'ampleur de son effet soit à ce jour incertaine, aux yeux des membres, les résultats obtenus suggèrent que le rapport entre son coût et son efficacité pourrait être acceptable.
- Son usage engendrerait des coûts additionnels de l'ordre de 8,5 M$ sur le budget des établissements, au cours des 3 premières années, et ce, pour le traitement de 136 patientes. Toutefois, cet impact serait vraisemblablement moindre, puisque ce traitement est déjà remboursé par plusieurs établissements de santé.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du pembrolizumab pour le CE avancé associé à une IMS-E ou à une dSRM constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication reconnue.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer (CCSCC),** en collaboration avec la Société canadienne du cancer, Statistique Canada et l'Agence de la santé publique du Canada. Statistiques canadiennes sur le cancer 2021. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer 2021. Disponible : cancer.ca/Canadian-Cancer-Statistics-2021-FR**.**
- **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;45(2):228-47.
- **Evrard C, Alexandre J.** Predictive and prognostic value of microsatellite instability in gynecologic cancer (Endometrial and Ovarian). Cancers 2021;13(10):2434.
- **Homesley HD, Meltzer NP, Nieves L, et coll.** A phase II trial of weekly 1-hour paclitaxel as second-line therapy for endometrial and cervical cancer. Int J Clin Oncol, 2008;13(1):62-5.
- **Jumaah AS, Al-Haddad HS, Salem MM, et coll.** Mismatch repair deficiency and clinicopathological characteristics in endometrial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. J Pathol Transl Med 2021;55(3):202-11.
- **Koskas M, Amant F, Mirza M. R, et coll.** Cancer of the corpus uteri: 2021 update. International Journal of Gynecology & Obstetrics 2021;155(S1):45-60.
- **Li K, Luo H, Huang L, et coll.** Microsatellite instability: a review of what the oncologist should know. Cancer cell international 2020;20:16.
- **Lincoln S, Blessing JA, Lee RB, et coll.** Activity of paclitaxel as second-line chemotherapy in endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 2003;88(3):277-81.
- **Lorenzi M, Amonkar M, Zhang J, et coll.** Epidemiology of Microsatellite Instability High (MSI-H) and Deficient Mismatch Repair (dMMR) in Solid Tumors: A Structured Literature Review. Journal of Oncology 2020:1807929.
- **Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, et coll.** Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. N. Engl. J. Med. 2022;386(5):437-48.
- **Mazgani M, Le N, Hoskins PJ.** Reuse of carboplatin and paclitaxel in patients with relapsed endometrial cancer--the British Columbia Cancer Agency experience. Gynecol Oncol 2008;111(3):474-7.

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).

- **McMeekin S, Dizon D, Barter J, et coll,** Phase III randomized trial of second-line ixabepilone versus paclitaxel or doxorubicin in women with advanced endometrial cancer. Gynecol Oncol, 2015;138(1):18-23.
- **Miller DS, Scambia G, Bondarenko I et coll,** ZoptEC: Phase III randomized controlled study comparing zoptarelin with doxorubicin as second line therapy for locally advanced, recurrent, or metastatic endometrial cancer (NCT01767155). J Clin Oncol 2018;36(15_suppl):5503.
- **Muggia FM, Blessing JA, Sorosky J, et coll.** Phase II trial of the pegylated liposomal doxorubicin in previously treated metastatic endometrial cancer : a gynecologic oncology groupe study. J Clin Oncol 2002;20(9):2360-4.
- **National Cancer Institute (NCI)**. Surveillance, epidemiology, and end results program: uterine cancer 2022 [En ligne. Page consulté le 4 mai 2022]. Disponible à : https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html et https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=58&data_type=4&graph_type=6&compareBy=stage&chk_stage_104=104&chk_stage_105=105&chk_stage_106=106&chk_stage_107=107&hdn_sex=3&race=1&age_range=1&advopt_precision=1&advopt_show_ci=on&advopt_display=2#fnote_site.
- **National Comprehensive Cancer Network (NCCN)**, Uterine Neoplasms, 2022. Disponible à : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf.
- **O'Malley DM, Bariani GM, Cassier PA, et coll**. Health-related quality of life with pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced microsatellite instability high/mismatch repair deficient endometrial cancer in the KEYNOTE-158 study. Gynecol Oncol 2022a;166(2):245-53.
- **O'Malley DM, Bariani GM, Cassier PA et coll.** Pembrolizumab for microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) advanced endometrial cancer: long-term follow-up results from KEYNOTE-158. Présentée au congrès annuel de l'European Society for Medical Oncology (ESMO), 9 au 13 septembre 2022b, disponible à : Pembrolizumab for microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) advanced endometrial cancer: Long-term follow-up resu... | OncologyPRO (esmo.org).
- **O'Malley DM, Bariani GM, Cassier PA, et coll**. Pembrolizumab in Patients With Microsatellite Instability-High Advanced Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-158 Study. J Clin Oncol 2022c;40(7):752-61
- **Pećina-Šlaus, N, Kafka A, Salamon I, et coll.** Mismatch repair pathway, genome stability and cancer. frontiers in molecular biosciences 2020;7:122-2.
- **Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM)**. 26 mars 2021. Inhibiteurs du point de contrôle immunitaire (IPCI) pour le traitement des tumeurs avec instabilité microsatellitaire élevée / déficience du système de réparation des erreurs d'appariements (MSI-H/DMMR). Disponible à : http://pgtm.org/documentation/FSW/RE_antiPD1%20et%20MSI-H%20dMMR_20210629_final.pdf
- **Santoro A, Angelico G, Travaglino A, et coll.** New pathological and clinical insights in endometrial cancer in view of the updated ESGO/ESTRO/ESP guidelines. Cancers 2021;13(11):2623.
- **Tung J, Huang HJ, Lai CH.** Adjuvant and post-surgical treatment in endometrial cancer. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2022;78:52-63.
- **Zhao P, Li L, Jiang X, et coll.** Mismatch repair deficiency/microsatellite instability-high as a predictor for anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy efficacy. Journal of hematology & oncology 2019;12(1):54.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

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).

LIBTAYO[MC]

Cancer du poumon non à petites cellules

Avis transmis au ministre en octobre 2022

Marque de commerce : Libtayo
Dénomination commune : Cémiplimab
Fabricant : SanofiAven
Forme : Solution pour perfusion intraveineuse
Teneur : 50 mg/ml (7 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 au ministre d'ajouter une indication reconnue à Libtayo[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de 1re intention du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC), si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique.

Indication reconnue

- en monothérapie, pour le traitement de 1re intention du cancer du poumon non à petites cellules au stade localement avancé ou métastatique, chez les personnes :

  - dont la tumeur ne présente pas de mutation activatrice de la tyrosine kinase de l'EGFR ou un réarrangement du gène ALK ou ROS1;
    et
  - dont le pourcentage de cellules tumorales exprimant PD-L1 est d'au moins 50 %;
    et
  - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1;
    et
  - dont les métastases au système nerveux central, si présentes, sont traitées et stables.

  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 est de 24 mois.

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).

Il est à noter que le cémiplimab 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 du cancer du poumon.

Évaluation

L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens, d'experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'un gestionnaire du réseau, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les 5 aspects prévus par la Loi sur l'INESSS. Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences, sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé, de l'inscription du médicament sur la liste. Si la valeur thérapeutique n'est pas reconnue, l'INESSS n'évalue pas les autres aspects. Pour les médicaments oncologiques, le Comité de l'évolution de la pratique en oncologie (CEPO) participe à l'évaluation et à la délibération concernant la valeur thérapeutique. Ce comité est composé d'hématologues et d'oncologues médicaux, de chirurgiens, de radio-oncologues et de pharmaciens spécialisés en oncologie. L'appréciation de la valeur globale tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques, telles la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et autres experts, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le cémiplimab est un anticorps monoclonal humanisé, à haute affinité, dirigé contre le récepteur de mort cellulaire programmée 1 (PD-1). Les cellules tumorales peuvent échapper au système immunitaire par l'inhibition de l'activation des lymphocytes T. L'interaction entre le récepteur PD-1, exprimé sur les lymphocytes, et ses ligands (PD-L1 et 2), exprimés par les cellules tumorales, inhibe l'activité et la surveillance immunologique des lymphocytes T dans les tissus périphériques. Ainsi, en se liant au PD-1, le cémiplimab inhibe l'interaction entre PD-1 et PD-L1/2, ce qui permet l'activation des lymphocytes T cytotoxiques et la réactivation de l'immunité antitumorale.

Ce médicament s'administre en perfusion intraveineuse (IV) à la dose de 350 mg toutes les 3 semaines. Il est indiqué notamment pour « le traitement de première intention des adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) exprimant ≥ 50 % de cellules tumorales PD-L1 positives (score de proportion tumorale [TPS ou Tumour Proportion Score] ≥ 50 %), tel que déterminé par un test validé, mais négatif pour les aberrations génomiques EGFR, ALK ou ROS1, qui sont atteints d'un CPNPC localement avancé et qui ne sont pas admissibles à une résection chirurgicale ou à une chimioradiothérapie définitive, ou d'un CPNPC métastatique. »

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1re évaluation de Libtayo^MC par l'INESSS pour cette indication.

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).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer du poumon est le type de cancer le plus fréquemment diagnostiqué et la 1re cause de décès par cancer au Québec (SCC 2021). La Société canadienne du cancer a estimé qu'en 2021, 8 900 nouveaux cas de cancer du poumon ont été diagnostiqués au Québec (29 600 au Canada) et 6 400 décès ont été enregistrés (21 000 au Canada) (SCC 2021). Au Canada, environ la moitié des patients atteints d'un CPNPC sont diagnostiqués au stade métastatique (SCC 2020). Avec l'arrivée de nouvelles stratégies de traitement dans la dernière décennie, notamment l'immunothérapie, le taux de survie à 5 ans peut parfois atteindre plus de 30 % (Brahmer 2020).

Le traitement du CPNPC au stade localement avancé ou métastatique consiste en une thérapie systémique, à visée palliative. Actuellement, en l'absence d'anomalies génétiques, l'expression tumorale du PD-L1 détermine l'orientation thérapeutique. Lorsque l'expression tumorale du PD-L1 est de ≥ 50 %, le pembrolizumab seul représente le traitement standard en 1re intention. À la progression de la maladie et selon le traitement administré en 1re intention, les options de traitements subséquents comprennent une immunothérapie (atézolizumab, nivolumab ou pembrolizumab si PD-L1 ≥ 1 %) ou une chimiothérapie (doublet à base d'un sel de platine, docetaxel, pemetrexed ou vinorelbine) (INESSS 2022).

Besoin de santé

Les patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique qui ne sont pas admissibles à une résection chirurgicale ou à une chimioradiothérapie définitive ont un pronostic sombre. La visée des traitements est palliative et l'objectif principal est une amélioration de leur espérance de vie ou un ralentissement de la progression de la maladie. Le besoin de santé est partiellement comblé par le pembrolizumab seul chez les patients dont le cancer exprime PD-L1 ≥ 50 %. Il existe un besoin de thérapies plus efficaces pour prolonger la survie globale tout en maintenant une bonne qualité de vie, ou du moins, qui procurent de meilleures survies sans progression et de meilleurs taux de réponse. Ces traitements devraient également être bien tolérés et s'administrer de façon potentiellement plus aisée.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude EMPOWER-Lung 1 (Sezer 2021) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a apprécié une méta-analyse en réseau (MAenR) non publiée, soumise par le fabricant.

Étude EMPOWER-Lung 1

Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et sans insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du cémiplimab à celles des chimiothérapies à base d'un sel de platine. Elle a été réalisée sur 563 patients ayant eu un diagnostic d'un CPNPC au stade IIIB, IIIC ou IV épidermoïde ou non épidermoïde; ceux au stade IIIB ou IIIC ne devaient pas être admissibles à une chimioradiothérapie définitive. Pour être admis, les patients devaient n'avoir jamais reçu de traitement à ce stade de la maladie et avoir un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1. De plus, la tumeur devait exprimer PD-L1 ≥ 50 % et être sans aberration génétique *EGFR*, *ALK* ou *ROS1*. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon l'histologie (non épidermoïde ou épidermoïde). Les patients ont été répartis en 2 groupes pour recevoir l'un des traitements suivants :

- Cémiplimab à une dose de 350 mg IV toutes les 3 semaines, jusqu'à un maximum de 108 semaines, soit 36 cycles de traitement);

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).

- Chimiothérapie à base d'un sel de platine, choisie par les investigateurs, administrée selon la posologie usuelle jusqu'à un maximum de 4 à 6 cycles.

Les traitements étaient poursuivis jusqu'à la durée préspécifiée ou jusqu'à la progression définie selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST). En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, leur administration pouvait être interrompue ou, dans le cas des chimiothérapies, la dose pouvait être modifiée. À la progression de la maladie, les sujets recevant une chimiothérapie pouvaient recevoir le pembrolizumab (*crossover*). De plus, les patients assignés au cémiplimab qui avaient eu une progression confirmée par un comité indépendant pouvaient le poursuivre en ajout à 4 cycles de chimiothérapie.

Les co-paramètres d'évaluation principaux sont la survie sans progression et la survie globale selon un comité indépendant. Afin de contrôler pour la multiplicité des analyses, ces paramètres ont été testés selon l'approche Lan-DeMets O'Brien. Le taux de réponse objective, paramètre secondaire, a été testé selon une approche hiérarchisée, soit dans le cas où le cémiplimab s'avérait supérieur à la chimiothérapie pour les 2 co-paramètres principaux. Les principaux résultats, obtenus sur la population avec PD-L1 ≥ 50 %, après un suivi médian d'environ 11 mois, sont présentés dans le tableau suivant. Il est à noter que cette population représente les patients dont les échantillons de tissus ont été retestés ou testés après le mois d'août 2018, à la demande de la *Food and Drug Administration* (FDA), en raison de problèmes liés au test d'immunohistochimie. La population en intention de traiter est constituée des patients ayant été testés avant et après le mois d'août 2018.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude EMPOWER-Lung 1 (Sezer 2021)

Paramètre d'évaluation	Cémiplimab (n = 283)	Chimiothérapie (n = 280)	RRI, RC, différence (IC95 %); valeur p
Survie médiane globale	Non atteinte	14,2 mois	0,57[a] (0,42 à 0,77); p = 0,0002
Survie médiane sans progression	8,2 mois	5,7 mois	0,54 (0,43 à 0,68)[a]; p < 0,0001
Taux de réponse objective[b]	39 %	20 %	2,53 (1,74 à 3,69)[c]; p < 0,0001
Délai médian avant une réponse	2,1 mois	2,1 mois	s. o.
Durée médiane estimée de la réponse	16,7 mois	6 mois	s. o.

IC95% : Intervalle de confiance à 95 %; RC : Rapport de cotes; RRI : Rapport des risques instantanés; s. o. : Sans objet.

a Rapport des risques instantanés.

b Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) (Eisenhauer 2009).

c Rapport de cotes.

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique.
- La répartition aléatoire a été stratifiée selon un élément cliniquement pertinent.
- L'étude comporte un nombre suffisant de patients et leurs caractéristiques initiales sont généralement bien équilibrées entre les groupes.
- L'essai n'a pas été réalisé à l'insu des sujets ni des investigateurs, mais la réponse au traitement a été évaluée par un comité indépendant selon des critères reconnus.
- Les risques de biais de sélection, de détection et d'attrition sont considérés comme faibles.

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 paramètres d'évaluation principaux sont jugés adéquats dans le contexte du CPNPC localement avancé ou métastatique. Selon les experts consultés, dans les études concernant l'immunothérapie, surtout au stade métastatique, la survie sans progression n'est pas toujours un bon indicateur. La survie globale est préférée habituellement à la survie sans progression.
- Le plan statistique est jugé adéquat, avec un ajustement de la multiplicité des analyses pour les coparamètres primaires (survie globale et survie sans progression) et une analyse hiérarchisée pour l'objectif secondaire principal (taux de réponse objective).

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- Les caractéristiques de base de la population avec un statut PD-L1 ≥ 50 % sont suffisamment détaillées. Les patients étaient d'un âge médian de 63,5 ans et 46,5 % d'entre eux étaient âgés de plus de 65 ans. La plupart des sujets étaient des hommes (85,5 %) et présentaient un indice fonctionnel selon l'ECOG de 1 (73 %). Le cancer était majoritairement métastatique (84,5 %) et d'histologie non épidermoïde (57 %). Il est à noter que 65 % des patients étaient d'anciens fumeurs et que 12 % de la population avaient des métastases cérébrales.
- La population étudiée est somme toute représentative de celle traitée au Québec à ce stade de la maladie, selon les experts consultés.
- Dans le contexte québécois actuel, le doublet de chimiothérapie est rarement utilisé chez les sujets avec un statut PD-L1 ≥ 50 %. En effet, c'est plutôt le pembrolizumab seul qui est administré chez cette population. Il aurait donc été intéressant que cette immunothérapie ait été le comparateur dans cette étude, d'autant plus que les résultats de l'étude KEYNOTE-024, essai évaluant le pembrolizumab comparativement aux chimiothérapies dans cette population, étaient connus.

Après un suivi médian de près de 11 mois, les résultats obtenus démontrent que comparativement à la chimiothérapie, le cémiplimab prolonge de façon statistiquement et cliniquement significative la survie globale et la survie sans progression des patients exprimant PD-L1 ≥ 50 %. Des résultats semblables ont été obtenus chez la population en intention de traiter. Puisque 74 % des 203 patients dont la maladie a progressé sur la chimiothérapie ont reçu du cémiplimab, des analyses de sensibilité ont été faites afin de tenir compte du *crossover*. Les résultats de celles-ci se sont révélés similaires à ceux de l'analyse initiale des données. Il est à noter qu'un total de 32 % des 158 patients dont la maladie a progressé pendant leur traitement au cémiplimab ont poursuivi l'immunothérapie en association avec de la chimiothérapie, ce qui n'est pas une pratique recommandée, reconnue ou effectuée au Québec. Les résultats spécifiques pour cette population sur les paramètres principaux ne sont pas disponibles. Les résultats des analyses de sous-groupes prédéfinis suggèrent que les bénéfices sur la survie sans progression et la survie globale en faveur du cémiplimab sont observés dans tous les sous-groupes évalués. Il est à noter que le test d'interaction révèle que les résultats semblent hétérogènes selon le sexe des patients. Ceux-ci doivent être interprétés avec prudence, notamment en raison du faible nombre de sujets dans le sous-groupe des femmes. Enfin, les résultats de la réponse tumorale objective montrent que la différence de 19 % entre le cémiplimab et la chimiothérapie est statistiquement significative. La durée de la réponse semble plus longue avec le cémiplimab par rapport à la chimiothérapie, ce qui est attendu avec une immunothérapie. Toutefois, cette analyse est exploratoire, en l'absence d'ajustement pour la multiplicité des analyses.

En ce qui a trait à l'innocuité, les effets indésirables de tous grades liés au traitement sont survenus chez 57 % des patients ayant reçu le cémiplimab et chez 89 % des sujets sous chimiothérapie. Les plus fréquemment rapportés avec le cémiplimab ont été l'augmentation des enzymes hépatiques, une

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).

diminution de l'appétit et l'anémie (5 %, respectivement). L'anémie (30 %), les nausées (25 %) et l'alopécie (23 %) ont été les effets les plus communs avec le comparateur. L'incidence d'effets indésirables de grade 3 ou 4 liés au traitement était plus importante avec la chimiothérapie (37 %) qu'avec le cémiplimab (12 %). L'augmentation de l'*aspartate aminotransférase (AST)* et la pneumonie (1 %, respectivement) sont les plus communs avec le cémiplimab, tandis que l'anémie (15 %) et la neutropénie (10 %) sont les plus rapportés avec la chimiothérapie. Les effets indésirables liés à l'immunité (effet d'intérêt pour une immunothérapie) sont survenus chez 17 % des sujets du groupe cémiplimab et 2 % des patients recevant la chimiothérapie. La proportion de patients avec au moins un délai dans l'administration d'une dose ou plus est de 25 % avec le cémiplimab et de 32 % avec la chimiothérapie. Au moins une interruption a été rapportée chez 4 % des sujets recevant cémiplimab et 2 % des patients traités par la chimiothérapie. Somme toute, la toxicité du cémiplimab semble acceptable et être celle attendue d'une immunothérapie en monothérapie. Son profil d'innocuité paraît nettement favorable comparativement à celui de la chimiothérapie.

Une analyse de la qualité de vie non publiée a été effectuée dans le cadre de l'étude EMPOWER-Lung 1 (Gümüs 2021). Les questionnaires *Quality-of-life Questionnaire-Core 30* (QLQ-C30) et *le Quality-of-life-Lung Cancer module 13* (QLQ-LC13) de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (OERTC) utilisés sont reconnus et validés. Ils ont été administrés au début de l'étude, puis au jour 1 de chaque cycle pour les 6 premiers cycles et enfin au jour 1 de chaque 3 cycles. Les questionnaires ont été remplis par plus de 90 % des patients toujours en traitement, et ce, jusqu'au cycle 27. L'analyse a été tronquée au cycle 15 en raison du faible nombre de patients dans les 2 groupes. Il est à noter que cette analyse a été faite sur la population en intention de traiter. Il en ressort notamment, par rapport aux valeurs initiales, que le cémiplimab améliore le score de santé globale au questionnaire QLQ-C30 durant la 1re année, tandis qu'une détérioration est perceptible avec la chimiothérapie. Ces résultats ne sont pas cliniquement significatifs. Une différence sur le score de santé globale semble être observée au moins à partir du cycle 2, en faveur du cémiplimab. Les résultats sont statistiquement significatifs, mais cela semble non cliniquement significatif selon la définition prédéterminée d'au moins 10 points de différence par rapport aux valeurs de base. La durée avant la détérioration des symptômes associés à la maladie semble prolongée avec le cémiplimab. L'INESSS est d'avis que les données disponibles laissent présager que le cémiplimab pourrait améliorer la qualité de vie et atténuer chez les patients les symptômes associés au CPNPC, comparativement à une chimiothérapie. Ces résultats sont toutefois à interpréter avec prudence, en raison notamment du devis ouvert de l'essai qui peut favoriser le médicament à l'étude, ainsi que du caractère exploratoire de cette analyse faute d'ajustement de la multiplicité des analyses. L'INESSS souligne que le cémiplimab ne semble pas avoir d'effet préjudiciable sur la qualité de vie.

<u>Comparaison indirecte</u>

Le comparateur jugé le plus approprié pour évaluer l'efficacité et l'innocuité du cémiplimab est le pembrolizumab, qui est maintenant le traitement standard au Québec. En l'absence de données les comparant directement, le fabricant a soumis une MAenR non publiée. L'objectif de cette MAenR est de comparer le cémiplimab aux autres thérapies disponibles, dont le pembrolizumab, pour l'indication demandée. Les comparateurs retenus par le fabricant sont le pembrolizumab, l'atézolizumab, la chimiothérapie, l'avélumab, le durvalumab et le durvalumab/trémélimumab. Toutefois, il a été jugé que seul le pembrolizumab était pertinent dans le contexte québécois, puisque les autres ne sont peu ou pas utilisés ou ne sont pas inscrits sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du CPNPC chez

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).

cette population précise. Les données cliniques sont tirées des études KEYNOTE-024 (Reck 2016) et KEYNOTE-042 (Mok 2019), soit des essais de phase III à répartition aléatoire, de bonne qualité méthodologique. Toutes ces études comparent le pembrolizumab à la chimiothérapie, ce qui permet d'ancrer la comparaison par l'intermédiaire de cette dernière. L'étude KEYNOTE-24 est réalisée dans une population constituée en totalité de patients présentant un CPNPC métastatique avec un PD-L1≥ 50 %, alors que la population de KEYNOTE-42 est composée en totalité de patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique avec PD-L1≥ 1 %. Toutefois, pour cette dernière, seule la sous-analyse pour le statut PD-L1≥ 50 % a été retenue. Cela a été jugé adéquat, puisque le statut PD-L1 était un facteur de stratification dans cette étude et que les caractéristiques des patients ainsi que les résultats étaient disponibles pour cette population précise. Il a été noté que dans l'étude KEYNOTE-042, la survie sans progression n'est pas statistiquement significative. Les cliniciens consultés soulignent qu'il est difficile d'expliquer le résultat de survie sans progression dans l'essai KEYNOTE-042, mais qu'il est plus probable que les résultats de l'étude KEYNOTE-024 se rapprochent de l'effet réel du pembrolizumab. Rappelons aussi que la survie sans progression n'est pas le meilleur indicateur et que la survie globale lui est préférée. Ainsi, l'analyse retirant l'essai KEYNOTE-042 est plutôt retenue.

L'appréciation par l'INESSS de cette comparaison indirecte est la suivante :

- La méthodologie est jugée globalement adéquate. Toutefois, le réseau est ouvert, ce qui rend impossible la vérification de la cohérence (*consistency*) des résultats des comparaisons directes et indirectes. De plus, puisqu'il y a peu d'études incluses dans le réseau, une méta-régression n'est pas possible afin d'ajuster l'effet de certaines variables qui diffèrent entre les études.
- La stratégie de recherche est bien détaillée et a permis de répertorier les études pertinentes et jugées d'intérêt.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont bien énoncés et ont été établis en fonction des critères PICOS, soit la population, l'intervention, le comparateur, les résultats et le devis, ce qui est adéquat.
- Le risque de biais a été évalué avec l'outil Cochrane et a été jugé faible pour les 2 études du réseau d'intérêt, sauf le critère relatif à l'insu, en raison du simple insu des études. Ce biais a pu favoriser le pembrolizumab et le cémiplimab. Cela a un faible effet sur les résultats de cette MAenR, puisque les 2 groupes de traitement sont touchés.
- Le comparateur commun, la chimiothérapie, est jugé d'efficacité similaire. D'ailleurs, la survie globale et la survie sans progression médianes obtenues dans chacun des groupes chimiothérapie sont semblables.
- Les durées de suivi sont similaires entre les études pour la survie sans progression, mais celle de la survie globale est plus longue dans l'étude KEYNOTE-024. L'effet de cette différence sur les résultats est difficile à déterminer.
- Les paramètres évalués sont la survie sans progression, la survie globale, le taux de réponse objective et l'innocuité. Ces paramètres ont été évalués de façon similaire dans les 2 études.
- La qualité de vie n'a pas été comparée.
- Quant aux caractéristiques de la population à l'étude, plusieurs semblent diverger. Toutefois, l'INESSS juge qu'il est peu probable que cela influence grandement les résultats de la MAenR.

Les résultats ont été présentés selon plusieurs scénarios. Puisque l'hypothèse de proportionnalité des risques n'est pas respectée et qu'il y a peu d'études constituant le réseau, l'analyse *fixed effect/time-varying hazard ratio* semble la plus appropriée. Selon cette analyse, le cémiplimab ne se distingue pas du pembrolizumab en ce qui concerne la survie sans progression, la survie globale, le taux de réponse et

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'innocuité, puisque tous les intervalles de crédibilité des rapports des risques instantanés et des rapports de cotes incluent la valeur 1. Ainsi, en l'absence de comparaison directe et à la lumière des preuves présentées, l'INESSS est en mesure de statuer avec un degré raisonnable de certitude que le cémiplimab ne se différencie pas du pembrolizumab en termes d'efficacité et d'innocuité.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation, l'INESSS a reçu 1 communication d'association de patients, soit celle de l'Association pulmonaire du Québec.

Dans ce sondage, le nombre de personnes qui y ont répondu, le type de cancer du poumon dont ils sont atteints ou encore les traitements qui leur ont été administrés ne sont pas spécifiés. Les patients y témoignent de toutes les difficultés entourant l'annonce du diagnostic de la maladie, ainsi que de l'épuisement moral et physique. Ils rapportent l'impact de la maladie et des traitements sur leur qualité de vie, étant donné les effets indésirables et les émotions qu'eux-mêmes et leur famille ont à traverser. La peur de ne pas survivre est constante. Ce fardeau est encore plus important pour les patients qui demeurent en région éloignée, étant donné l'accès aux traitements plus difficile. Des ressources supplémentaires, notamment financières, sont souvent nécessaires. L'accès à de nouveaux médicaments efficaces, particulièrement quand la maladie a évolué au stade métastatique, est important. Les patients souhaitent des traitements qui soulageraient les symptômes de la maladie, réduiraient les effets indésirables, amélioreraient la qualité de vie et prolongeraient la vie.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune communication de cliniciens. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

L'ensemble des cliniciens consultés estiment que les résultats de l'étude EMPOWER-Lung 1, qui a démontré un bénéfice de survie globale, de survie sans progression et de taux de réponse objective pour le cémiplimab en comparaison de la chimiothérapie, sont cliniquement significatifs. De plus, le profil d'innocuité du cémiplimab est favorable par rapport à la chimiothérapie. Ainsi, d'après ces données, le cémiplimab serait préférable à la chimiothérapie. Ils reconnaissent toutefois que la chimiothérapie n'est plus utilisée et que, bien que positive, cette étude ne permet pas de statuer sur l'efficacité différentielle avec le standard de traitement actuel, soit le pembrolizumab.

En l'absence de comparaison directe et à la lumière des preuves présentées, les cliniciens sont d'avis qu'il y a une plus grande plausibilité que le cémiplimab et le pembrolizumab soient similaires en termes d'efficacité et d'innocuité. Cela est appuyé non seulement par la MAenR, mais aussi par le fait que les 2 molécules ont un mécanisme d'action identique (plausibilité biologique) ainsi que sur l'expérience des cliniciens concernant l'immunothérapie.

Les cliniciens mentionnent qu'en pratique, ils administreraient le cémiplimab jusqu'à un maximum de 24 mois, comme étudié dans l'essai EMPOWER-Lung 1, et ce, même si la monographie du produit n'en fait pas mention. Cela est basé sur leur expérience du pembrolizumab, qui se donne sur 24 mois. De plus, bien qu'il fût permis de le faire dans l'étude EMPOWER-Lung 1, les cliniciens ne seraient pas tentés d'introduire la chimiothérapie chez les patients qui progressent sous cémiplimab, en raison d'un manque de preuves appuyant cette pratique.

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 notent que la fréquence d'administration plus basse du pembrolizumab (toutes les 6 semaines contre toutes les 3 semaines) confère un avantage par rapport au cémiplimab pour les patients, qui ont besoin de se déplacer moins régulièrement à l'hôpital pour l'administration de l'immunothérapie. Un autre avantage du pembrolizumab est son administration en fonction du poids du patient, qui permet notamment à ceux de faible poids de ne pas être exposés inutilement à une dose plus élevée et à des effets indésirables potentiellement plus importants.

Les cliniciens soulignent qu'ils sont déjà habitués à utiliser le pembrolizumab depuis plusieurs années. Dans l'optique que le cémiplimab est similaire au pembrolizumab en termes d'efficacité et d'innocuité, l'expérience des cliniciens concernant le pembrolizumab ainsi que les avantages mentionnés précédemment favoriseraient l'utilisation de cette immunothérapie par rapport au cémiplimab.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, ainsi que des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

- Le CPNPC localement avancé ou métastatique est une maladie grave et fréquente.
- Lorsque le CPNPC est localement avancé ou métastatique non porteur d'aberrations *EGFR*, *ALK* ou *ROS1* et exprime le PD-L1 à ≥ 50 %, le standard de traitement actuel consiste en l'administration du pembrolizumab seul.
- Il existe un besoin de thérapies plus efficaces pour prolonger la survie, retarder la progression de la maladie et procurer des réponses durables, et capables de maintenir ou d'améliorer la qualité de vie. Ces traitements devraient également être bien tolérés. Cela est appuyé par le témoignage de patients vivant avec la maladie.
- Les résultats de l'étude EMPOWER-Lung 1 démontrent que le cémiplimab améliore la survie globale et retarde la progression de la maladie chez les patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique et exprimant PD-L1 ≥ 50 %, comparativement à la chimiothérapie. De plus, le profil d'innocuité du cémiplimab est favorable par rapport à la chimiothérapie.
- Une MAenR soumise par le fabricant a été appréciée; elle compare l'efficacité et l'innocuité du cémiplimab au standard de soins, soit le pembrolizumab seul. Il semble que le cémiplimab ne se distingue pas du pembrolizumab quant à l'efficacité et l'innocuité.
- Selon les cliniciens consultés, l'efficacité et l'innocuité du cémiplimab et du pembrolizumab seraient globalement comparables. Toutefois, ils mentionnent que l'utilisation du pembrolizumab serait préférée en pratique au cémiplimab, notamment en raison de sa posologie plus favorable ainsi que leur expérience importante du pembrolizumab.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO pouvant exercer leur droit de vote sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du cémiplimab est reconnue pour le traitement de 1re intention du cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique exprimant PD-L1 ≥ 50 % et non porteur d'aberrations *EGFR*, *ALK* ou *ROS1*.

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).

Motifs de la position unanime

- Les membres sont d'avis que le gain sur la survie sans progression, la survie globale et le taux de réponse du cémiplimab comparativement à la chimiothérapie est cliniquement significatif. Toutefois, ils estiment que cette comparaison n'est plus d'intérêt, puisque la chimiothérapie n'est plus utilisée au Québec chez la population à l'étude.
- Les membres jugent que l'efficacité et l'innocuité du cémiplimab sont similaires au pembrolizumab, d'après les résultats d'une méta-analyse en réseau, la plausibilité biologique ainsi que l'expérience clinique de l'immunothérapie.
- Selon les membres, le cémiplimab représente tout au plus une option supplémentaire à cette intention de traitement.

JUSTESSE DU PRIX

Le prix soumis de Libtayo[MC] et le prix de son principal comparateur, ainsi que leur coût d'acquisition pour le traitement de 1re intention des adultes atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique exprimant PD-L1 ≥ 50 % et non porteur d'aberrations *EGFR*, *ALK* ou *ROS1,* se trouvent dans le tableau suivant.

Coût d'acquisition de Libtayo[MC] et de son principal comparateur

Médicament	Posologie considérée[a]	Prix unitaire[b]	Coût de traitement par cycle de 21 jours[c]
Cémiplimab Libtayo[MC], Sol. Perf. I.V.	350 mg au jour 1 (cycle de 21 jours) jusqu'à 35 cycles	8 200 $/ fiole de 350 mg/7 ml	8 200 $/cycle 35 cycles : 287 000 $
Pembrolizumab Keytruda[MC], Sol. Perf. I.V.	2 mg/kg au jour 1[d] ou 200 mg au jour 1 (cycle de 21 jours) jusqu'à 35 cycles	4 400 $/ fiole de 100 mg/4 ml	6 688 $/cycle 35 cycles : 234 080 $ ou 8 800 $/cycle 35 cycles : 308 000 $

Sol. Perf. I.V. : Solution pour perfusion intraveineuse.

a Selon la posologie recommandée dans les monographies de produit ou selon l'usage clinique courant.

b Ces prix proviennent du prix soumis par le fabricant et du prix tiré d'anciennes évaluations de l'INESSS (INESSS 2017).

c Le calcul de ce coût tient compte d'une adhésion parfaite aux traitements médicamenteux. Ce coût est calculé pour une personne de 76 kg de poids.

d Il est à noter qu'en pratique clinique, la dose maximale par cycle est de 200 mg. Ainsi, pour un patient dont le poids est supérieur à 100 kg, la dose de 200 mg serait utilisée. De plus, selon la monographie de produit, une administration à la dose de 4 mg/kg toutes les 6 semaines est également possible.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

L'analyse soumise par le fabricant a, entre autres, pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) du cémiplimab comparativement au pembrolizumab ainsi qu'aux chimiothérapies pour le traitement du CPNPC localement avancé ou métastatique, exprimant PD-L1 ≥ 50 % et ne présentant pas d'aberrations des gènes *EGFR*, *ALK* ou *ROS1*. Cette analyse se base sur un modèle de survie cloisonnée et s'appuie sur les données d'efficacité et d'innocuité de la MAenR soumise par le fabricant précité. À partir de ces données, le fabricant suppose notamment un bénéfice de survie globale en faveur du cémiplimab par rapport au 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).

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il n'a pas la même interprétation des résultats de la MAenR; celle-ci soutient plutôt que le cémiplimab ne se distingue pas du pembrolizumab quant à l'efficacité et l'innocuité. De plus, le pembrolizumab en monothérapie, constituant un standard de soin pour la population ciblée par l'indication demandée, est le comparateur le plus pertinent. Dans ces conditions, une analyse de minimisation des coûts est plutôt réalisée par l'INESSS afin de comparer le coût de traitement par le cémiplimab à celui du traitement par le pembrolizumab. Les principaux paramètres de l'analyse sont les suivants :

- Coût d'acquisition du médicament : Pour le calculer, une durée équivalente entre les traitements est retenue, celle-ci étant estimée à l'aide des données extrapolées de la courbe du délai jusqu'à l'abandon du traitement (*time-to-discontinuation*), tirées de l'analyse pharmacoéconomique soumise et dérivées de l'étude EMPOWER-Lung 1. Une durée maximale de 2 ans est aussi retenue, ce qui correspond à l'horizon temporel de l'analyse. Quant à la posologie du pembrolizumab, les cliniciens consultés par l'INESSS mentionnent que la dose la plus fréquemment administrée en pratique serait celle déterminée par le poids du patient. Ainsi, l'INESSS se base sur cette posologie afin de calculer les coûts de traitement par le pembrolizumab, tandis que la dose fixe de 350 mg est retenue pour le cémiplimab.
- Coûts d'administration : Ces coûts ont été estimés selon une administration tous les 21 jours pour le cémiplimab. Toutefois, selon les cliniciens consultés, le pembrolizumab est aujourd'hui principalement administré tous les 42 jours, comme il est mentionné dans sa monographie de produit.
- Coûts indirects : L'analyse a été réalisée selon une perspective sociétale qui inclut également les coûts indirects en pertes de productivité pour les patients ou leur proche aidant. Il est attendu qu'ils consacrent environ une demi-journée à recevoir le traitement.

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant le cémiplimab au pembrolizumab pour le traitement de 1re intention des adultes atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique exprimant PD-L1 ≥ 50 % et non porteur d'aberrations *EGFR*, *ALK* ou *ROS1* (INESSS)

Médicament	Cémiplimab	Pembrolizumab
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE DÉTERMINISTE)		
Coût moyen total	141 011 $	113 736 $
Coûts d'acquisition du médicament	136 976 $	111 719 $
Coûts d'administration	2 351 $	1 175 $
Coûts indirects	1 684 $	842 $

ALK : Kinase des lymphomes anaplasiques; CPNPC : Cancer du poumon non à petites cellules; *EGFR* : Récepteur du facteur de croissance épidermique; PD-L1 : Ligands du récepteur de mort cellulaire programmée 1; *ROS1* : Proto-oncogène 1, récepteur tyrosine kinase.

Il ressort de cette analyse que, pour une durée moyenne de traitement de 16,7 cycles, l'utilisation du cémiplimab comporte un coût plus élevé (+27 275 $) que celui du pembrolizumab. Une réduction du prix d'environ 20 % doit être appliquée au cémiplimab afin qu'il soit équivalent au coût du pembrolizumab. Selon une analyse rétrospective du Programme de gestion thérapeutique (PGTM) portant sur 279 patients présentant un CPNPC exprimant PD-L1 et ayant reçu du pembrolizumab en monothérapie, un poids moyen de 68,3 kg est observé (PGTM 2022). En retenant ce poids, plutôt que celui par convention, des coûts supplémentaires de 38 593 $ seraient plutôt engendrés et une réduction du prix d'environ 28 % devrait être appliquée au cémiplimab afin que son coût soit équivalent au coût du pembrolizumab. À noter

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).

que le pembrolizumab avait été jugé non efficient lors de son évaluation pour cette indication (INESSS 2017) et qu'il a fait l'objet d'une entente d'inscription.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

Le traitement par le cémiplimab pourrait augmenter les déplacements et le temps passé à la clinique d'oncologie comparativement au pembrolizumab, en raison de sa fréquence d'administration. Ces aspects entraînent des conséquences sur la personne atteinte de la maladie, souvent plus âgée, et son entourage. Cela implique, par conséquent, une augmentation de l'utilisation des ressources professionnelles et matérielles des établissements de santé. Ces ressources mobilisées pour l'administration du cémiplimab pourraient être réallouées à d'autres prestations de services.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse est soumise par le fabricant visant à évaluer l'incidence budgétaire de l'inscription du cémiplimab sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de 1re intention des adultes atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique exprimant PD-L1 ≥ 50 % et non porteur d'aberrations *EGFR*, *ALK* ou *ROS1*. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	**Valeurs** (valeurs alternatives)	
	Fabricant	**INESSS**
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de cas admissibles au traitement	687, 683 et 679	600, 604 et 608
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de cémiplimab (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted] %	[redacted], [redacted] et [redacted] % ([redacted], [redacted] et [redacted] %)
Principale provenance de ces parts de marché	Pembrolizumab	Pembrolizumab
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Nombre moyen de cycles de traitement (de 21 jours)		
Cémiplimab	[redacted]	16,7
Pembrolizumab	[redacted]	16,7
Chimiothérapies[a]	[redacted]	s. o.
Coût moyen par patient[b]		
Cémiplimab	[redacted] $	136 976 $
Pembrolizumab	[redacted] $	111 719 $
Chimiothérapies[a]	[redacted] $	s. o.

s. o. : Sans objet.

a Les chimiothérapies comprennent le cisplatine et le pemetrexed, le cisplatine et le paclitaxel ainsi que le cisplatine et la gemcitabine.

b Les calculs de l'INESSS tiennent compte d'un coût moyen pour un patient de 76 kg.

Selon le fabricant, l'ajout d'une indication reconnue au cémiplimab sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du CPNPC localement avancé ou métastatique permettrait des

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).

[redacted] de l'ordre de [redacted] $ sur 3 ans dans l'hypothèse selon laquelle 248 patients distincts seraient traités au cours de cette période.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la structure du modèle du fabricant permet d'estimer adéquatement l'impact budgétaire attendu pour la population ciblée par l'indication. De plus, les hypothèses formulées quant au nombre de patients admissibles au traitement sont bien référencées et les parts de marché attendues du médicament à l'étude sont considérées comme plausibles par les experts consultés par l'INESSS. Néanmoins, il ne peut adhérer à l'ensemble des hypothèses formulées et a apporté un ensemble de modifications. Les différences entre les 2 approches ayant le plus d'effet sur les résultats sont présentées plus bas.

- Taux de traitement des cas incidents : Le fabricant suppose un taux de 90 % dans son scénario de base. En se fondant sur ses précédentes estimations (INESSS 2017; INESSS 2018; INESSS 2019), puisque rien ne porte à croire que ce taux pourrait différer à ce jour, l'INESSS considère plutôt un taux inférieur d'environ 43 %. Il est toujours présumé qu'un bon nombre de patients ne sont pas orientés en oncologie en raison de leur état de santé ou qu'ils ne sont pas admissibles au traitement en raison de comorbidités.
- Durée de traitement : Le fabricant a déterminé cette durée à partir des données de survie sans progression médiane de l'étude EMPOWER-Lung 1. L'INESSS a plutôt estimé ce paramètre à l'aide des courbes du délai moyen d'abandon du traitement, provenant de son analyse pharmacoéconomique. De plus, des modifications ont été apportées de sorte que le pembrolizumab ait la même durée de traitement que celle du cémiplimab. Cette modification a pour effet d'augmenter l'impact budgétaire net.
- Coût moyen par patient : L'analyse du fabricant repose, entre autres, sur une administration des doses fixes du cémiplimab et du pembrolizumab. Cependant, les cliniciens consultés par l'INESSS mentionnent que la dose la plus fréquemment administrée en pratique pour le pembrolizumab est celle ajustée en fonction du poids du patient, et ce, jusqu'à une dose maximale de 200 mg. L'INESSS retient donc cette pratique dans son estimation des coûts. Cette modification a pour effet d'augmenter l'impact budgétaire net.

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).

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue à Libtayo[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de 1re intention des adultes atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique exprimant PD-L1 ≥ 50 % et non porteur d'aberrations *EGFR*, *ALK* ou *ROS1* (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	2 296 154 $	8 585 912 $	13 477 642 $	24 503 708 $
Nombre de personnes	[redacted]	[redacted]	[redacted]	220[a]
IMPACT NET				
Établissements	397 006 $	1 369 584 $	2 156 833 $	3 923 423 $
Analyses de sensibilité	Scénario inférieur[b]			1 958 524 $
	Scénario supérieur[c]			5 482 498 $

ALK : Kinase des lymphomes anaplasiques; CPNPC : Cancer du poumon non à petites cellules; *EGFR* : Récepteur du facteur de croissance épidermique; PD-L1 : Ligands du récepteur de mort cellulaire programmée 1; *ROS1* : Proto-oncogène 1, récepteur tyrosine kinase.

a Ce nombre indique le nombre total de patients distincts qui auront amorcé le traitement sur 3 ans.

b Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction de [redacted] % des parts de marché du cémiplimab ([redacted], [redacted] et [redacted] %), d'une réduction de 10 points de pourcentage de la proportion des tumeurs sans altération génétique (65 %) et d'une réduction de 10 points de pourcentage du taux de traitement des cas incidents (33 %). Ces modifications se traduisent par un total de 143 patients traités sur 3 ans.

c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation de 10 points de pourcentage de la proportion des tumeurs sans altération génétique (85 %) et d'une augmentation de 10 points de pourcentage du taux de traitement des cas incidents (53 %). Ces modifications se traduisent par un total de 366 patients traités sur 3 ans.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 3 923 424 $ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé au cours des 3 premières années suivant l'ajout d'une indication au cémiplimab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 220 patients seraient traités sur 3 ans.

PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES – ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques ainsi que des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi :

Valeur thérapeutique

- Il existe un besoin de thérapies plus efficaces pour prolonger la survie, retarder la progression de la maladie, procurer des réponses durables et maintenir ou améliorer la qualité de vie. Ces traitements devraient également être bien tolérés.
- Une MAenR soumise par le fabricant a été appréciée; elle compare l'efficacité et l'innocuité du cémiplimab avec le standard de soins, soit le pembrolizumab seul. Il semble que l'efficacité et l'innocuité du cémiplimab soient similaires à celles du pembrolizumab.
- Selon les cliniciens consultés, l'efficacité et l'innocuité du cémiplimab et du pembrolizumab seraient globalement comparables. Toutefois, ils mentionnent que le pembrolizumab serait en pratique préféré au cémiplimab, notamment en raison de sa posologie plus favorable ainsi que de l'expérience importante des cliniciens concernant 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).

Justesse du prix et rapport entre le coût et l'efficacité

- Le coût d'acquisition du cémiplimab par cycle de 21 jours est de 8 200 $. Il est supérieur à celui du pembrolizumab (6 688 $).
- Sur la base des données de la MAenR soumise, l'INESSS retient un devis de minimisation des coûts pour évaluer l'efficience du cémiplimab. Il ressort de cette analyse que pour une durée moyenne de traitement de 16,7 cycles, présumée comparable entre les traitements, l'utilisation du cémiplimab est d'un coût plus élevé (+27 275 $) que celui du pembrolizumab. Un prix inférieur de 20 % doit être appliqué au cémiplimab afin qu'il soit équivalent au coût du pembrolizumab.

Conséquences de l'inscription sur la santé de la population et sur le système de santé et des services sociaux

- En raison de sa fréquence d'administration, il est attendu que le cémiplimab augmente la fréquence des déplacements des patients et de leur proche aidant ainsi que l'utilisation des ressources professionnelles et matérielles des établissements de santé.
- Des coûts d'environ 3,9 M$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé au cours des 3 premières années suivant l'ajout d'une indication au cémiplimab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 220 patients seraient traités sur 3 ans.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis d'ajouter une indication au Libtayo[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de 1re intention du cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique exprimant PD-L1 ≥ 50 % et non porteur d'aberrations *EGFR*, *ALK* ou *ROS1*.

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

Motifs de la position unanime

- Les membres jugent plausible que l'efficacité et l'innocuité du cémiplimab soient similaires au pembrolizumab, d'après une méta-analyse en réseau, une plausibilité biologique ainsi que l'expérience clinique de l'immunothérapie.
- Selon les membres, le cémiplimab est considéré comme une option supplémentaire à cette intention de traitement.
- Les coûts additionnels du cémiplimab par patient ne peuvent être justifiés par les bienfaits cliniques jugés similaires au pembrolizumab, ce qui en fait une stratégie de traitement non efficiente. Les membres notent également que le pembrolizumab n'avait pas été jugé efficient lors de son évaluation.
- Les membres sont d'avis que le remboursement du cémiplimab ne devrait pas avoir d'incidence additionnelle sur le budget des établissements de santé, mais devrait plutôt se faire à coût nul.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du cémiplimab constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication de paiement et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

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).

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Keytruda[MC] (pembrolizumab)

- Dans un souci de concordance, si une indication est ajoutée à Libtayo[MC] (cémiplimab) et qu'il est inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements*, il est recommandé d'également modifier l'indication reconnue pour le paiement de Keytruda[MC] (pembrolizumab). L'indication proposée est la suivante :
  - en monothérapie, pour le traitement de première intention du cancer du poumon non à petites cellules au stade **localement avancé** ou métastatique, chez les personnes :
    - dont la tumeur ne présente pas de mutation activatrice de la tyrosine kinase de l'EGFR ou un réarrangement du gène ALK ou **ROS1**;
      et
    - dont le pourcentage de cellules tumorales exprimant PD-L1 est d'au moins 50 %;
      et
    - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1;
      et
    - dont les métastases au système nerveux central, si présentes, sont traitées et stables.

    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 est de 24 mois.

    Un retraitement avec le pembrolizumab est autorisé chez les personnes :
    - ayant présenté une réponse complète ou partielle, ou une stabilisation de la maladie, selon les critères iRECIST, au moment de l'arrêt du traitement à 24 mois; et
    - dont le cancer a progressé après l'arrêt de ce traitement.

    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 pembrolizumab 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 du cancer du poumon.

- D'un point de vue économique, il n'est pas attendu que les modifications proposées à l'indication reconnue du pembrolizumab modifient de façon marquée les précédents constats concernant son efficience et son incidence 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).

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Brahmer J, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et coll.** KEYNOTE-024 5-year OS update: First-line pembrolizumab vs platinum-based chemotherapy in patients with metastatic NSCLC and PD-L1 tumour proportion score ≥50%. ESMO Virtual Congress 2020. Poster LBA51. [En ligne. Page consultée le 24 novembre 2020]: https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-virtual-congress-2020/keynote-024
- **Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer (SCC)**, en collaboration avec la Société canadienne du cancer, Statistique Canada et l'Agence de la santé publique du Canada. Statistiques canadiennes sur le cancer 2021. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer 2021. Disponible : http://cancer.ca/Canadian-Cancer-Statistics-2021-FR
- **Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer (SCC).** Statistiques canadiennes sur le cancer : Rapport spécial de 2020 sur le cancer du poumon de la Société canadienne du cancer. Toronto, ON: Société canadienne du cancer, 2020. Disponible : cancer.ca/Statistiques-cancer-Canada-2020-FR
- **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;45:228-47.
- **Gümüs M., Chen CI, Cristina Ivanescu, et coll.** Patient-reported symptomes, functioning and quality of life (QoL) in patients treated with cemiplimab monotherapy for first-line treatment od advanced NSCLC with PD-L1 ≥ 50%; Results from EMPOWER-Lung 1. Affiche présentée à l'American Society of Clinical oncology (ASCO), 4 au 8 juin 2021.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Keytruda[MC] – Cancer du poumon non à petites cellules. Québec. QC : INESSS; 2017. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Novembre_2017/Keytruda_1re_int_CPNPC_2017_08.pdf.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Keytruda[MC] – Cancer du poumon non à petites cellules épidermoïde. Québec. QC : INESSS; 2019. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Septembre_2019/Keytruda_epidermoide_2019_08.pdf.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Tecentriq[MC] – Cancer du poumon non à petites cellules. Québec. QC : INESSS; 2018. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Aout_2018/Tecentriq_2018_07.pdf.
- **Mok TSK, Wu YL, Kowalski DM, et coll.** Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. The Lancet, 2019;393(10183):1819-30.
- **Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM).** Analyse descriptive de l'utilisation du pembrolizumab dans le traitement de première intention du cancer métastatique du poumon non à petites cellules chez les patients qui présentent un PD-L1 ≥ 50 % dans les CHU du Québec. 25 mars 2022. Disponible à http://pgtm.org/documentation/FSW/AD%20pembro_rapport%20final%281%29.pdf
- **Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et coll.** Pembrolizumab versus chemotherapy for PDL1-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2016; 375(19):1823-33.
- **Sezer A, Kilickap S, Gumus M, et coll.** Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3 randomised, controlled trial. Lancet 2021;397(10274): 592-604.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

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).

NYPOZI[MC]

Neutropénie

Avis transmis au ministre en octobre 2022

Marque de commerce : Nypozi
Dénomination commune : Filgrastim
Fabricant : Tanvex
Forme : Solution injectable (seringue préremplie)
Teneurs : 600 µg/ml (0,5 ml et 0,8 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 au ministre d'inscrire Nypozi[MC] sur les listes des médicaments pour la prévention et le traitement de la neutropénie, si la condition suivante est respectée.

Condition

- Médicament d'exception.

Indication reconnue pour le paiement

- pour le traitement des personnes recevant des cycles de chimiothérapie moyennement ou hautement myélosuppressive (≥ 40 p. cent de risque de neutropénie fébrile).

- pour le traitement des personnes à risque de développer une neutropénie grave lors de chimiothérapie.

- lors des cycles subséquents de chimiothérapie, pour le traitement des personnes ayant souffert d'une neutropénie grave (numération des neutrophiles inférieure à 0,5 X 10^9/L) survenant lors des premiers cycles de chimiothérapie et pour lesquelles une réduction de la dose d'antinéoplasiques n'est pas appropriée.

- lors des cycles subséquents de chimiothérapie à visée curative, pour le traitement des personnes ayant souffert d'une neutropénie (numération de neutrophiles inférieure à 1,5 X 10^9/L) survenant lors des premiers cycles de chimiothérapie et pour lesquelles une réduction de dose ou un retard dans le plan d'administration de la chimiothérapie ne sont pas acceptables.

- lors de chimiothérapie chez les enfants atteints de tumeur solide.

- pour le traitement des personnes souffrant d'une aplasie médullaire grave (numération des neutrophiles inférieure à 0,5 X 10^9/L) en attente d'un traitement curatif par une greffe de moelle osseuse ou par le sérum antithymocytes.

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).

- pour le traitement des personnes souffrant d'une neutropénie chronique congénitale, héréditaire, idiopathique ou cyclique ayant une numération des neutrophiles inférieure à 0,5 X 10^9/L.

- pour le traitement des personnes infectées par le VIH souffrant d'une neutropénie grave (numération des neutrophiles inférieure à 0,5 X 10^9/L).

- pour stimuler la moelle osseuse chez le receveur en vue d'une autogreffe.

- pour le traitement d'appoint lors d'une leucémie myéloïde aiguë.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Nypozi[MC] est un médicament biosimilaire du filgrastim, dont le produit de référence est Neupogen[MC]. Le filgrastim est un facteur de croissance granulocytaire qui agit en régularisant la production des neutrophiles dans la moelle osseuse. Nypozi[MC] est approuvé par Santé Canada pour la prévention et le traitement de la neutropénie; les libellés des indications sont les mêmes que ceux de Neupogen[MC]. Deux autres biosimilaires du filgrastim sont actuellement inscrits à la section des médicaments d'exception des listes : Grastofil[MC] en seringues préremplies et Nivestym[MC] en fioles et en seringues préremplies. Seul Nivestym[MC], en fiole et en seringue préremplie, peut être utilisé chez les personnes qui ont une allergie au latex, en raison de l'absence de latex dans sa formulation. Il s'agit de la 1re évaluation de Nypozi[MC] par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'INESSS a déjà reconnu la valeur thérapeutique du filgrastim à la concentration de 600 µg/ml (0,5 ml et 0,8 ml) (INESSS 2016). Conformément au processus d'évaluation des médicaments biosimilaires mis en place par l'INESSS en avril 2018, l'appréciation de la valeur thérapeutique d'un biosimilaire s'appuie sur l'avis de conformité émis par Santé Canada. Pour le présent dossier, cet avis a été émis le 8 octobre 2021. Il vient confirmer que Nypozi[MC] et Neupogen[MC] sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les 2 produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité. La valeur thérapeutique de Nypozi[MC] est donc reconnue pour la prévention et le traitement de la neutropénie.

Par ailleurs, à l'instar de Nivestym[MC], les composants (capuchon de l'aiguille et l'embout du piston) de la seringue préremplie de Nypozi[MC] ne contiennent pas de latex, ce qui permettrait son utilisation chez des personnes qui y sont allergiques. Mentionnons que la monographie de produit de Nypozi[MC] précise que les ajustements de doses requis, notamment chez les patients de moins de 36 kg, pourraient ne pas être possibles avec la seringue préremplie.

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

Les prix de vente garantis d'une seringue préremplie de Nypozi[MC] et de ceux de ses comparateurs, ainsi que leur coût d'acquisition, sont présentés dans le tableau suivant.

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).

Coût d'acquisition de Nypozi[MC] et de ses principaux comparateurs

Médicament	Prix unitaire[a]
Filgrastim, Sol. Inj. Nypozi[MC]	[redacted] $/seringue de 600 µg/ml (0,5 ml) [redacted] $/seringue de 600 µg/ml (0,8 ml)
Filgrastim, Sol. Inj. Grastofil[MC]	144,31 $/seringue de 600 µg/ml (0,5 ml) 230,90 $/seringue de 600 µg/ml (0,8 ml)
Filgrastim, Sol. Inj. Nivestym[MC]	144,31 $/seringue de 600 µg/ml (0,5 ml) 230,90 $/seringue de 600 µg/ml (0,8 ml) 144,31 $/fiole de 300 µg/ml (1 ml) 230,90 $/fiole de 300 µg/ml (1,6 ml)

Sol. Inj : Solution injectable.

a Prix de vente garanti soumis par le fabricant ou tiré de la *Liste des médicaments* (août 2022).

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Dans l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité similaires, elle compare le coût des seringues préremplies de Nypozi[MC] à celui de Nivestym[MC] et de Grastofil[MC]. Le fabricant estime que le coût de Nypozi[MC] ([redacted] ou [redacted] $) est [redacted] à celui de ses comparateurs. Ces coûts incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien ainsi que le coût de la marge bénéficiaire du grossiste.

L'INESSS juge que l'analyse de minimisation des coûts est justifiée, car rien ne porte à croire que les formulations de filgrastim puissent avoir une efficacité et une innocuité différentielles. Ainsi, pour les indications reconnues faisant l'objet de cet avis, le coût d'un traitement avec une seringue préremplie de Nypozi[MC] est [redacted] à celui de Grastofil[MC] ou de Nivestym[MC].

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)

La mise en application de la mesure de transition aux médicaments biosimilaires pour les patients utilisant des médicaments biologiques de référence et la fin de la couverture des médicaments biologiques de référence (RAMQ 2021, RAMQ 2022) font que les versions novatrices ne sont plus remboursées, sauf exception, depuis le 13 avril 2022. De ce fait, l'INESSS n'effectue plus de recherche documentaire afin de relever des données d'efficacité et d'innocuité chez des patients pour qui le biosimilaire remplace le produit de référence (c.-à-d. données de s*witch*).

Analyse d'impact budgétaire

Le prix de vente garanti des seringues préremplies de filgrastim à la teneur de 600 µg /ml étant [redacted] entre Nypozi[MC], Nivestym[MC] et Grastofil[MC], l'impact budgétaire net résultant de leur inscription devrait être [redacted] pour le budget de la RAMQ et des établissements de santé pour les indications reconnues faisant l'objet de cet avis. À titre informatif, l'INESSS remarque que le marché du filgrastim est présentement majoritairement détenu par Grastofil[MC] et qu'il est décroissant, à la faveur d'un usage plus important du pegfilgrastim, formulation de filgrastim à longue durée d'action.

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).

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

L'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

- L'avis de conformité émis par Santé Canada confirme que Nypozi[MC] et Neupogen[MC] sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les 2 produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité.
- Nypozi[MC] en seringues préremplies sans latex serait une option supplémentaire qui, de surcroit, peut aussi être utilisée chez les personnes allergiques au latex. Toutefois, puisqu'il n'est pas disponible en fioles, l'ajustement de dose de filgrastim lorsque requis n'est pas possible. Nivestym[MC] est offert sous les 2 présentations.
- Compte tenu du fait que les seringues préremplies de Nypozi[MC] à la teneur de 600 µg/ml sont [redacted] que celles de Nivestym[MC] et de Grastofil[MC], 2 autres biosimilaires de filgrastim, Nypozi[MC] est considéré comme étant une option de traitement efficiente. Il [redacted] attendu que son inscription ait une incidence budgétaire sur le budget de la RAMQ ou sur celui des établissements de santé.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Neupogen[MC] – Neutropenie. Québec. Qc :INESSS;2016. Disponible à : https ://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Decembre_2016/Neupogen_600mcg_2016_12.pdf
- **Régie de l'assurance médicaments du Québec**. Infolettre de la RAMQ – Rappel – Fin de la couverture des médicaments biologiques de référence : plus que 25 jours. 18 mars 2022. [En ligne. Page consultée le 1er août 2022]. Disponible à : https://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/infolettres/2022/info302-21.pdf.
- **Régie de l'assurance médicaments du Québec**. Infolettre de la RAMQ – Transition aux médicaments biosimilaires pour les patients utilisant des médicaments biologiques de référence. 06 juillet 2021. [En ligne. Page consultée le 1er août 2022]. Disponible à : https://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/infolettres/2021/info109-21.pdf
- **Tanvex Bioppharma USA,Inc.** Monographie de produit Nypozi[MC]. Irvine; octobre 2020.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

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).

ANNEXE

Tableau récapitulatif des biosimilaires de filgrastim évalués par l'INESSS (septembre 2022)

	Produit de référence	**Médicaments biosimilaires**			
Marque de commerce	**Neupogen[MC]**	**Grastofil[MC]**	**Nivestym[MC]**		**Nypozi[MC]**
Fabricant	Amgen	Apotex	Pfizer		Tanvex
Statut d'inscription sur les listes des médicaments	Désinscrit[a]	Inscrit	Inscrit		En évaluation
Forme	Sol. Inj	Sol. Inj	Sol. Inj	Sol. Inj. (ser)	Sol. Inj. (ser)
Teneur	300 µg/ml	600 µg/ml	300 µg/ml	600 µg/ml	600 µg/ml
Formats disponibles					
Présentation	Fiole	Seringue préremplie	Fiole	Seringue préremplie	Seringue préremplie
300 µg (1 ml)	✓	s. o.	✓	s. o.	s. o.
300 µg (1,6 ml)	✓	s. o.	✓	s. o.	s. o.
600 µg (0,5 ml)	s. o.	✓	s. o.	✓	✓
600 µg (0,8 ml)	s. o.	✓	s. o.	✓	✓
Stabilité[b]					
Fiole ou seringue	Entre 2 °C et 8 °C. Ne pas utiliser après la date de péremption indiquée sur la boîte. 14 jours maximum à température ambiante	Entre 2 °C et 8 °C. Ne pas utiliser après la date de péremption indiquée sur la boîte. 15 jours maximum à température ambiante n'excédant pas 25 °C			
Présence de latex ou d'un dérivé du latex[c]					
	Non	Oui les composantes de la seringue préremplie	Non		Non
Indications de paiement évaluées					
	Neutropénie				
Coût du Format[d]					
600 µg (0,5 ml)	s. o.	144,31 $	144,31 $		[redacted] $
600 µg (0,8 ml)	s. o.	230,90 $	230,90 $		[redacted] $

°C : Degrés Celsius; µg : Microgramme; s. o. : Sans objet; Sol. Inj. : Solution injectable; Sol. Inj. (ser) : Solution injectable en seringue.

a Désinscrit des listes depuis le 30 septembre 2020, seuls les patients qui recevaient le produit avant cette date y ont encore accès.

b Données de stabilité selon les monographies des produits.

c Produits qui n'ont pas de latex dans leur composition. Ils peuvent être utilisés chez les personnes allergiques au latex.

d Le coût du format provient des prix soumis par le fabricant et de la *Liste des médicaments*.

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).

OPDIVO[MC] et YERVOY[MC]

Cancer du poumon non à petites cellules

Avis transmis au ministre en octobre 2022

Marque de commerce : Opdivo
Dénomination commune : Nivolumab
Fabricant : B.M.S
Forme : Solution pour perfusion intraveineuse
Teneurs : 10 mg/ml (4 ml et 10 ml)

Marque de commerce : Yervoy
Dénomination commune : Ipilimumab
Fabricant : B.M.S
Forme : Solution pour perfusion intraveineuse
Teneurs : 5 mg/ml (10 ml et 40 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 au ministre d'ajouter une indication reconnue à Opdivo[MC] et à Yervoy[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements*, pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique.

Opdivo[MC]

- en association avec l'ipilimumab et une chimiothérapie à base d'un sel de platine, pour le traitement de première intention du cancer du poumon non à petites cellules au stade métastatique ne présentant aucune aberration génomique tumorale touchant EGFR ou ALK, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1 et :

  - dont le pourcentage de cellules tumorales exprimant le PD-L1 est inférieur à 1 %;
    ou
  - dont le cancer du poumon non à petites cellules est de type épidermoïde.

  La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

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).

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 du traitement est de 24 mois.

Yervoy[MC]

- en association avec le nivolumab et une chimiothérapie à base d'un sel de platine, pour le traitement de première intention du cancer du poumon non à petites cellules au stade métastatique ne présentant aucune aberration génomique tumorale touchant EGFR ou ALK, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1 et :

  - dont le pourcentage de cellules tumorales exprimant le PD-L1 est inférieur à 1 %;
    ou
  - dont le cancer du poumon non à petites cellules est de type épidermoïde.

  L'autorisation est donnée pour une dose maximale de 1 mg/kg toutes les 6 semaines.

  La durée maximale du traitement est de 24 mois.

  Il est à noter que l'ipilimumab ne peut pas être poursuivi en monothérapie si le nivolumab est cessé.

Évaluation

L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens, d'experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'un gestionnaire du réseau, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les 5 aspects prévus par la Loi sur l'INESSS. Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences, sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé, de l'inscription du médicament sur la liste. Si la valeur thérapeutique n'est pas reconnue, l'INESSS n'évalue pas les autres aspects. Pour les médicaments oncologiques, le Comité de l'évolution de la pratique en oncologie (CEPO) participe à l'évaluation et à la délibération concernant la valeur thérapeutique. Ce comité est composé d'hématologues et d'oncologues médicaux, de chirurgiens, de radio-oncologues et de pharmaciens spécialisés en oncologie. L'appréciation de la valeur globale tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques, telles la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et autres experts, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le nivolumab est un anticorps monoclonal recombinant humain qui s'administre par voie intraveineuse. Il est conçu pour bloquer l'interaction entre le récepteur de mort cellulaire programmé 1 (PD-1) et ses ligands (PD-L1 et 2) produits par les cellules tumorales. La liaison des ligands au récepteur PD-1 situé à la surface des lymphocytes T limite l'activité et la surveillance immunologique de ces derniers dans les tissus

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).

périphériques ainsi que la production de cytokines. En inhibant cette liaison, le nivolumab permet l'activation des lymphocytes T cytotoxiques spécifiques à la tumeur dans le microenvironnement tumoral et réactive la réponse immunitaire antitumorale.

L'ipilimumab est un anticorps monoclonal humain de la sous-classe des IgG1, qui se lie spécifiquement à l'antigène 4 associé aux lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4) et qui s'administre par voie intraveineuse. En bloquant cet antigène, l'ipilimumab réduit le mécanisme naturel d'inhibition du système immunitaire, ce qui permet aux cellules effectrices du système immunitaire de maintenir leur activité contre les cellules tumorales.

Le nivolumab, en association avec l'ipilimumab et 2 cycles de chimiothérapie à base d'un sel de platine, est indiqué « pour le traitement des adultes atteints d'un CPNPC métastatique ne présentant aucune aberration génomique tumorale touchant EGFR ou ALK et n'ayant reçu aucun traitement à action générale antérieur d'un CPNPC métastatique ». L'association nivolumab/ipilimumab est actuellement inscrite sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de 1re intention du mélanome, du mésothéliome pleural malin et de l'adénocarcinome rénal, selon certaines conditions.

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 2e évaluation par l'INESSS d'Opdivo[MC], en association avec Yervoy[MC], pour cette indication. Contrairement à la 1re évaluation, le fabricant demande l'évaluation de l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie chez 2 sous-groupes de personnes seulement, soit celles atteintes d'un CPNPC métastatique dont le pourcentage de cellules tumorales exprimant PD-L1 est inférieur à 1 % ou dont le CPNPC est de type épidermoïde.

Bref historique

Février 2021	Avis de refus d'inscription à la *Liste des médicaments – Établissements* – Valeur thérapeutique

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer du poumon est le type de cancer le plus fréquemment diagnostiqué et la 1re cause de décès par cancer au Québec (SCC 2021). La Société canadienne du cancer a estimé qu'en 2021, 8 900 nouveaux cas de cancer du poumon ont été diagnostiqués au Québec (29 600 au Canada) et 6 400 décès ont été enregistrés (21 000 au Canada) (SCC 2021). Le CPNPC représente environ 85 % des cancers du poumon. Il se subdivise en 3 sous-types histologiques : le carcinome non épidermoïde (40 % de tous les cancers du poumon), le carcinome épidermoïde (25 à 30 %) et le carcinome à grandes cellules (10 à 15 %) (NCCN 2022). Au Canada, environ la moitié des patients atteints d'un CPNPC sont diagnostiqués au stade métastatique (SCC 2020). Avec l'arrivée de nouvelles stratégies de traitement dans la dernière décennie, notamment l'immunothérapie, le taux de survie à 5 ans peut parfois atteindre plus de 30 % (Brahmer 2020).

Le traitement du CPNPC métastatique consiste en une thérapie systémique, à visée palliative. Actuellement, il est personnalisé en fonction de l'analyse histologique de la tumeur et de la présence d'altérations oncogéniques (mutation activatrice de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique [EGFR] ou réarrangement du gène *ALK* [kinase des lymphomes anaplasiques] ou

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).

du proto-oncogène 1 c-ROS [ROS1]). En l'absence de telles altérations, c'est l'expression tumorale du PD-L1 qui détermine l'orientation thérapeutique du CPNPC métastatique (INESSS 2020). Selon la littérature consultée entre près du tiers et de la moitié des patients présentent une faible expression tumorale du PD-L1, soit inférieure à 1 % (< 1 %) (Dietel 2019, Skov 2020).

Le pembrolizumab (Keytruda[MC]), anticorps dirigé contre le récepteur PD-1, représente le traitement standard en 1re intention lorsque la tumeur exprime le PD-L1 dans au moins 50 % des cellules (≥ 50 %). Lorsque l'expression tumorale du PD-L1 est inférieure à 50 % (< 50 %), le pembrolizumab, en association avec une chimiothérapie à base d'un sel de platine et le pemetrexed (histologie non épidermoïde) ou avec le paclitaxel et le carboplatine (histologie épidermoïde) sont les traitements privilégiés au Québec. Si les patients présentent une contre-indication à l'immunothérapie, le traitement consiste en un doublet de chimiothérapies à base d'un sel de platine (cisplatine ou carboplatine) combiné avec le pemetrexed, la gemcitabine, la vinorelbine ou le paclitaxel. À la suite d'un traitement de 1re intention et selon la réponse, un traitement d'entretien par pemetrexed avec pembrolizumab (histologie non épidermoïde) ou par pembrolizumab seul (histologie épidermoïde) peut être administré. À la progression de la maladie et selon le traitement administré en 1re intention, les options de traitements subséquents comprennent une immunothérapie (atézolizumab, nivolumab ou pembrolizumab si PD-L1 ≥ 1 %) ou une chimiothérapie (doublet à base d'un sel de platine, docetaxel, pemetrexed ou vinorelbine) (INESSS).

Besoin de santé

Les patients atteints d'un CPNPC métastatique ne sont pas admissibles à la chirurgie curative et leur pronostic est sombre. Malgré l'arrivée récente de nouveaux traitements à base d'immunothérapie, tel le pembrolizumab en association ou non avec la chimiothérapie, il demeure qu'une majorité de patients ne répondent pas à ces traitements. Par conséquent, le besoin de santé est considéré comme partiellement comblé. Il existe un besoin de thérapies plus efficaces pour prolonger la survie globale, procurer de meilleures survies sans progression et de meilleurs taux de réponse, et maintenir ou améliorer la qualité de vie. Ces traitements devraient également être bien tolérés et s'administrer de façon potentiellement plus aisée.

Analyse des données

Évaluation antérieure

Dans la précédente évaluation, la valeur thérapeutique de l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie n'a pas été reconnue pour le traitement du CPNPC métastatique. Cette recommandation était basée sur l'évaluation de l'étude CheckMate 9LA, essai multicentrique de phase III à répartition aléatoire et sans insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie à celles de la chimiothérapie seule chez des patients présentant un CPNPC de stade IV ou récidivant, sans altération génétique et sans égard au niveau d'expression du PD-L1 (Reck 2020, Paz-Ares 2021). Bien que l'INESSS ait reconnu la supériorité de l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie, par rapport à la chimiothérapie seule, quant à la survie globale, la survie sans progression et la réponse tumorale objective, cette étude n'a pas été jugée pertinente, car la chimiothérapie n'est plus le traitement standard de 1re intention au Québec, qui correspond plutôt à l'association pembrolizumab/chimiothérapie. De plus, l'INESSS considérait que les courtes durées médianes de suivi (9,7 mois et de 13,2 mois) lors de ses analyses ne lui permettaient pas de se prononcer sur l'efficacité à long terme de l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie. Par ailleurs, la méta-analyse en réseau (MAenR) soumise par le fabricant, comparant l'efficacité 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).

l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie à celle de l'association pembrolizumab/chimiothérapie, n'a pas permis à l'INESSS de statuer sur l'efficacité différentielle des traitements évalués, en raison des importantes limites méthodologiques rendant incertains les résultats. Finalement, la toxicité de l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie préoccupait également l'INESSS, par rapport à la chimiothérapie seule, en raison de l'incidence plus élevée d'effets indésirables de grade 3 ou 4.

En somme, tout en reconnaissant qu'un besoin de santé existe pour ces patients, l'INESSS a jugé que les données analysées ne permettaient pas de statuer que l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie répondait à ce besoin de santé non comblé.

Évaluation actuelle

Dans les présents travaux, des mises à jour de l'étude CheckMate 9LA (Reck 2021, Paz Ares 2022) ainsi que 2 MAenR non publiées soumises par le fabricant s'ajoutent à l'évaluation de la valeur thérapeutique. Quatre MAenR publiées (Siciliano 2022, Jiang 2021, Lin 2021, Sheng 2021) ont également été répertoriées par l'INESSS et appréciées.

Étude CheckMate 9LA

Les mises à jour de l'étude CheckMate 9LA rapportent les résultats d'efficacité et d'innocuité de l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie, après un suivi minimal de 24,4 mois (Reck 2021) et de 36,1 mois (Paz Ares 2022). Les principaux résultats obtenus pour ces analyses exploratoires chez la population en intention de traiter, de même que pour les sous-groupes de sujets présentant une histologie épidermoïde ou une expression tumorale du PD-L1 < 1 %, sont présentés dans les tableaux suivants.

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).

Principaux résultats d'efficacité des mises à jour de l'étude CheckMate 9LA (Reck 2021, Paz-Ares 2022)

Paramètre d'évaluation[a,b]	Nivolumab/Ipilimumab/ Chimiothérapie[c]	Chimiothérapie[c]	RRI ou différence (IC95 %)
Population en intention de traiter	**n = 361**	**n = 358**	
Reck 2021[d]			
Survie médiane globale	15,8 mois	11,0 mois	0,72 (0,61 à 0,86)[e]
Survie médiane sans progression	6,7 mois	5,3 mois	0,67 (0,56 à 0,79)[e]
Réponse tumorale objective[f,g]	38,0 %	25,4 %	12,4 % (5,7 à 19,1)[h]
Durée médiane de la réponse	n = 137 13,0 mois	n = 91 5,6 mois	nd
Paz Arez 2022[i]			
Survie médiane globale	15,8 mois	11,0 mois	0,74 (0,62 à 0,87)[e]
Survie médiane sans progression	6,4 mois	5,3 mois	0,70 (0,59 à 0,83)[e]
Sous-groupe dont l'expression tumorale du PD-L1< 1 %	**n = 135**	**n = 129**	
Reck 2021[d]			
Survie médiane globale	17,7 mois	9,8 mois	0,67 (0,51 à 0,88)[e]
Survie médiane sans progression	5,8 mois	4,9 mois	0,68 (0,51 à 0,89)[e]
Réponse tumorale objective[f,g]	31,1 %	20,2 %	[redacted]
Durée médiane de la réponse	n = 42 17,5 mois	n = 26 4,3 mois	nd
Paz Arez 2022[i]			
Survie médiane globale	17,7 mois	9,8 mois	0,67 (0,21 à 0,88)[e]
Survie médiane sans progression	5,8 mois	5,0 mois	0,69 (0,52 à 0,91)[e]
Sous-groupe avec histologie épidermoïde	**n =115**	**n = 112**	
Reck 2021[d]			
Survie médiane globale	14,5 mois	9,1 mois	0,63 (0,47 à 0,85)[e]
Survie médiane sans progression	5,6 mois	4,3 mois	0,60 (0,44 à 0,81)[e]
Réponse tumorale objective[f,g]	48,7 %	31,3 %	[redacted]
Durée médiane de la réponse	n = 56 10,8 mois	n = 35 3,9 mois	nd

IC95% : Intervalle de confiance à 95 %; nd : Non disponible; PD-L1 < 1 % : Expression tumorale du ligand du récepteur de mort cellulaire programmé 1 inférieure à 1 %; RRI : Rapport des risques instantanés.

a Selon le comité indépendant
b L'analyse statistique pour tous les paramètres est exploratoire en l'absence d'ajustement pour la multiplicité des analyses.
c La chimiothérapie consiste en une association à base d'un sel de platine (cisplatine ou carboplatine) et de pemetrexed (histologie non épidermoïde) ou de paclitaxel (histologie épidermoïde). Deux cycles étaient prévus dans le groupe nivolumab/ipilimumab, alors que 4 cycles étaient prévus dans le groupe comparateur.
d Après un suivi minimal de 24,4 mois pour la survie globale et de 23,3 mois pour la survie sans progression.
e Rapport de risque instantané.
f Résultats exprimés en proportion de patient.
g Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) (Eisenhauer 2009).
h Différence.
i Après un suivi minimal de 36,1 mois pour la survie globale et de 35,2 mois pour la survie sans progression.

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).

Pour la population en intention de traiter, les éléments soulevés en regard des validités interne et externe de l'étude CheckMate 9LA lors de l'évaluation précédente demeurent valables. Pour les analyses de sous-groupes, les éléments suivants s'ajoutent :

- Les caractéristiques initiales des patients des 2 sous-groupes sont suffisamment détaillées et généralement bien équilibrées. Pour le sous-groupe avec histologie épidermoïde, de légers débalancements sont observés entre les groupes nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie et chimiothérapie quant à la proportion de personnes présentant des métastases hépatiques ([redacted] % contre [redacted] %) ou dont le statut de performance de l'ECOG est de 1 ([redacted] % contre [redacted] %). Ces déséquilibres sont toutefois peu susceptibles d'affecter les résultats.
- La taille d'échantillon des 2 sous-groupes est jugée suffisante pour apprécier les résultats des paramètres principaux.
- Bien que l'étude soit stratifiée pour l'histologie et le niveau d'expression du PD-L1, le plan statistique était conçu pour comparer le nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie à la chimiothérapie sur la population en intention de traiter. En l'absence d'ajustement pour la multiplicité des analyses, les analyses de sous-groupes et des mises à jour sont de nature exploratoire et aucune conclusion robuste ne peut en être tirée.
- La durée du suivi des mises à jour est adéquate pour évaluer les paramètres pertinents, notamment la survie globale.
- Tout comme l'était la population en intention de traiter lors de la 1re évaluation, la population des sous-groupes d'intérêts est jugée représentative de celle qui serait à traiter au Québec, dont le CPNPC présente également une histologie épidermoïde ou une expression tumorale du PD-L1 < 1 %.

Les résultats obtenus après un suivi minimal de 24,1 mois montrent que l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie prolonge de 4,8 mois la survie globale par rapport à la chimiothérapie seule dans la population en intention de traiter. Dans le sous-groupe présentant un CPNPC de type épidermoïde, ce gain est de 5,4 mois, alors qu'il est de 7,9 mois pour la population dont l'expression tumorale du PD-L1 est < 1 %. Des bénéfices en faveur de l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie sont également observés dans les 2 sous-groupes d'intérêts, pour la SSP et la RTO. La plus récente mise à jour des données (suivi minimal de 36,1 mois) pour le sous-groupe avec une expression tumorale du PD-L1 < 1 %, présentée au congrès de l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) de 2022, confirme que ces bénéfices se maintiennent avec un suivi à plus long terme. Bien que l'ensemble de ces résultats semble d'ampleur cliniquement significative, ils ont été obtenus par rapport à un comparateur non pertinent en pratique clinique. Qui plus est, l'absence d'ajustement pour la multiplicité des analyses limite leur interprétation.

En ce qui a trait à l'innocuité, aucun signal de toxicité nouveau ou inattendu ne s'est dégagé de ces mises à jour. Les effets indésirables de grades 3 ou 4 liés au traitement sont plus fréquents dans le groupe nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie (48 % contre 38 %). Les plus fréquents dans les groupes nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie et chimiothérapie sont la neutropénie (7,0 % contre 9,5 %), l'anémie (5,9 % contre 15,2 %), les diarrhées (4,2 % contre 0,6 %) et l'asthénie (1,1 % contre 2,3 %). Quant aux effets indésirables de nature immunologique, ceux de grades 3 ou 4 les plus fréquents dans le groupe nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie étaient les hépatites, les éruptions cutanées et les colites, chacun étant survenu chez 4 % des patients. Le profil d'innocuité de l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie est défavorable par rapport à la chimiothérapie.

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).

Comparaisons indirectes

En l'absence de données comparant directement l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie à l'association pembrolizumab/chimiothérapie, qui correspond actuellement au standard de traitement au Québec, le fabricant a soumis 2 MAenR non publiées. L'une a pour objectif de comparer l'efficacité de l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie à celle de l'association pembrolizumab/chimiothérapie, chez les personnes dont le CPNPC est de type épidermoïde ou dont l'expression tumorale du PD-L1 est < 1 %, et l'autre compare l'innocuité des 2 associations. Les données cliniques sont tirées des études CheckMate 9LA (Paz Ares 2021, Reck 2021), KEYNOTE 407 (Paz Ares 2020, Robinson 2021) et KEYNOTE 189 (Gadgeel 2020, Gray 2021), soit des essais de phase III à répartition aléatoire, de bonne qualité méthodologique. Toutes ces études comparent les associations d'intérêt avec la chimiothérapie, ce qui permet d'ancrer la comparaison par l'intermédiaire de cette dernière. L'étude KEYNOTE 407 est réalisée dans une population constituée en totalité de patients présentant un CPNPC d'histologie épidermoïde, alors que la population de KEYNOTE 189 est composée en totalité de patients atteints d'un CPNPC d'histologie non épidermoïde. Dans ces 2 études, des analyses exploratoires pour les sous-groupes avec un PD-L1 < 1 % sont présentées. Les paramètres d'évaluation retenus sont la survie globale, la survie sans progression, la réponse tumorale objective, la survenue d'effets indésirables de grade ≥ 3 de toutes causes et ceux liés au traitement, ainsi que le taux d'abandon en raison d'effets indésirables. À noter que lors de la précédente évaluation, il avait été établi que l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie ne remplacerait pas le pembrolizumab en monothérapie chez les patients qui ont une tumeur exprimant le PD-L1 ≥ 50 %. Ce constat a été réitéré lors de la présente évaluation, raison pour laquelle le pembrolizumab en monothérapie n'est pas considéré en tant que comparateur pour les populations avec une tumeur d'histologie épidermoïde ou avec une expression tumorale du PD-L1 ≥ 50 %. L'appréciation de l'INESSS au regard de cette méta-analyse est la suivante :

- La méthodologie de ces comparaisons indirectes est jugée globalement adéquate. Toutefois, n'étant pas publiées, elles n'ont pas fait l'objet d'une révision par les pairs, ce qui constitue une limite.
- La stratégie de recherche est relativement bien détaillée et a permis de répertorier les études pertinentes et jugées d'intérêt.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont bien énoncés et ont été établis en fonction des critères PICOS, soit la population, l'intervention, le comparateur, les résultats et le devis, ce qui est adéquat.
- Il n'est pas précisé si la qualité des études et la présence des principaux biais ont été évaluées, ce qui constitue une limite.
- La MAenR évaluant l'efficacité différentielle a été réalisée selon l'approche des polynômes fractionnaires, en raison de l'hypothèse de proportionnalité des risques qui n'était pas satisfaite pour tous les paramètres dans les études incluses. Pour la plupart des résultats, des analyses de sensibilité ont été réalisées avec la méthode de Bucher. Cela est jugé adéquat.
- Le devis des 3 études se distingue; l'étude CheckMate 9LA est à devis ouvert alors que les 2 autres étaient à double insu. De plus, des différences sont notées entre les études quant au recours à des traitements subséquents et à la possibilité de permutation. Ces 2 éléments sont susceptibles d'affecter les comparaisons pour la survie globale, paramètre phare pour évaluer l'efficacité de traitements à base d'immunothérapie.
- Quant aux caractéristiques de la sous-population avec une expression tumorale du PD-L1 < 1 %, celles-ci n'ont pas pu être consultées pour le sous-groupe recevant l'association pembrolizumab/chimiothérapie des études KEYNOTE 407 et 189. Cela constitue une limite

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).

importante, puisqu'il est essentiel que les sous-groupes comparés soient semblables quant à la répartition des facteurs pronostics et des modificateurs d'effets. En l'absence de telles informations, l'INESSS ne peut s'assurer de ce prérequis.

- Il est difficile d'évaluer l'impact des durées de suivi médian, qui varient de 30,7 mois à 46,3 mois.
- Pour les paramètres d'innocuité, les sous-groupes recevant des régimes de chimiothérapie différents (variant selon l'histologie ou non épidermoïde) ont été comparés entre eux avec la méthode de Bucher, ce qui est adéquat. La fréquence des effets indésirables immunologiques a également été comparée à l'aide d'un format tabulaire.
- Il n'y a pas eu d'évaluation de la qualité de vie.

Les résultats de ces MAenR indiquent que pour la survie globale, la survie sans progression et la réponse tumorale objective, l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie ne se distingue pas de l'association pembrolizumab/chimiothérapie. Toutefois, certaines limites engendrent une incertitude importante quant à ces résultats, notamment l'hétérogénéité entre les études, le fait que les résultats proviennent de sous-groupes exploratoires et peu robustes et le fait que l'INESSS n'ait pu apprécier la comparabilité des populations avec un PD-L1 < 1 %. Notons également que les intervalles de confiance sont larges, ce qui témoigne d'une incertitude importante. Ainsi, en l'absence de comparaison directe et à la lumière des preuves présentées, l'INESSS est d'avis qu'elle ne peut statuer avec un degré raisonnable de certitude sur l'efficacité différentielle des 2 associations.

Quant à l'innocuité, les résultats indiquent que les 2 associations ne se distinguent pas pour les paramètres évalués. Toutefois, les comparaisons effectuées pour les paramètres d'innocuité sont incertaines, puisqu'elles prennent en considération la fréquence des effets indésirables sans tenir compte de leur nature ni de leur durée, ce qui constitue une limite importante.

D'autres MAenR publiées et repérées par l'INESSS ont été consultées (Siciliano, Jiang, Liu, Sheng). Celles-ci ont utilisé pour la plupart des méthodologies différentes et ont inclus une étude supplémentaire pour l'analyse du sous-groupe avec PD-L1 < 1 %. Bien que les résultats soient quelque peu hétérogènes comparativement à ceux du fabricant, ils indiquent tous que l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie ne se distingue pas de l'association pembrolizumab/chimiothérapie en ce qui concerne la survie globale pour les 2 sous-groupes d'intérêts. Toutefois, les importantes limites relevées (globalement similaires à celles des MAenR du fabricant) et les RRI près de la valeur nulle de 1 ainsi que les larges intervalles de confiances augmentent l'incertitude quant aux conclusions de ces MAenR. Ainsi, l'INESSS estime qu'elle ne peut pas plus conclure sur l'efficacité et l'innocuité différentielle à partir de ces études.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation d'Opdivo[MC] et de Yervoy[MC], l'INESSS a reçu 2 communications, l'une de l'Association pulmonaire du Québec et l'autre de la *Lung Health Foundation*.

Dans la 1re communication, le nombre de personnes qui ont répondu au sondage, le type de cancer du poumon dont ils sont atteints ou encore les traitements qui leur ont été administrés ne sont pas spécifiés. Les patients y témoignent de toutes les difficultés entourant l'annonce du diagnostic de la maladie, ainsi que de l'épuisement moral et physique. Ils rapportent l'impact de la maladie et des traitements sur leur qualité de vie, étant donné les effets indésirables et les émotions qu'eux-mêmes et leur famille ont à

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).

traverser. La peur de ne pas survivre est constante. Ce fardeau est encore plus important pour les patients qui demeurent en région éloignée, étant donné l'accès plus difficile aux traitements. Des ressources supplémentaires, notamment financières, sont souvent nécessaires. L'espoir de nouveaux médicaments efficaces, particulièrement quand la maladie a évolué au stade métastatique, est important. Les patients souhaitent des traitements qui soulageraient les symptômes de la maladie, réduiraient les effets indésirables, amélioreraient la qualité de vie et prolongeraient l'espérance de vie.

L'INESSS a également reçu les résultats d'un sondage distribué en ligne de la *Lung Health Foundation* (avant août 2021), auquel 13 répondants ont participé de même qu'un proche aidant. De plus, des entrevues téléphoniques ont été menées auprès de 3 personnes supplémentaires vivant avec un cancer du poumon (septembre et octobre 2021). Les répondants proviennent de 3 provinces canadiennes, y compris le Québec. Le type de cancer dont sont atteints les répondants n'est pas spécifié. Une personne a mentionné avoir reçu l'association nivolumab/ipilimumab (l'ajout des 2 cycles de chimiothérapie n'est pas précisé).

Les répondants témoignent d'un éventail d'expériences et de symptômes liés à leur maladie et de l'anxiété qui accompagne le diagnostic. Bien que les symptômes ne soient pas toujours présents à ce moment-là, cette nouvelle est très difficile à recevoir, y compris pour tout l'entourage. La plupart d'entre eux évoquent la peur constante de mourir. D'autres patients rapportent des symptômes tels que l'essoufflement, la fatigue, la dépression ou encore la toux. La plupart d'entre eux ont mentionné que cela affectait grandement leur qualité de vie, leur fonctionnement quotidien et les relations avec leurs proches. Le fardeau de cette maladie est également important pour les proches, qui peuvent aussi ressentir de la fatigue et de l'anxiété.

Les répondants mentionnent avoir eu d'importants effets indésirables avec les traitements et que cela a affecté leur qualité de vie. Afin d'éviter de recevoir des traitements et de subir des effets indésirables « inutiles », ils aimeraient recevoir des thérapies ciblées en fonction des caractéristiques de leur cancer, et ce, dès le départ. Ils expriment également le souhait de bénéficier de traitements plus efficaces, tout en ayant des effets indésirables tolérables afin qu'ils puissent poursuivre leurs activités. La personne ayant reçu le nivolumab/ipilimumab a également reçu de la chimiothérapie plus tôt dans le cours de la maladie, et mentionne que les effets indésirables du nivolumab/ipilimumab sont moins invalidants et l'ont physiquement moins affectée que ceux de la chimiothérapie, ce qui l'a aidée à regagner de l'estime de soi.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu 5 communications provenant de 6 cliniciens. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent aussi de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

L'ensemble des cliniciens consultés estiment que les résultats de l'étude CheckMate 9LA, qui a démontré un bénéfice de survie globale pour l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie en comparaison de la chimiothérapie seule pour les sous-populations d'intérêts, sont cliniquement significatifs. Ils reconnaissent toutefois que la chimiothérapie seule n'est plus utilisée et que, bien que positive, cette étude ne permet pas de statuer sur l'efficacité différentielle avec le standard de traitement actuel, soit l'association pembrolizumab/chimiothérapie. Sur la base des études cliniques pivots respectives et de leur

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).

expérience de cette association en CPNPC, certains d'entre eux estiment que l'efficacité de cette quadrithérapie est d'ampleur comparable à celle de l'association pembrolizumab/chimiothérapie telle que rapportée dans les études KEYNOTE 189 et KEYNOTE 407. D'autres cliniciens notent qu'avec la durée de suivi plus courte dont on disposait lors de la précédente évaluation, il était alors difficile d'envisager un changement de pratique, puisque les bénéfices à long terme étaient incertains avec l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie. Ainsi, les mises à jour des résultats de l'étude CheckMate 9LA avec un suivi minimal de près 36 mois, ce qui est jugé appréciable, les rassurent. Certains cliniciens soulignent qu'avec l'arrivée de ces nouvelles données, l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie pourrait combler un besoin de santé, particulièrement chez les patients ne pouvant recevoir qu'un nombre limité de cycles de chimiothérapie, ou encore chez ceux présentant une faible expression tumorale du PD-L1, en raison de la plausibilité biologique d'un bénéfice d'une double immunothérapie. D'autres pensent également aux patients qui présentent des métastases cérébrales, en raison de signaux d'efficacité intracrâniens rapportés avec la double immunothérapie. Toutefois, les populations identifiées comme pouvant bénéficier de ce traitement varient selon les cliniciens consultés, et certains d'entre eux sont d'avis qu'il n'existe pas une caractéristique précise pouvant les orienter systématiquement vers la quadrithérapie, mais plutôt des situations cliniques particulières, rencontrées chez certains patients. Ces cliniciens admettent également que cette association ne remplacerait sans doute pas le standard de traitement actuel dans la plupart des cas.

D'autres cliniciens sont d'avis que l'on ne peut exclure la possibilité d'une infériorité de l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie comparativement au pembrolizumab/chimiothérapie pour les sous-populations d'intérêts, notamment en raison du fait qu'il est n'est pas possible de tirer de conclusions à partir des MAenR. Ils soulignent également qu'il ne semble pas y avoir de signal de supériorité en faveur de l'association évaluée. Dans la mesure où l'efficacité différentielle des 2 thérapies est incertaine, ces cliniciens estiment que la place de l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie dans l'arsenal thérapeutique est plutôt à titre d'option se substituant au standard de traitement actuel. Ces cliniciens sont d'avis que malgré les réserves émises, l'association évaluée demeure une option valable, mais dans certaines situations précises qui peuvent varier.

Quant à l'innocuité, les cliniciens consultés par l'INESSS ont majoritairement indiqué que les préoccupations quant à la toxicité sont moindres que celles qui étaient évoquées à la 1re évaluation. Bien qu'ils ne puissent pas tout à fait extrapoler l'expérience acquise concernant cette double immunothérapie dans le contexte d'autres types de cancer étant donné le schéma d'administration qui diffère, il demeure qu'une grande partie d'entre eux estiment que cette toxicité peut être prise en charge en pratique clinique. Ils ont cependant une préoccupation quant à la survenue d'une toxicité immunologique supplémentaire liée à la double immunothérapie, qui se manifesterait par la survenue somme toute rare d'effets indésirables immunologiques sévères, persistants et nécessitant une prise en charge plus intensive. La plupart des cliniciens partagent ces préoccupations, qui ne peuvent être objectivées par le biais d'études ou de comparaison indirectes. Cela justifie d'autant plus le fait de placer cette option de traitement à titre d'option supplémentaire au standard de traitement habituel, et de faire preuve de prudence pour sélectionner les patients à qui cette thérapie serait offerte. Toutefois, en dépit de cette préoccupation, chez certains patients, les bénéfices peuvent surpasser les risques. D'autres cliniciens sont d'avis que la toxicité de cette association n'est pas plus importante que celle de l'association pembrolizumab/chimiothérapie, le traitement standard actuel, et que le fait de donner moins de cycles de chimiothérapie peut être un avantage notable.

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).

En somme, la majorité des cliniciens jugent qu'il est raisonnable d'offrir cette option de traitement à certains patients sélectionnés dans certaines situations cliniques. Ils sont néanmoins d'avis que le standard de traitement resterait le même, et ce, même chez les sous-populations d'intérêts.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, ainsi que des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

- Le CPNPC métastatique est un type de cancer grave et fréquent. Certaines caractéristiques de la maladie, comme une faible expression tumorale du PD-L1 et une histologie épidermoïde, sont généralement associées à une évolution moins favorable.
- Lorsque le CPNPC métastatique ne présente aucune altération génomique touchant ALK ou EGFR, le standard de traitement actuel consiste en l'association pembrolizumab/chimiothérapie. Cependant, dans une grande partie des cas, les cliniciens soulignent que les patients ne répondent pas à ce traitement. Il existe un besoin de thérapies plus efficaces pour prolonger la survie, retarder la progression de la maladie, procurer des réponses durables et maintenir ou améliorer la qualité de vie. Ces traitements devraient également être bien tolérés.
- Les mises à jour de l'étude CM9LA confirment que les bénéfices initialement observés en faveur de l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie, en termes de survie globale, de survie sans progression et de réponse tumorale objective, se maintiennent avec un suivi minimal de plus de 36 mois. Cette quadrithérapie est également plus efficace que la chimiothérapie seule dans les sous-groupes d'intérêts, et les bénéfices sont jugés cliniquement significatifs par les experts consultés. Toutefois, la chimiothérapie seule ne constitue plus le standard de soin.
- Deux MAenR soumises par le fabricant ont été appréciées; elles comparent l'efficacité et l'innocuité de l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie avec le standard de soins, soit l'association pembrolizumab/chimiothérapie. Plusieurs limites restreignent toutefois la portée des résultats de ces analyses, de sorte qu'il est difficile de statuer avec un degré de certitude raisonnable quant à l'efficacité et l'innocuité différentielles des 2 associations.
- D'autres MAenR publiées ont été consultées; elles indiquent des résultats globalement similaires. Cependant, les mêmes limites sont présentes et les conclusions demeurent empreintes d'incertitude.
- Selon les cliniciens consultés, l'efficacité des 2 associations serait globalement comparable dans les sous-populations d'intérêts. Certains reconnaissent cependant qu'une certaine incertitude existe, et que l'on ne peut exclure une possibilité d'infériorité de l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie par rapport au standard de traitement.
- Bien que les préoccupations quant à la toxicité soient moindres que celles soulevées lors de la 1re évaluation, les cliniciens consultés émettent une préoccupation quant à la survenue potentielle d'effets indésirables graves accrue avec une double immunothérapie en comparaison d'une simple immunothérapie.
- Selon les cliniciens, l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie serait utilisée en tant qu'option se substituant à l'association pembrolizumab/chimiothérapie, dans des situations cliniques précises. Dans ces situations, cette association constitue une option de traitement valable.

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 patients ont témoigné de l'importance de bénéficier de traitements plus efficaces pour prolonger la survie et présentant des effets indésirables acceptables.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du nivolumab et de l'ipilimumab, en association avec 2 cycles de chimiothérapie à base d'un sel de platine, est reconnue pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique.

Motifs de la position unanime

- Les membres jugent rassurant que les bénéfices liés à l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie, comme démontré dans les mises à jour de l'étude CheckMate 9LA, se soient maintenus avec un suivi plus long. De surcroît, ces bénéfices sont jugés cliniquement significatifs par rapport à la chimiothérapie seule, dans les sous-populations dont le CPNPC présente une expression tumorale du PD-L1 inférieure à 1 % ou est de type épidermoïde.
- Bien que les nouvelles méta-analyses en réseau présentées demeurent empreintes d'incertitudes, les membres estiment plausible que l'efficacité et l'innocuité de cette association soient globalement comparables à celles du standard de traitement actuel, soit l'association pembrolizumab/chimiothérapie. Le degré d'incertitude résiduel est contrebalancé par le besoin manifesté par certains patients.
- Les inquiétudes par rapport au profil d'innocuité différentiel avec la chimiothérapie sont moindres que celles évoquées lors de la précédente évaluation, notamment en raison de l'expérience acquise par les cliniciens concernant ces médicaments. L'absence de nouveau signal de toxicité observé dans la mise à jour de l'étude CheckMate 9LA est également jugée rassurante.
- Une préoccupation existe quant à une possible toxicité supplémentaire liée à une double immunothérapie, en comparaison d'une simple immunothérapie. Les membres sont d'avis que cela amènera à la prudence pour la sélection des patients à qui l'on offrirait le traitement, mais ne constitue pas un motif suffisant pour éviter le recours à cette thérapie chez tous les patients.
- Malgré les incertitudes et les préoccupations soulevées, les membres sont rassurés par les données à long terme et les données expérientielles. Ils estiment que le besoin de santé exprimé par certains patients justifie l'utilisation de cette thérapie. Dans ces cas, les bénéfices liés à l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie surpassent les risques. Ainsi, pour certains patients ciblés, l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie pourrait répondre à un besoin de santé.

JUSTESSE DU PRIX

Le prix soumis d'Opdivo[MC], de Yervoy[MC], le prix de leurs comparateurs ainsi que leur coût d'acquisition pour le traitement du CPNPC métastatique, se trouvent dans le tableau suivant.

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).

Coût d'acquisition de l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie et de ses principaux comparateurs

Médicament	Posologie considérée[a]	Prix unitaire[b]	Coût d'acquisition du traitement par cycle de 21 jours[c]
Nivolumab (N) Opdivo[MC] Sol. Perf. I.V. + Ipilimumab (I) Yervoy[MC] Sol. Perf. I.V. + Chimiothérapies (C) Versions génériques	(N) 360 mg au jour 1 ou 4,5 mg/kg jusqu'à un maximum de 360 mg, de chaque cycle de 21 jours, jusqu'à un maximum de 35 cycles (I) 1 mg/kg au jour 1 (toutes les 6 semaines, soit 1 cycle sur 2), jusqu'à 17 cycles	(N) 782,22 $/fiole de 40 mg/4 ml 1 955,56 $/fiole de 100 mg/10 ml (I) 5 800 $/fiole de 50 mg/10 ml	Environ 12 630 $ Environ 442 300 $ pour 35 cycles
COMPARATEURS			
Histologie non épidermoïde et PD-L1 < 1%			
Pembrolizumab (Pem) Keytruda[MC] Sol. Perf. I.V. + Chimiothérapies (C) Versions génériques	(Pem) 200 mg au jour 1 ou 2 mg/kg jusqu'à un maximum de 200 mg, de chaque cycle de 21 jours, jusqu'à un maximum de 35 cycles	(Pem) 4 400 $/fiole de 100 mg	Environ 6 770 $ Environ 237 000 $ pour 35 cycles
Histologie épidermoïde			
Pembrolizumab Keytruda[MC] Sol. Perf. I.V. + Chimiothérapies (C) Versions génériques	(Pem) 200 mg au jour 1 ou 2 mg/kg jusqu'à un maximum de 200 mg, de chaque cycle de 21 jours, jusqu'à un maximum de 35 cycles	(Pem) 4 400 $/fiole de 100 mg	Environ 6 750 $ Environ 236 000 $ pour 35 cycles

I.V. : Intraveineuse; Perf. : Perfusion; Sol. : Solution.

a Selon la posologie recommandée par les monographies de produit ou l'usage clinique courant. Pour faciliter la compréhension, les posologies des chimiothérapies ne sont pas présentées. Ces chimiothérapies, associées à l'immunothérapie, comprennent la cisplatine et le pemetrexed, la cisplatine et le paclitaxel ainsi que la cisplatine et la gemcitabine.

b Ces prix proviennent des prix soumis par le fabricant, ou des prix des contrats du Centre d'acquisitions gouvernementales (CAG) pour les établissements de santé de la région de Montréal (2021-2022).

c Ce calcul repose sur l'hypothèse d'une utilisation parfaite des médicaments. Ce coût est calculé pour une personne de 76 kg ou de 1,85 m^2 de surface corporelle. Il exclut toutefois le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le fabricant a soumis 2 analyses de minimisation des coûts visant notamment à évaluer le coût de traitement différentiel de l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie à celui de l'association pembrolizumab/chimiothérapie et du pembrolizumab en monothérapie pour le traitement du CPNPC métastatique (histologie épidermoïde ou PD-L1 < 1 %). Dans l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité similaires, celle-ci reposant sur la MAenR précitée, il estime que pour la population épidermoïde, l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie ([redacted] $) serait d'un coût [redacted]

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 [redacted] $ comparativement à l'association pembrolizumab/chimiothérapie ([redacted] $). Pour la population dont l'expression tumorale du PD-L1 est < 1 %, l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie ([redacted] $) serait d'un coût [redacted] de l'association pembrolizumab/chimiothérapie ([redacted] $).

Dans l'ensemble, l'INESSS considère que la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Bien que le pembrolizumab en monothérapie puisse être administré aux patients avec un CPNPC épidermoïde, le pembrolizumab en association à une chimiothérapie constitue le principal traitement remplacé pour les populations ciblées. De plus, il adhère à l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité somme toute similaires entre ces associations, et ce, sur la base de l'ensemble des MAenR appréciées. Il ne peut toutefois adhérer à l'ensemble des hypothèses émises par ces analyses et les principaux ajustements sont présentés ci-dessous. L'analyse ainsi réalisée par l'INESSS :

- regroupe les chimiothérapies associées aux immunothérapies spécifiques aux 2 populations ciblées au sein d'un même calcul en les pondérant;
- se base sur une durée moyenne de traitement similaire pour les 2 traitements d'association, soit 14,2 mois. Cette similitude repose sur une efficacité et un temps d'exposition aux traitements attendus comparables.
- applique une intensité de la dose relative de 100 % aux 2 traitements. Bien qu'il ne puisse être exclu que ces associations occasionnent des arrêts de traitement temporaires, ou même permanents, selon les données disponibles, aucun signal n'indique que d'importantes différences pourraient être observées;
- retient, par convention, un poids moyen de 76 kg et une surface corporelle de 1,85 m^2 pour le calcul des coûts et des pertes en médicaments, le cas échéant (ipilimumab);
- se limite aux coûts d'acquisition des traitements. Il est attendu que les coûts d'administration ainsi que ceux liés à la perte de productivité des patients ou de leurs proches aidants ne seraient que très faiblement différentiels. Bien que l'association nivolumab/ipilimumab puisse entraîner davantage d'effets indésirables sévères, ceux-ci n'ont pu être quantifiés par l'INESSS, car ils sont peu fréquents et leurs coûts n'ont pas été pris en compte.

Résultat de l'analyse de minimisation des coûts comparant le nivolumab en association avec l'ipilimumab et une chimiothérapie au pembrolizumab associé à une chimiothérapie pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules d'histologie épidermoïde ou dont l'expression tumorale du PD-L1 est < 1 % (INESSS)

Médicament	Nivolumab	Ipilimumab	Pembrolizumab
Coût moyen total de traitement	179 793 $		95 581 $
Coût d'acquisition du médicament : immunothérapie	94 970 $	84 680 $	94 970 $
Coût d'acquisition du médicament : chimiothérapie	143 $		611 $

Il ressort de cette analyse que le traitement de patients par le nivolumab en association avec l'ipilimumab et une chimiothérapie présente un coût plus élevé de 84 212 $ que le pembrolizumab associé d'une chimiothérapie. Une baisse de prix de 47 % doit être appliquée à l'association nivolumab plus ipilimumab pour obtenir un coût de traitement équivalent à celui du pembrolizumab. Rappelons que l'association pembrolizumab plus chimiothérapie n'avait pas été jugée efficiente lors de son évaluation (INESSS, 2019) et qu'elle a fait l'objet d'une entente d'inscription.

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).

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

Les analyses visant à mesurer l'expression du PD-L1 dans les échantillons tumoraux sont réalisées de façon routinière au moment du diagnostic d'un CPNPC localement avancé ou métastatique. L'ajout d'une indication reconnue au nivolumab et à l'ipilimumab ne modifierait pas cette pratique ni la volumétrie des tests à effectuer.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse est soumise par le fabricant visant à évaluer l'incidence budgétaire de l'ajout d'une indication reconnue au nivolumab ainsi qu'à l'ipilimumab sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de 1re intention du CPNPC métastatique ne présentant aucune aberration génomique tumorale touchant EGFR ou ALK chez les patients dont le pourcentage de cellules tumorales exprimant PD-L1 est inférieur à 1 % ou dont le CPNPC est de type épidermoïde. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	**Valeurs** (valeurs alternatives)	
	Fabricant	**INESSS**
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de cas admissibles (sur 3 ans)		
Histologie épidermoïde	[redacted], [redacted] et [redacted]	136, 137 et 138
Histologie non épidermoïde et PD-L1 < 1 %	[redacted], [redacted] et [redacted]	277, 279 et 280
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de l'association nivolumab/ipilimumab (sur 3 ans)		
Histologie épidermoïde	[redacted], [redacted] et [redacted] %	2, 4 et 6 %
Histologie non épidermoïde et PD-L1 < 1 %	[redacted], [redacted] et [redacted] %	(1, 3, 5 % et 8, 10, 12 %)
Principale provenance de ces parts de marché	Association pembrolizumab/chimiothérapie	
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Nombre moyen de cycles de traitement (de 21 jours)	Épidermoïde/PD-L1<1 %	
Nivolumab	[redacted]/[redacted]	14,2
Ipilimumab	[redacted]/[redacted]	7,3
Pembrolizumab	[redacted]/[redacted]	14,2
Chimiothérapies[a]	[redacted] à [redacted]	2 à 4
Coût moyen de traitement[b]	Par cycle	Par traitement
Nivolumab	[redacted] $	94 970 $
Ipilimumab	[redacted] $	84 680 $
Pembrolizumab	[redacted] $	94 970 $
Chimiothérapies[a]	[redacted] $	143 à 611 $

a Ces chimiothérapies, associées à l'immunothérapie, comprennent la cisplatine et le pemetrexed, la cisplatine et le paclitaxel ainsi que la cisplatine et la gemcitabine.

b Les calculs de l'INESSS tiennent compte des doses en fonction du poids et incluent donc les pertes de médicament. Un poids moyen de 76 kg est retenu.

Selon le fabricant, pour la sous-population atteinte d'un CPNPC comportant une histologie épidermoïde, le traitement de [redacted] patients aurait une incidence budgétaire sur 3 ans de [redacted] $ sur les établissements de santé.

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).

Pour la sous-population atteinte d'un CPNPC surexprimant PD-L1 < 1 %, le traitement de [redacted] patients aurait quant à lui une incidence budgétaire de [redacted] $.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate et la structure du modèle du fabricant permet de bien représenter la maladie et, donc, d'estimer adéquatement l'impact budgétaire attendu pour la population ciblée par l'indication. Néanmoins, il ne peut adhérer à l'ensemble des hypothèses formulées et a apporté des modifications. Celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Approche du fabricant : Le fabricant emploie une approche épidémiologique afin de circonscrire la population admissible au traitement. Cette approche se base sur la population québécoise et l'incidence du cancer du poumon au Québec, à laquelle diverses hypothèses sont appliquées. L'INESSS juge cette approche adéquate, mais utilise des valeurs alternatives issues de la documentation scientifique ou jugées plus représentatives de l'environnement québécois, selon les experts consultés. Cela a pour effet de diminuer substantiellement la population admissible au traitement et, donc, l'incidence budgétaire.
- Parts de marché : Le fabricant prévoit que l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie obtiendra des parts de marché de l'ordre de [redacted] %, 3 ans suivant l'ajout de cette nouvelle indication. Selon l'INESSS, ces parts de marché semblent vraisemblablement surestimées en raison du standard de soin bien établi et du fait que cette nouvelle association ne constitue qu'une option thérapeutique supplémentaire pour certains patients. Ainsi, l'INESSS s'attend à ce que l'association nivolumab/ipilimumab obtienne des parts de marché inférieures. Cette modification a pour effet de diminuer le nombre de patients traités par l'association nivolumab/ipilimumab et, donc, l'incidence budgétaire.
- Traitements subséquents : Dans son analyse, le fabricant considère les coûts associés aux traitements subséquents, notamment des régimes de chimiothérapies. Selon l'INESSS, dans l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité similaires entre les traitements, il n'est pas attendu que la proportion de patients recevant un traitement subséquent et le type de traitement reçu soient différentiels. Il a donc exclu ces coûts de son analyse. Cette modification a pour effet de diminuer l'incidence 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).

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue à Opdivo[MC] et à Yervoy[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de 1re intention des patients atteints d'un CPNPC ne présentant aucune aberration tumorale touchant EGFR ou ALK et dont le CPNPC est d'histologie épidermoïde ou dont l'expression tumorale du PD-L1 est < 1 % (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements[a]	1 527 006 $	3 076 196 $	4 636 481 $	9 239 682 $
Nombre de personnes	9	20	32	52[b]
IMPACT NET[a]				
Établissements	611 247 $	1 965 716 $	3 497 866 $	6 074 829 $
Analyses de sensibilité déterministes		Scénario inférieur[c]		2 913 973 $
		Scénario supérieur[d]		22 618 473 $

ALK : Kinase des lymphomes anaplasiques; CPNPC : Cancer du poumon non à petites cellules; EGFR : Récepteur du facteur de croissance épidermique.

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Nombre total de patients distincts amorçant le traitement sur 3 ans.

c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction relative des prises de parts de marché (1, 3 et 5 %) et d'une réduction de 10 points de pourcentage de la proportion de patients recevant un traitement de 1re intention (33 %) et de la proportion des tumeurs sans altération génétique (65 %). Ces modifications se traduisent par un total de 30 patients traités sur 3 ans.

d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation relative des prises de parts de marché (8, 10 et 12 %) et d'une augmentation de 10 points de pourcentage de la proportion de patients recevant un traitement de 1re intention (53 %) et de la proportion des tumeurs sans altération génétique (85 %). Ces modifications se traduisent par un total de 213 patients traités sur 3 ans.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 6 M$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé au cours des 3 premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue au nivolumab et à l'ipilimumab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 52 patients seraient traités. Il convient de mentionner que de l'incertitude réside dans cette analyse, notamment quant aux hypothèses relatives à la population admissible, ainsi que de la prise de marché attendue de l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie. En fonction des différents scénarios, l'incidence budgétaire nette pourrait varier de 3 à 22 M$ sur 3 ans.

PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES – ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques ainsi que des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi :

Valeur thérapeutique

- Il existe un besoin de thérapies plus efficaces pour prolonger la survie, retarder la progression de la maladie, procurer des réponses durables et maintenir ou améliorer la qualité de vie. Ces traitements devraient également être bien tolérés.
- La mise à jour de l'étude CM9LA confirme que les bénéfices initialement observés en faveur de l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie, en termes de survie globale, de survie sans progression et de réponse tumorale objective, se maintiennent avec un suivi minimal de près de 36 mois. Cette trithérapie est également plus efficace que la chimiothérapie seule, chez les personnes dont le CPNPC est de type épidermoïde ou dont

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'expression tumorale du PD-L1 est < 1 %. Les bénéfices sont jugés cliniquement significatifs par les cliniciens consultés.

- Des MAenR publiées et non publiées indiquent que l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie ne se distingue pas de l'association pembrolizumab/chimiothérapie, le standard de soin au Québec. Plusieurs limites restreignent toutefois la portée des résultats de ces analyses, de sorte qu'il est difficile de statuer quant à l'efficacité et l'innocuité différentielles des 2 associations.
- Selon les cliniciens, l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie serait utilisée en tant qu'option se substituant à l'association pembrolizumab/chimiothérapie, dans des situations cliniques précises. Dans ces situations, cette association constitue une option de traitement valable.

Justesse du prix et rapport entre le coût et l'efficacité

- Le coût d'acquisition par cycle de 21 jours de l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie est de 12 630 $. Il est supérieur à celui de l'association pembrolizumab/chimiothérapie, qui varie de 6 750 (histologie épidermoïde) à 6 770 $ (histologie non épidermoïde et PD-L1 < 1 %).
- Une analyse de minimisation des coûts comparant l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie à l'association pembrolizumab/chimiothérapie a été retenue pour évaluer l'efficience du traitement. Il ressort de cette analyse que le nivolumab en association avec l'ipilimumab et une chimiothérapie est d'un coût plus élevé (84 212 $) que le pembrolizumab en association avec une chimiothérapie, et ce, pour des bienfaits attendus similaires.
- Une baisse de prix de 47 % doit être appliquée à l'association nivolumab/ipilimumab pour obtenir un coût de traitement équivalent à celui du pembrolizumab.

Fardeau budgétaire

- Des coûts additionnels de 6 M$ pourraient s'ajouter au budget des établissements au cours des 3 premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue au nivolumab et à l'ipilimumab. Ces estimations reposent sur l'hypothèse selon laquelle 52 patients seraient traités.

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).

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'ajouter une indication reconnue à Opdivo[MC] et Yervoy[MC], en association avec 2 cycles de chimiothérapie à base d'un sel de platine, sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique.

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

Motifs de la position unanime

- Les membres jugent rassurant que les bénéfices liés à l'ajout de l'association nivolumab/ipilimumab à la chimiothérapie, démontrés dans l'étude CheckMate 9LA, se maintiennent avec un suivi minimal de près de 36 mois. De surcroît, ces bénéfices sont jugés cliniquement significatifs dans les sous-populations dont le CPNPC présente une expression tumorale du PD-L1 inférieure à 1 % ou est de type épidermoïde.
- Bien que les méta-analyses en réseau évaluées soient empreintes d'incertitudes, les membres estiment plausible que l'efficacité et l'innocuité de cette association soient globalement comparables avec celles du standard de traitement, soit l'association pembrolizumab/chimiothérapie.
- Les inquiétudes quant au profil d'innocuité différentiel de la chimiothérapie sont moindres que celles évoquées lors de la précédente évaluation, en raison de l'expérience acquise et de la mise à jour des données d'innocuité de l'étude CheckMate 9LA, qui est rassurante. Une préoccupation existe quant à une possible toxicité supplémentaire liée à une double immunothérapie en comparaison d'une simple immunothérapie, mais incitera à la prudence pour la sélection de patients à qui l'on offrirait le traitement.
- Dans certains cas, les bénéfices liés à l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie dépassent les risques. Ainsi, pour ces patients ciblés, l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie comblerait un besoin de santé.
- Les coûts additionnels de l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie par patient ne peuvent être justifiés par les bienfaits cliniques jugés similaires à l'association pembrolizumab/chimiothérapie, ce qui en fait une stratégie de traitement non efficiente. Les membres notent également que le pembrolizumab n'avait pas été jugé efficient lors de son évaluation.
- Les membres sont d'avis que le remboursement de l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie ne devrait pas s'accompagner d'une incidence additionnelle sur le budget des établissements de santé, mais plutôt devrait se faire à coût nul.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement d'Opdivo[MC] et de Yervoy[MC] pour le CPNPC métastatique constituerait une décision responsable, juste et équitable si son utilisation était encadrée par une indication reconnue et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

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 RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Brahmer J, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et coll.** KEYNOTE-024 5-year OS update: First-line pembrolizumab vs platinum-based chemotherapy in patients with metastatic NSCLC and PD-L1 tumour proportion score ≥50%. ESMO Virtual Congress 2020. Poster LBA51. [En ligne. Page consultée le 24 novembre 2020]: https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-virtual-congress-2020/keynote-024
- **Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer (SCC)**, en collaboration avec la Société canadienne du cancer, Statistique Canada et l'Agence de la santé publique du Canada. Statistiques canadiennes sur le cancer 2021. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer 2021. Disponible : http://cancer.ca/Canadian-Cancer-Statistics-2021-FR
- **Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer (SCC).** Statistiques canadiennes sur le cancer : Rapport spécial de 2020 sur le cancer du poumon de la Société canadienne du cancer. Toronto, ON: Société canadienne du cancer, 2020. Disponible à : cancer.ca/Statistiques-cancer-Canada-2020-FR.
- **Dietel M, Savelov N, Salanova R, et coll.** Real-world prevalence of programmed death ligand 1 expression in locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: The global, multicenter EXPRESS study. Lung Cancer 2019;134:174-9.
- **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;45:228-47.
- **Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, et coll**. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2020;38(14):1505-17.
- **Gray J, Rodríguez-Abreu D, Powell SF, et coll**. FP13.02 Pembrolizumab + Pemetrexed-Platinum vs Pemetrexed-Platinum for Metastatic NSCLC: 4-Year Follow-up From KEYNOTE-189. Journal of Thoracic Oncology 2021;16
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) et Groupe d'étude en oncologie du Québec (GEOQ).** Algorithme : Cancer du poumon. Rédigé par Gino Boily, Camille Lehuédé, Valérie Hindié et Jim Boulanger. Qc : INESSS et GEOQ; 2020
- **Jiang P, Mao Z, Wang Q, et coll.** An Indirect Comparison Between Nivolumab + Ipilimumab + Two Cycles of Chemotherapy vs. Pembrolizumab + Chemotherapy as First-Line Treatment for Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. Frontiers in Oncology 2021;11
- **Liu L, Bai H, Wang C, et coll.** Efficacy and Safety of First-Line Immunotherapy Combinations for Advanced NSCLC: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. J Thorac Oncol 2021;16(7):1099-117.
- **National Comprehensive Cancer Network.** NCCN clinical practice guidelines in oncology, non-small cell lung cancer 2022. Version 3.2022 [En ligne. Page consultée le 30 juillet 2022] https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.
- **Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, et coll**. First-line nivolumab + ipilimumab + 2 cycles of chemotherapy vs chemotherapy alone (4 cycles) in patients with metastatic non-small cell lung cancer: 3-year update from CheckMate 9LA, affiche présentée au congrès de l'American Society OF Clinical Oncology, 3 au 7 juin 2022, Chicago.
- **Paz-Ares L, Ciuleanu T-E, Cobo M, et coll.** First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet Oncology 2021;22(2):198-211.
- **Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, et coll.** A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. J Thorac Oncol 2020;15(10):1657-69.
- **Reck M, Ciuleanu TE, Cobo M, et coll**. First-line nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy versus chemotherapy alone (four cycles) in advanced non-small-cell lung cancer: CheckMate 9LA 2-year update. ESMO Open 2021;6(5):100273.
- **Reck M, Ciuleanu TE, Cobo M, et coll.** Nivolumab + ipilimumab + 2 cycles of platinum-based chemotherapy vs 4 cycles chemotherapy as first-line treatment for stage IV/recurrent NSCLC: CheckMate 9LA. ASCO Annual Meeting 2020. Poster 9501.

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).

- **Sheng L, Gao J, Xu Q, et coll.** Selection of optimal first-line immuno-related therapy based on specific pathological characteristics for patients with advanced driver-gene wild-type non-small cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis. Therapeutic Advances in Medical Oncology 2021;13:17588359211018537.
- **Siciliano MA, Caridà G, Ciliberto D, et coll**. Efficacy and safety of first-line checkpoint inhibitors-based treatments for non-oncogene-addicted non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. ESMO Open 2022;7(3):100465.
- **Skov BG, Rørvig SB, Jensen THL, et coll**. The prevalence of programmed death ligand-1 (PD-L1) expression in non-small cell lung cancer in an unselected, consecutive population. Mod Pathol 2020;33(1):109-17.
- **Reck M, Ciuleanu TE, Cobo M, et coll**. First-line nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy versus chemotherapy alone (four cycles) in advanced non-small-cell lung cancer: CheckMate 9LA 2-year update. ESMO Open 2021;6(5):100273.
- **Reck M, Ciuleanu TE, Cobo M, et coll.** Nivolumab + ipilimumab + 2 cycles of platinum-based chemotherapy vs 4 cycles chemotherapy as first-line treatment for stage IV/recurrent NSCLC: CheckMate 9LA. ASCO Annual Meeting 2020. Poster 9501.
- **Robinson AG, Vicente D, Tafreshi A, et coll**. 97O First-line pembrolizumab plus chemotherapy for patients with advanced squamous NSCLC: 3-year follow-up from KEYNOTE-407. Journal of Thoracic Oncology 2021;16(4):S748-S9.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

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).

RUXIENCE[MC]

Granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique graves

Avis transmis au ministre en octobre 2022

Marque de commerce : Ruxience
Dénomination commune : Rituximab
Fabricant : Pfizer
Forme : Solution pour perfusion intraveineuse
Teneurs : 10 mg/ml (10 ml et 50 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 au ministre d'ajouter une indication reconnue à Ruxience[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement des patients atteints de la forme grave de la granulomatose avec polyangéite (GPA) et de la polyangéite microscopique (PAM), si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique.

Indication reconnue pour le paiement

- pour le traitement des adultes atteints de la forme grave de la granulomatose avec polyangéite ou de la polyangéite microscopique, c'est-à-dire qui pourrait entraîner une défaillance d'organe ou mettre la vie en danger.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Ruxience[MC] est un médicament biosimilaire du rituximab, dont le produit de référence est Rituxan[MC]. Ruxience[MC], en association avec des glucocorticoïdes, est notamment indiqué « chez les adultes comme traitement d'induction de la rémission de la granulomatose avec polyangéite (aussi connue sous le nom de granulomatose de Wegener) et de la polyangéite microscopique évolutives et graves ». Il s'administre par voie intraveineuse (I.V). Deux autres biosimilaires du rituximab en solution pour perfusion I.V. à la teneur de 10 mg/ml sont actuellement inscrits sur les listes des médicaments pour le traitement de la forme grave de la GPA et de la PAM : Truxima[MC] et Riximyo[MC]. Il s'agit de la 1re évaluation de Ruxience[MC] par l'INESSS pour cette indication.

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).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'INESSS a déjà reconnu la valeur thérapeutique du rituximab à la concentration de 10 mg/ml (INESSS 2021). Conformément au processus d'évaluation des médicaments biosimilaires mis en place par l'INESSS en avril 2018, l'appréciation de la valeur thérapeutique d'un biosimilaire s'appuie sur l'avis de conformité émis par Santé Canada. Pour le présent dossier, cet avis a été émis le 4 mai 2020. Il vient confirmer que Ruxience^MC^ et Rituxan^MC^ sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les 2 produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité. La valeur thérapeutique de Ruxience^MC^ est donc reconnue pour le traitement de la forme grave de la GPA et de la PAM.

JUSTESSE DU PRIX

Le prix de vente garanti d'une fiole de Ruxience^MC^ et celui de ses comparateurs Truxima^MC^ et Riximyo^MC^, ainsi que leur coût d'acquisition, sont présentés dans le tableau suivant.

Coût d'acquisition de Ruxience^MC^ et de ses principaux comparateurs

Médicament	Posologie considérée[a]	Prix unitaire[b]	Coût d'acquisition du traitement[c]
Rituximab, Sol. Perf. I.V. Ruxience^MC^	375 mg/m² en perfusion I.V. 1 fois par semaine pendant 4 semaines	297,00 $/fiole de 10 mg/ml (10 ml) 1 485,00 $/fiole de 10 mg/ml (50 ml)	8 242 $
Rituximab, Sol. Perf. I.V. Truxima^MC^ et Riximyo^MC^		297,00 $/fiole de 10 mg/ml (10 ml) 1 485,00 $/fiole de 10 mg/ml (50 ml)	8 242 $

I.V. : Intraveineux; Sol. Perf. I.V. : Solution pour perfusion intraveineuse.

a Selon la posologie recommandée dans les monographies de produit ou selon l'usage clinique courant.

b Prix de vente garanti soumis par le fabricant ou tiré de la *Liste des médicaments* (août 2022).

c Ce calcul présume une utilisation parfaite des médicaments. Le coût est calculé pour une personne de 1,85 m² de surface corporelle et inclut les pertes de médicament. Il exclut toutefois le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle a pour but de comparer Ruxience^MC^ à Truxima^MC^ dans l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité similaires entre ces formulations de rituximab pour le traitement de la GPA et de la PAM. Il estime que son coût ([redacted] $) est [redacted] à celui de son comparateur ([redacted] $).

L'INESSS juge que l'analyse de minimisation des coûts est justifiée, car rien ne porte à croire que ces 2 formulations puissent avoir une efficacité ou une innocuité différentielles. Toutefois, étant donné son inscription récente sur les listes des médicaments, Riximyo^MC^ a également été considéré. Ainsi, pour l'indication reconnue faisant l'objet de cet avis, le coût de traitement par Ruxience^MC^ est identique à celui de Truxima^MC^ et de Riximyo^MC^.

Rappelons que Truxima^MC^ avait été jugé non efficient lors d'une évaluation précédente (INESSS 2021) et qu'il a fait, tout comme Riximyo^MC^, l'objet d'une entente d'inscription pour l'indication du présent avis. Enfin, Ruxience^MC^ a aussi fait l'objet d'une entente d'inscription pour d'autres indications inscrites sur les listes des médicaments.

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).

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

Analyse d'impact budgétaire

Le prix de vente garanti par fiole de 100 ou 500 mg de rituximab étant identique entre Ruxience^MC et ceux de ses comparateurs, Truxima^MC et Riximyo^MC, l'impact budgétaire net résultant de son inscription devrait être nul sur le budget de la RAMQ pour l'indication reconnue faisant l'objet de cet avis.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

L'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

- L'avis de conformité émis par Santé Canada confirme que Ruxience^MC et Rituxan^MC sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les 2 produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité.
- Les fioles de 100 et 500 mg de Ruxience^MC sont respectivement au même prix que celles de Truxima^MC et de Riximyo^MC. Truxima^MC et, par ricochet, Riximyo^MC avaient été jugés non efficients lors de leur évaluation pour cette indication; ils ont toutefois fait l'objet d'une entente d'inscription.

L'impact budgétaire net attendu de l'inscription de Ruxience^MC sur les listes des médicaments est nul.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Riximyo^MC – Granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique graves. Québec. Qc :INESSS;2021. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juillet_2022/Riximyo_2022_06.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Truxima^MC – Granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique graves. Québec. Qc :INESSS;2021. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juillet_2021/Truxima_2021_06_.pdf
- **Pfizer Canada**. Monographie de produit Ruxience^MC. Québec; juillet 2020.
- **Régie de l'assurance maladie du Québec.** Rapport annuel de gestion 2020-2021. [En ligne. Page consultée le 27 juillet 2022]. Disponible à : https://www.ramq.gouv.qc.ca/sites/default/files/documents/rapport-annuel-2020-2021.pdf

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

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).

ANNEXE

Tableau récapitulatif des biosimilaires de rituximab évalués par l'INESSS dans le traitement de la forme grave de la GPA et de la PAM (septembre 2022)

	Produit de référence	**Médicaments biosimilaires**		
Marque de commerce	**Rituxan**[MC]	**Truxima**[MC]	**Riximyo**[MC]	**Ruxience**[MC]
Fabricant	Roche	Teva Innov	Sandoz	Pfizer
Statut d'inscription	Non inscrit	Inscrit	Inscrit	En évaluation
Forme	Sol. Perf. I.V.	Sol. Perf. I.V.	Sol. Perf. I.V.	Sol. Perf. I.V.
Teneur	10 mg/ml	10 mg/ml	10 mg/ml	10 mg/ml
Formats disponibles				
Présentation	Fiole	Fiole	Fiole	Fiole
100 mg (10 ml)	✓	✓	✓	✓
500 mg (50 ml)	✓	✓	✓	✓
Stabilité[a]				
Solution diluée pour perfusion (dilution aseptique dans une solution de NaCl à 0,9 %)	30 jours entre 2 °C et 8 °C et pendant 24 heures de plus à une température ≤ 30 °C			35 jours entre 2 °C et 8 °C et pendant 48 heures de plus à une température ≤ 30 °C
Solution diluée pour perfusion (dilution aseptique dans une solution de dextrose à 5 %).	24 heures entre 2 °C et 8 °C 12 heures à température ambiante			24 heures entre 2 °C et 8 °C 24 heures à température ambiante
Fiole non ouverte	Entre 2 °C et 8 °C. Ne pas utiliser après la date de péremption indiquée sur la boîte.			
Indications de paiement évaluées				
	GPA[b], PAM[b]	GPA, PAM		
Coût du format[c]				
100 mg (10 ml)	453,10 $	297,00 $	297,00 $	297,00 $
500 mg (50 ml)	2 265,50 $	1 485,00 $	1 485,00 $	1 485,00 $

°C : Degrés Celsius; GPA : Granulomatose avec polyangéite; NaCl : Chlorure de sodium; PAM : Polyangéite microscopique; Sol. Perf. I.V. : Solution pour perfusion intraveineuse.

a Données de stabilité selon les monographies de produit.

b Le produit de référence Rituxan[MC] est homologué pour le traitement de la forme grave de GPA et PAM depuis décembre 2011; toutefois, il n'a jamais fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS.

c Le coût du format provient des prix soumis par le fabricant et de la *Liste des médicaments*.

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).

VRAYLAR[MC]

Trouble bipolaire

Avis transmis au ministre en octobre 2022

Marque de commerce : Vraylar
Dénomination commune : Cariprazine
Fabricant : Allergan
Forme : Capsule
Teneurs : 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg et 6 mg

Refus d'inscription

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas ajouter une indication reconnue à Vraylar[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement des épisodes dépressifs ainsi que maniaques ou mixtes associés au trouble bipolaire de type I, car la valeur thérapeutique n'est pas reconnue.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La cariprazine est un antipsychotique atypique qui présente une activité agoniste partielle au niveau des récepteurs de la dopamine D2, D3 et de la sérotonine 5-HT_{1A} ainsi qu'une activité antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} et 5-HT_{2C}. Elle a une forte affinité pour les récepteurs D2, D3, 5-HT_{1A} et une faible affinité pour les récepteurs 5-HT_{2C} et alpha-adrénergique 1A (antagoniste). Elle se lie aux récepteurs de l'histamine H1 (antagoniste), mais n'a aucune affinité pour les récepteurs muscariniques.

La cariprazine est notamment indiquée en monothérapie pour le traitement de courte durée des épisodes dépressifs, maniaques ou mixtes associés au trouble bipolaire de type I chez les adultes. Elle s'administre par voie orale à la dose quotidienne de 1,5 à 3 mg pour les épisodes dépressifs et de 1,5 à 6 mg pour les épisodes maniaques ou mixtes.

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1re évaluation de Vraylar[MC] par l'INESSS pour le traitement du trouble bipolaire de type 1.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La prévalence du trouble bipolaire de type I est d'environ 1 % au Canada (McDonald 2015). La maladie apparaît typiquement entre la fin de l'adolescence et le début de l'âge adulte (Yatham 2018). La cause précise demeure inconnue à ce jour, mais une composante génétique est présente. Les personnes atteintes d'un trouble bipolaire ont une espérance de vie moindre que la population générale, notamment

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).

en raison de la prise en charge sous-optimale de plusieurs comorbidités, dont les maladies cardiovasculaires (Westman 2013) et du taux de suicide élevé (Schaffer 2015, Webb 2014).

Le trouble bipolaire se caractérise par des épisodes récurrents de manie ou d'hypomanie, qui alternent avec des épisodes euthymiques et dépressifs. L'hypomanie se distingue de la manie par un niveau moindre d'agitation et d'exaltation. Les patients ayant eu un épisode de manie au cours de leur vie ont un trouble bipolaire de type I, alors que ceux ayant eu seulement des épisodes d'hypomanie ont un trouble bipolaire de type II. La fréquence, la durée et l'intensité des épisodes varient d'une personne à l'autre et les périodes d'euthymie sont plus ou moins longues selon la gravité de la maladie. Si un patient présente plus de 4 épisodes par année, la maladie est à cycles rapides. Les épisodes dépressifs entraînent une morbidité plus importante que les épisodes maniaques. La présence de caractéristiques mixtes (présence concomitante de symptômes maniaques et dépressifs), représentant jusqu'à 40 % des personnes atteintes d'un trouble bipolaire, est associée à une maladie plus grave (McIntyre 2020, Yatham 2021). Des caractéristiques anxieuses, psychotiques, mixtes, atypiques, mélancoliques ou catatoniques peuvent aussi est présentes lors d'un épisode.

Les traitements actuels permettent de contrôler les symptômes de la maladie, mais pas d'en guérir. Ils varient selon le type d'épisode (maniaque, mixte ou dépressif) et la phase du traitement (aigüe ou de maintien). Le traitement doit être individualisé selon les comorbidités du patient, ses antécédents, les symptômes présents et leur gravité. Les caractéristiques associées à l'épisode aident aussi à guider le choix de traitement. Selon le *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT; Yatham 2018), les médicaments recommandés en monothérapie pour le traitement aigu de 1re intention d'un épisode maniaque sont le lithium, la quétiapine, l'acide valproïque, l'asénapine, l'aripiprazole, la palipéridone, la rispéridone et la cariprazine. Les associations recommandées en 1re intention sont l'acide valproïque ou le lithium avec l'un des antipsychotiques suivants : la quétiapine, l'aripiprazole, la rispéridone ou l'asénapine. Notons que l'asénapine et la palipéridone (sous forme orale) ne sont pas inscrites sur les listes. En 2e intention, les traitements pharmacologiques préconisés sont l'olanzapine, la carbamazépine, la ziprasidone, l'halopéridol et les associations lithium/acide valproïque, olanzapine/acide valproïque ou olanzapine/lithium. Pour le traitement aigu de 1re intention d'un épisode dépressif, le CANMAT recommande la quétiapine, le lithium, la lamotrigine, la lurasidone et les associations lurasidone/lithium ou lurasidone/acide valproïque. En 2e intention, l'acide valproïque, la cariprazine, l'association inhibiteur de la recapture de la sérotonine (ISRS)/bupropion ou l'association olanzapine/fluoxétine sont suggérées. L'électroconvulsivothérapie (ECT) est une option efficace pour les épisodes maniaques et dépressifs, mais constitue un dernier choix thérapeutique, notamment en raison d'un accès limité. Pour les patients présentant des caractéristiques mixtes, le niveau de preuve concernant les différents traitements est généralement plus faible que celui concernant les épisodes maniaques et dépressifs. Les traitements proposés incluent l'aripiprazole, l'asénapine, la cariprazine, l'aide valproïque et la lurasidone (Yatham 2021).

Chez certains patients, les symptômes persistent malgré les traitements. Jusqu'à 1/3 des patients ont une réponse sous-optimale aux traitements et n'atteignent pas de rémission (Geddes 2013). Chez les personnes l'ayant atteinte, près de la moitié rechutent dans les 2 années suivantes (Perlis 2006).

Sur le plan de l'innocuité, les combinaisons de traitement sont habituellement associées à une augmentation des effets indésirables comparativement à une monothérapie. Le lithium et l'acide

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).

valproïque nécessitent une surveillance régulière par des dosages sériques en raison de leur index thérapeutique étroit. La carbamazépine et la lamotrigine ont un potentiel d'interaction médicamenteuse élevé et doivent faire l'objet de suivis. Plusieurs traitements peuvent également entraîner des perturbations métaboliques, notamment la prise de poids, ce qui contribue à l'inobservance. Parmi les antipsychotiques atypiques, certains, comme l'aripiprazole, la lurasidone et la ziprasidone, sont considérés comme ayant un risque métabolique plus faible. Plus de 60 % des personnes atteintes d'un trouble bipolaire sont inobservantes à leurs médicaments (Gaudiano 2008). Cela contribue à augmenter le risque de rechute.

La majorité des personnes retrouvent leur état fonctionnel entre les épisodes. Toutefois, environ 30 % continuent de présenter une altération fonctionnelle importante qui limite leur participation à la société, notamment la capacité à l'emploi et les relations interpersonnelles (Yatham 2018). Les interventions psychosociales et le maintien de saines habitudes de vie sont aussi partie intégrante du traitement de même que l'implication des proches aidants.

Besoin de santé

Le trouble bipolaire est une maladie chronique grave et invalidante pour laquelle il n'existe pas de traitement curatif. La présentation et l'intensité des symptômes, tout comme la réponse aux traitements, varient d'une personne à l'autre. La pharmacothérapie a pour principaux objectifs de limiter les symptômes, de réduire les hospitalisations, de prévenir les rechutes, de favoriser l'autonomie et le retour aux activités quotidiennes. Le succès de la thérapie repose notamment sur l'adhésion au traitement et sur des mesures psychosociales mises en place.

Il existe un besoin de traitements efficaces dans tous les pôles de la maladie, et ce, tant pour le traitement aigu que pour celui de maintien. Le besoin est particulièrement présent pour les épisodes dépressifs pour lesquels les options thérapeutiques sont plus limitées qu'en manie. Ces traitements doivent avoir une posologie, un mode d'administration et un profil d'effets indésirables qui favorisent l'observance. De plus, un début d'action rapide constituerait un avantage.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, les études suivantes ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique de la cariprazine :

- Données à court terme (3 semaines) pour les épisodes maniaques ou mixtes : RGH-MD-31 (Durgam 2015), RGH-MD-32 (Sachs 2015) et RGH-MD-33 (Calabrese 2015);
- Données à long terme (16 semaines) pour les épisodes maniaques ou mixtes : RGH-MD-36 (Ketter 2018);
- Données à court terme (6 ou 8 semaines) pour les épisodes dépressifs : RGH-MD-53 (Earley 2020), RGH-MD-54 (Earley 2019) et RGH-MD-56 (Durgam 2016, Vieta 2021);
- Données de comparaison indirecte : 1 comparaison indirecte non publiée, soumise par le fabricant, ainsi que 2 méta-analyses en réseau (MAenR) publiées (Kadakia 2021, Kishi 2022).

<u>Données à court terme pour les épisodes maniaques ou mixtes</u>

Les études RGH-MD-31, RGH-MD-32 et RGH-MD-33 ont des devis quasi identiques. Il s'agit de 3 essais, multicentriques, à répartition aléatoire et réalisés en double insu, qui ont pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de la cariprazine à celles du placebo chez les personnes ayant des épisodes maniaques ou

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).

mixtes associés au trouble bipolaire de type I. Les études RGH-MD-32 et 33 sont des essais de phase III regroupant 312 et 497 adultes, respectivement, alors que l'étude RGH-MD-31 est un essai de phase II incluant 238 adultes. Pour être admis, les patients devaient être âgés de 18 à 65 ans, être atteints d'un trouble bipolaire de type I, avoir un épisode aigu maniaque ou mixte avec ou sans symptômes psychotiques, être hospitalisés, avoir un score *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS) < 18 et avoir un score *Young Mania Rating Scale* (YMRS) ≥ 20 dont un score ≥ 4 à au moins 2 des items suivants : irritabilité, discours, contenu et comportement perturbateur ou agressif. Les patients présentant un 1er épisode maniaque, un trouble bipolaire à cycles rapides, d'autres comorbidités psychiatriques ou prenant des psychotropes étaient exclus. La répartition aléatoire n'était pas stratifiée. Les patients ont été répartis pour recevoir 1 dose uniquotidienne par voie orale de cariprazine ou d'un placebo. Les doses quotidiennes pour chacune des études sont les suivantes :

- Pour l'étude RGH-MD-31 : cariprazine 3 à 12 mg, placebo;
- Pour l'étude RGH-MD-32 : cariprazine 3 à 12 mg, placebo;
- Pour l'étude RGH-MD-33 : cariprazine 3 à 6 mg, cariprazine 6 à 12 mg, placebo.

Le paramètre d'évaluation principal est la variation du score YMRS par rapport à la valeur initiale. Le paramètre d'évaluation secondaire clé est la variation du *Clinical Global Impression – Severity* (CGI-S) par rapport à la valeur initiale. Ces paramètres sont évalués après 3 semaines de traitement selon différentes méthodes d'imputation des données manquantes. Les seuils de signification bilatéraux sont de 0,05. Pour le contrôle relatif à la multiplicité des analyses statistiques des études, le paramètre secondaire clé est testé seulement si la cariprazine s'avère supérieure au placebo pour le paramètre principal.

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

- Ces études sont de bonne qualité méthodologique.
- Le risque de biais de sélection est considéré comme faible. Un risque de biais de détection est toutefois présent, puisque les effets indésirables différentiels entre la cariprazine et le placebo ont pu compromettre le double insu. De plus, le risque de biais d'attrition est élevé, en raison des taux d'attrition d'environ 30 %. Ces taux sont toutefois similaires à ce qui est observé dans les études à court terme évaluant l'efficacité des antipsychotiques pour le traitement du trouble bipolaire.
- Les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes.
- Les doses quotidiennes recommandées dans la monographie canadienne sont de 1,5 à 6 mg par jour, alors que ces études ont évalué des doses de 3 à 12 mg. Dans les études RGH-MD-31 et 32, une majorité de patients a reçu 1 dose quotidienne supérieure à celle approuvée dans la monographie canadienne (6 mg). Dans l'étude RGH-MD-31, 66,1 et 16,9 % des patients ont reçu 1 dose finale de 12 et 9 mg, respectivement. Pour ce qui est de l'étude RGH-MD-32, 39 et 30 % des patients ont reçu 1 dose finale de 12 et 9 mg, respectivement.
- Le paramètre d'évaluation principal est jugé adéquat dans le contexte du trouble bipolaire. Le YMRS est une échelle validée et reconnue pour les troubles affectifs. Elle est utilisée pour la réalisation d'études cliniques, mais rarement en pratique clinique. Au sein d'un même groupe, la différence cliniquement significative est de 6,6 points (Lukasiewicz 2013).
- Le paramètre d'évaluation secondaire clé, le CGI-S, est une échelle reconnue, validée et utilisée en pratique. Au sein d'un même groupe, la différence cliniquement significative est de 1 point (Leucht 2017, Turkoz 2021).

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).

- La durée de l'étude est courte, ce qui ne permet pas d'apprécier le maintien de la réponse et l'innocuité à long terme. Toutefois, la durée s'apparente aux autres études réalisées pour cette condition médicale.
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation considérés comme cliniquement importants.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont considérés comme étant stricts, ce qui limite la généralisation des résultats en contexte de vie réelle. Toutefois, ils s'apparentent aux critères des autres études menées pour le trouble bipolaire et permettent de bien cerner une population atteinte d'une maladie modérée à grave. De plus, l'inclusion de patients hospitalisés reflète la pratique clinique.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Notons que la population asiatique est surreprésentée par rapport à la population à traiter au Québec dans les études RGH-MD-31 (25 %) et RGH-MD-32 (57 %). Cela pourrait avoir un impact sur les résultats, puisque l'origine ethnique peut influencer le métabolisme. Par ailleurs, les hommes sont aussi surreprésentés dans ces 3 études (52 à 68 %).
- L'utilisation du placebo comme comparateur est déplorée considérant le nombre d'antipsychotiques disponibles. Une étude de non-infériorité par rapport à un traitement actif aurait notamment été réalisable. Cette pratique est toutefois la norme pour le développement des antipsychotiques.

Résultat d'efficacité et d'innocuité

Étude RGH-MD-31

Dans cette étude, la dose quotidienne moyenne est de 8,8 mg. Les principaux résultats sont les suivants :

- Pour le paramètre d'évaluation principal, le YMRS, la différence de la moyenne des moindres carrés (Δ moy. MC) de la cariprazine comparativement au placebo est statistiquement significative (-6,1; intervalle de confiance à 95 % [IC95 %] -8,9 à -3,3; $p \leq 0,0001$).
- Au sein d'un même groupe, les différences des moindres carrées (Δ MC) pour le YMRS sont cliniquement significatives dans tous les groupes (cariprazine : -15,0; placebo : -8,9).
- Pour le paramètre secondaire clé, le CGI-S, la Δ moy. MC de la cariprazine comparativement au placebo est statistiquement significative (-0,6; IC95 % -1,0 à -0,3; $p = 0,0001$).
- Au sein d'un même groupe, la Δ MC pour le CGI-S n'est cliniquement significative que pour la cariprazine (cariprazine : -1,6; placebo : -0,9).

En ce qui a trait à l'innocuité, les principaux effets indésirables concernant la cariprazine comparativement au placebo sont les symptômes extrapyramidaux (SEP; 24,6 % contre 9,3 %), les céphalées (19,5 % contre 20,3 %), l'akathisie (18,6 % contre 5,9 %), la constipation (15,3 % contre 8,5 %), la nausée (15,3 % contre 10,2 %) et la dyspepsie (12,7 % contre 6,8 %). La prise de poids s'observe uniquement avec la cariprazine (0,6 kg). Une augmentation du poids jugée cliniquement significative (≥ 7 %) est observée chez 2,5 % des patients recevant de la cariprazine comparativement à 0 % des patients recevant le placebo. La cariprazine semble avoir un effet neutre sur la prolactine (PRL) et l'intervalle QTc. Il n'y a pas eu de décès et la qualité de vie n'a pas été évaluée dans cette étude.

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).

Étude RGH-MD-32

Dans cette étude, la dose quotidienne moyenne est de 7,5 mg. Les principaux résultats sont les suivants :

- Comparativement au placebo, la Δ moy. MC du YMRS est statistiquement significative pour la cariprazine (-4,3; IC95 % -6,7 à -1,9; p = 0,0004).
- Dans un même groupe, les Δ MC du YMRS sont jugées cliniquement significatives (cariprazine : -19,6; placebo : -15,3).
- Pour le CGI-S, la Δ moy. MC est statistiquement significative pour la cariprazine comparativement au placebo (-0,4; IC95 % -0,7 à -0,1; p = 0,0027).
- Au sein d'un même groupe, les Δ MC pour le CGI-S sont cliniquement significatives (cariprazine : -1,9; placebo : -1,5).

Les principaux effets indésirables concernant la cariprazine comparativement au placebo sont l'akathisie (22,2 % contre 4,5 %), les SEP (15,2 % contre 1,9 %), les céphalées (11,4 % contre 10,4 %), les tremblements (11,4 % contre 3,9 %), la dyspepsie (10,8 % contre 3,2 %), les nausées (10,1 % contre 6,5 %) et les vomissements (10,1 % contre 3,9 %). La prise de poids est similaire entre la cariprazine (0,4 kg) et le placebo (0,3 kg). Une augmentation du poids ≥ 7 % est observée chez 2 % des patients de chacun des groupes. La cariprazine semble avoir un effet neutre sur la PRL et l'intervalle QTc. Il n'y a pas eu de décès. Aucune donnée de qualité de vie n'est disponible.

Étude RGH-MD-33

Les principaux résultats sont les suivants :

- La Δ moy. MC du YMRS est statistiquement significative dans chacun des groupes comparativement au placebo, soit :
  - Cariprazine 3 à 6 mg : -6,1; IC95 % -8,4 à -3,8; p < 0,001
  - Cariprazine 6 à 12 mg : -5,9; IC95 % -8,2 à -3,6; p < 0,001
- Dans un même groupe, les Δ MC du YMRS sont jugées cliniquement significatives pour tous les groupes (cariprazine 3 à 6 mg : -18,6; cariprazine 6 à 12 mg : -18,5; placebo : -12,5).
- Pour le CGI-S, la Δ moy. MC est statistiquement significative pour chacun des groupes comparativement au placebo :
  - Cariprazine 3 à 6 mg : -0,6; IC95 % -0,9 à -0,4; p < 0,001
  - Cariprazine 6 à 12 mg : -0,6; IC95 % -0,9 à -0,3; p < 0,001
- Dans un même groupe, les Δ MC pour le CGI-S sont jugées cliniquement significatives (cariprazine 3 à 6 mg : -1,9; cariprazine 6 à 12 mg : -1,9; placebo : -1,3).

En ce qui a trait à l'innocuité, les principaux effets indésirables concernant la cariprazine 3 à 6 mg, la cariprazine 6 à 12 mg et le placebo sont l'akathisie (17,4 % contre 21,9 % contre 3,7 %), les céphalées (10,8 % contre 11,2 % contre 9,3 %), les nausées (9,6 % contre 11,2 % contre 5,6 %), la constipation (4,8 % contre 10,7 % contre 2,5 %) et l'insomnie (9,0 % contre 10,1 % contre 9,3 %). La prise de poids est plus importante avec la cariprazine (0,6 kg) que le placebo (0,3 kg). Une augmentation du poids ≥ 7 % est observée chez 1, 2 et 2 % des patients recevant de la cariprazine 3 à 6 mg, 6 à 12 mg et le placebo, respectivement. Un patient ayant reçu la cariprazine 3 à 6 mg est décédé d'une cause non liée au traitement. La qualité de vie n'a pas été évaluée dans cette étude.

Somme toute, après 3 semaines de traitement, la cariprazine améliore les scores YMRS et CGI-S de façon plus importante que le placebo chez les personnes ayant un épisode maniaque ou mixte associé au trouble

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).

bipolaire de type I. Ces différences sont jugées cliniquement significatives, mais d'ampleur modeste. Des analyses *post hoc* montrent qu'au-delà de 1 dose quotidienne de 6 mg, le ratio des risques et des bénéfices devient défavorable. La toxicité de la cariprazine semble acceptable dans ces 3 études. Le principal effet indésirable, l'akathisie, peut être pris en charge, notamment par une réduction de la dose, une titration plus lente ou l'ajout de traitement de soutien. La titration rapide de la dose contribue à en augmenter la fréquence. La cariprazine semble causer peu de gain de poids et avoir un effet neutre sur la PRL et l'intervalle QTc. En raison de la courte durée des études, l'effet de la cariprazine sur certains paramètres métaboliques est toutefois difficile à estimer. L'effet de la cariprazine sur la qualité de vie et le fonctionnement des patients n'a pas été étudié. L'absence de ces données est déplorée, surtout qu'il s'agit d'un élément essentiel de la prise en charge des patients.

Données à long terme pour les épisodes maniaques ou mixtes

L'étude RGH-MD-36 est un essai de phase III, multicentrique, non comparatif et sans insu qui a pour but d'évaluer l'innocuité après 16 semaines de traitement à la cariprazine chez 402 adultes ayant des épisodes maniaques ou mixtes associés au trouble bipolaire de type I. Pour être inclus, les patients devaient entre autres être âgés de 18 à 65 ans, avoir un trouble bipolaire de type I, avoir un score YMRS ≥ 18 et un score MADRS < 18. Les patients étaient toutefois exclus s'ils avaient une maladie à cycle rapide, un 1er épisode maniaque, d'autres diagnostics psychiatriques ou s'ils prenaient des psychotropes. Une dose quotidienne de cariprazine 3 à 12 mg était administrée par voie orale. Le paramètre d'évaluation principal est l'innocuité.

La dose quotidienne moyenne est de 6,2 mg et seulement 33 % des patients ont complété l'étude. Les principales raisons d'arrêt sont le retrait du consentement (19,7 %), les effets indésirables (16,4 %), les violations de protocole (13,7 %) et une réponse insuffisante (6,5 %). Les principaux effets indésirables sont l'akathisie (32,6 %), les céphalées (16,7%), la constipation (10,7 %) et les nausées (10,4 %). Le gain de poids moyen est de 0,9 kg et 9,3 % des patients ont eu une augmentation ≥ 7 % de leur poids. Environ 14 % des patients satisfont aux critères relatifs à l'hypotension orthostatique. Aucun patient n'a eu d'allongement du QTc > 500 ms et 28,2 % des patients ont eu une augmentation significative de la créatine kinase (CK). Le bilan lipidique s'améliore chez la majorité des patients. Cependant, des changements de *normal* à *élevé* sont observés concernant le cholestérol total (4,3 %), les LDL (3,6 %), les triglycérides (10,7 %) et le glucose à jeun (5,3 %). Pour les HDL, les valeurs passent de *normal* à *bas* chez 7,0 % des patients. La cariprazine semble maintenir son effet neutre sur la PRL à long terme. Il n'y a pas eu de décès. La qualité de vie n'a pas été évaluée dans cette étude.

Somme toute, après 16 semaines de traitement, l'innocuité de la cariprazine semble acceptable. L'akathisie demeure l'effet indésirable prépondérant et semble être présente surtout en début de traitement. L'impact sur les paramètres métaboliques s'apparente aux autres antipsychotiques atypiques ayant un risque métabolique plus faible. Cependant, des données à plus long terme seront nécessaires pour apprécier pleinement l'impact de la cariprazine sur ces paramètres. L'absence de comparateur et les taux d'abandon importants limitent toutefois l'interprétation des résultats.

Données à court terme pour les épisodes dépressifs

Les études RGH-MD-53, RGH-MD-54 et RGH-MD-56 ont des devis quasi identiques. Il s'agit de 3 essais multicentriques, à répartition aléatoire, réalisés en double insu, qui ont pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de la cariprazine à celles du placebo chez les personnes présentant un épisode dépressif

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).

associé au trouble bipolaire de type I. Les études RGH-MD-53 et 54 sont des essais de phase III regroupant 493 et 488 adultes, respectivement, alors que l'étude RGH-MD-56 est un essai de phase IIb incluant 584 adultes. Les patients admis devaient être âgés de 18 à 65 ans, avoir un trouble bipolaire de type I, avoir un épisode dépressif sans symptômes psychotiques d'une durée de 4 à 12 mois, avoir un score *Hamilton Depression Rating Scale-17 items* (HAMD-17) ≥ 20, dont un score ≥ 2 à l'item 1, avoir un CGI-S ≥ 4 ainsi qu'un YMRS ≤ 12 pour les études RGH-MD-53 et 54 ou ≤ 10 pour l'étude RGH-MD-56. Les patients étaient exclus s'ils avaient une maladie à cycle rapide, d'autres diagnostics psychiatriques, prenaient des psychotropes. Dans les études RGH-MD-53 et 54, les patients étaient exclus s'ils avaient, pour l'épisode actuel, l'échec d'au moins 2 antidépresseurs et/ou à au moins 1 des traitements suivants : la quétiapine, lurasidone ou l'association olanzapine/fluoxétine (Symbyax[MC], non commercialisé au Canada). Dans l'étude RGH-MD-56, il s'agissait de l'échec d'au moins 2 des traitements suivants : l'association olanzapine/fluoxétine, la quétiapine, le lithium (en monothérapie) ou l'association d'un stabilisateur de l'humeur à un antidépresseur. La répartition aléatoire n'était pas stratifiée. Les patients ont été répartis pour recevoir 1 dose uniquotidienne par voie orale de cariprazine ou d'un placebo. Les doses dans chacune des études sont les suivantes :

- Dans l'étude RGH-MD-53 : cariprazine 1,5 mg, cariprazine 3 mg, placebo;
- Dans l'étude RGH-MD-54 : cariprazine 1,5 mg, cariprazine 3 mg, placebo;
- Dans l'étude RGH-MD-56 : cariprazine 0,75 mg, cariprazine 1,5 mg, cariprazine 3 mg, placebo.

La dose de 0,75 mg a été incluse dans l'étude RGH-MD-56 pour la validation de l'essai. Le paramètre d'évaluation principal est la variation du score MADRS à la semaine 6 par rapport à la valeur initiale. Le paramètre d'évaluation secondaire clé est la variation du score CGI-S dans la même période. Les seuils de signification bilatéraux sont de 0,05. Afin de contrôler pour la multiplicité des analyses, une séquence d'analyse hiérarchisée a été utilisée.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne des études RGH-MD-53, RGH-MD-54 et RGH-MD-56 sont les suivants :

- Ces études sont de bonne qualité méthodologique.
- Le risque de biais de sélection est considéré comme faible. Un risque de biais de détection et d'attrition est toutefois présent. En effet, les effets indésirables différentiels entre la cariprazine et le placebo ont pu compromettre le double insu. Ces taux sont toutefois similaires à ce qui est observé dans les études à court terme évaluant les traitements pour cette pathologie.
- Les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes.
- L'absence de comparateur actif est une limite empêchant de bien évaluer l'ampleur de l'effet.
- Le paramètre d'évaluation principal est jugé adéquat pour cette pathologie. Le MADRS est une échelle validée et reconnue pour l'évaluation des symptômes dépressifs. Elle est utilisée pour la réalisation d'études cliniques, mais rarement en pratique clinique. Dans la documentation scientifique, aucune valeur de signification clinique n'a été relevée pour les épisodes dépressifs associés au trouble bipolaire.
- Le paramètre d'évaluation secondaire clé, le CGI-S, est jugé adéquat dans le contexte du trouble bipolaire. Au sein d'un même groupe, la différence cliniquement significative est de 1 point (Leucht 2017, Turkoz 2021).
- La taille d'échantillon n'est pas atteinte dans les études RGH-MD-53 et 56, notamment en raison du taux d'abandon plus élevé que celui calculé. La puissance de ces études est donc affectée.

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 plan statistique est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation considérés comme cliniquement importants.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- Les critères d'inclusion et d'exclusion des études sont jugés adéquats, puisqu'ils s'apparentent aux critères des autres études pour cette pathologie et qu'ils permettent de bien cerner une population atteinte d'une maladie modérée à grave. Les critères très stricts limitent toutefois la généralisation des résultats.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. La population étudiée est somme toute représentative de celle traitée au Québec, à l'exception notamment de l'exclusion des patients ayant une maladie à cycle rapide et chez ceux ayant des comorbidités physiques ou psychiatriques.
- L'utilisation du placebo comme comparateur est déplorée considérant le nombre d'antipsychotiques disponibles. Cette pratique est toutefois la norme pour le développement des antipsychotiques.

Résultat d'efficacité et d'innocuité

Étude RGH-MD-53

Les principaux résultats sont les suivants :

- Lorsque comparée au placebo, la Δ moy. MC du MADRS n'est statistiquement significative que pour la cariprazine 1,5 mg :
  - Cariprazine 1,5 mg : -2,5; IC95 % -4,6 à -0,4; p = 0,0417;
  - Cariprazine 3 mg : -1,8; IC95 % -3,9 à 0,4; p = 0,1051.
- La Δ moy. MC du CGI-S est statistiquement significative pour la cariprazine 1,5 mg comparativement au placebo (-0,3; IC95 % -0,6 à -0,1; p = 0,0417). En raison de l'analyse hiérarchisée, la Δ moy. MC du CGI-S pour la dose de 3 mg est exploratoire (-0,2; IC95 % -0,4 à 0,1).

En ce qui a trait à l'innocuité, les principaux effets indésirables les plus fréquents concernant la cariprazine 1,5 mg, la cariprazine 3 mg et le placebo sont l'akathisie (5,4 % contre 9,5 % contre 1,8 %), la fébrilité (2,4 % contre 7,0 % contre 3,0 %), les nausées (7,8 % contre 5,1 % contre 3,0 %) et la fatigue (5,4 % contre 3,2 % contre 1,2 %). L'augmentation du poids est faible avec la cariprazine (0 à 0,5 kg), alors que les patients recevant le placebo en ont perdu (-0,2 kg). La proportion de patients ayant eu une augmentation de poids ≥ 7 % est plus important avec la cariprazine (2 %) qu'avec le placebo (0 %). La proportion des patients ayant une élévation cliniquement significative des triglycérides et du glucose à jeun est similaire entre les groupes. La cariprazine semble avoir un effet neutre sur la PRL et l'intervalle QTc. Aucune donnée de qualité de vie n'est disponible.

Étude RGH-MD-54

Les principaux résultats sont les suivants :

- La Δ moy. MC du MADRS est statistiquement significative pour chacun des groupes comparativement au placebo :
  - Cariprazine 1,5 mg : -2,5; IC95 % -4,6 à -0,4; p = 0,0331;
  - Cariprazine 3 mg : -3,0; IC95 % -5,1 à -0,9; p = 0,0103.
- Pour chacun des groupes, la Δ moy. MC du CGI-S n'est pas statistiquement significative comparativement au placebo :

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).

- Cariprazine 1,5 mg : -0,2; IC95 % -0,5 à 0; p = 0,0714;
- Cariprazine 3 mg : -0,3; IC95 % -0,5 à 0; p = 0,0662.

Pour l'innocuité, les principaux effets indésirables concernant la cariprazine 1,5 mg, la cariprazine 3 mg et le placebo sont les nausées (3,8 % contre 9,1 % contre 0,6 %), les céphalées (4,5 % contre 7,3 % contre 8,2 %), l'insomnie (4,5 % contre 7,3 % contre 7,0 %), la fébrilité (1,3 % contre 7,3 % contre 3,8 %) et l'akathisie (6,4 % contre 5,5 % contre 3,2 %). Les patients recevant de la cariprazine ont pris du poids (0,45 à 0,48 kg), alors que les patients recevant le placebo en ont perdu (-0,27 kg). Une augmentation de poids ≥ 7 % est observée chez 0, 3 et 0 patients recevant de la cariprazine 1,5 mg, 3 mg et placebo, respectivement. La PRL et l'intervalle QTc ne semblent pas influencés par la prise de cariprazine. La proportion des patients ayant une élévation cliniquement significative des triglycérides et du glucose à jeun est similaire entre les groupes. Il y a eu un suicide avant la répartition aléatoire. La qualité de vie n'a pas été évaluée dans cette étude.

Étude RGH-MD-56
Les principaux résultats sont les suivants :

- La Δ moy. MC du MADRS, lorsque comparée au placebo, n'est statistiquement significative que pour la cariprazine 1,5 mg :
  - Cariprazine 0,75 mg : -1,9; IC95 % -4,3 à 0,5; p = 0,129
  - Cariprazine 1,5 mg : -4,0; IC95 % -6,3 à –1,6; p = 0,003
  - Cariprazine 3 mg : -2,5; IC95 % -4,9 à -0,1; p = 0,112
- La Δ moy. MC du CGI-S est statistiquement significative pour la cariprazine 1,5 mg comparativement au placebo (-0,4; IC95 % -0,6 à -0,1; p = 0,013). En raison de l'analyse hiérarchisée, l'analyse de la Δ moy. MC du CGI-S est exploratoire pour la dose de 0,75 mg (-0,1; IC95 % -0,4 à 0,1) et 3 mg (-0,3; IC95 % -0,5 à 0).

Quant à l'innocuité, les principaux effets indésirables concernant la cariprazine 0,75 mg, 1,5 mg, 3 mg et le placebo sont l'akathisie (2,8 % contre 4,8 % contre 14,4 % contre 1,4 %), l'insomnie (11,3 % contre 6,8 % contre 11,6 % contre 8,3 %), les nausées (8,5 % contre 8,2 % contre 8,2 % contre 4,8 %) et les céphalées (7,8 % contre 6,8 % contre 6,8 % contre 11,0 %). La prise de poids est plus importante avec la cariprazine (0,63 à 1,10 kg) qu'avec le placebo (0,1 kg) et 2 à 7 % des patients ont vu leur poids augmenter ≥ 7 % avec la cariprazine comparativement à 4 % avec le placebo. Plus de patients dans le groupe cariprazine 0,75 mg ont une élévation cliniquement significative des triglycérides. Une augmentation significative du glucose à jeun s'observe plus fréquemment chez les patients recevant de la cariprazine 0,75 mg et 3 mg, comparativement à ceux recevant la cariprazine 1,5 mg ou le placebo. En ce qui a trait à la qualité de vie, une analyse *post hoc* a évalué la fonctionnalité des patients en se basant sur le *Functioning Assessment Short Test* (FAST) dans lequel un score plus élevé correspond à une diminution du fonctionnement. Après 8 semaines de traitement, le fonctionnement des patients s'améliore, mais ils demeurent modérément affectés par leur maladie, et ce, dans tous les groupes incluant le placebo.

Somme toute, après 6 semaines de traitement, la cariprazine 1,5 mg améliore le MADRS de façon plus importante que le placebo. Les résultats sont discordants pour la dose de 3 mg. La maladie ne s'est pas détériorée, mais l'amélioration n'est pas jugée cliniquement significative. Aucun nouveau signal d'innocuité n'a été détecté comparativement aux autres indications de la cariprazine. L'akathisie est le principal effet indésirable. Sa fréquence semble moindre dans les études concernant les épisodes

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).

dépressifs que dans celles portant sur les épisodes maniaques ou mixtes. Cela est probablement lié à une titration plus lente et à une dose plus faible. La cariprazine semble causer peu de gain de poids à ces doses et semble avoir un effet neutre sur la PRL et l'intervalle QTc. En raison de la courte durée des études, il est cependant difficile de statuer sur l'impact de la cariprazine sur certains paramètres métaboliques. Peu de données sont disponibles pour quantifier l'effet de la cariprazine sur la qualité de vie et le fonctionnement des patients, ce qui est déploré considérant l'importance de cet aspect pour les patients.

Comparaisons indirectes

En l'absence de données les comparant directement, le fabricant a soumis une MAenR non publiée ayant pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de la cariprazine en monothérapie à celle des autres antipsychotiques atypiques oraux et stabilisateurs de l'humeur disponibles au Canada chez les patients présentant un épisode dépressif, maniaque ou mixte associé au trouble bipolaire de type I. Celle-ci n'a pas été retenue puisque 2 MAenR publiées, jugées de meilleure qualité méthodologique et ayant une revue de littérature plus récente ont été répertoriées par l'INESSS. Il s'agit des publications de Kishi 2022 concernant le traitement aigu en monothérapie des épisodes maniaques ou mixtes et de Kadakia 2021 pour les épisodes dépressifs.

En concordance avec l'indication de Santé Canada, ces comparaisons indirectes portent sur les traitements aigus utilisés en monothérapie pour le trouble bipolaire. Chacune des MAenR comportent plusieurs limites telles que de l'information manquante sur la méthodologie et de l'hétérogénéité entre les études en ce qui concerne la population incluse et le paramètre d'évaluation principal. Ces limites rendent incertains les constats sur l'efficacité et l'innocuité comparative de la cariprazine avec d'autres traitements actifs. De plus, il a été considéré que les constats issus de ces comparaisons indirectes apportaient peu, puisqu'en pratique clinique, de l'avis des cliniciens, il est peu fréquent qu'un traitement en monothérapie soit utilisé pour traiter les patients atteints de trouble bipolaire. Finalement, les traitements amorcés lors d'un épisode aigu doivent idéalement pouvoir être poursuivis comme traitements de maintien, toutefois ces données ne sont pas disponibles concernant la cariprazine.

Perspective du patient

Au cours l'évaluation de la cariprazine, l'INESSS a reçu 2 communications d'associations de patients.

Le Réseau Avant de Craquer offre du soutien aux proches des personnes atteintes d'un trouble de santé mentale. Cette association mentionne qu'« un traitement adéquat, on le sait, permet de favoriser le bien-être de la personne, ainsi que son implication dans la société et sur le marché du travail. Il permet par conséquent de réduire les impacts humains, sociaux et économiques de la maladie mentale, notamment en diminuant le nombre d'hospitalisations des personnes ayant un trouble de bipolarité ». Les thérapies novatrices doivent traiter les 2 pôles de la maladie, tout en tenant compte des effets indésirables des traitements. Elles doivent également être accessibles.

Le *Mood Disorders Society of Canada*, rapporte le témoignage de 5 adultes atteints de trouble bipolaire et de 3 proches aidants ainsi que des commentaires obtenus par l'entremise des forums de discussions sur le site web de l'organisme et le résumé de sondages. La récurrence des épisodes de cette maladie chronique a un grand impact sur la qualité de vie. Le manque d'efficacité de plusieurs traitements mène à une perte d'espoir chez certains patients. De plus, certaines décisions et actions prises durant un épisode maniaque peuvent avoir de lourdes conséquences. Quant aux épisodes dépressifs, ils sont difficiles à gérer

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).

et une bonne proportion de patients mentionne que leurs symptômes ne sont pas bien contrôlés. L'effet indésirable le plus rapporté est le gain pondéral, et ce dernier a un impact sur le développement de diverses comorbidités. Les proches aidants ressentent de l'anxiété et du stress lié à leur rôle, ce qui affecte leur santé physique et psychologique. Afin de limiter l'impact négatif de cette maladie sur le patient et ses proches, l'offre de traitement doit être améliorée. Des traitements efficaces qui agissent rapidement et qui ont un profil d'innocuité favorable sont recherchés. Des traitements pouvant être utilisés pendant la phase de maintien sont considérés comme essentiels. L'accès équitable aux traitements est aussi une préoccupation des patients.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu 1 communication d'un clinicien et 1 autre d'un regroupement d'experts (CANMAT). Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent aussi de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Le trouble bipolaire est une maladie chronique qui nécessite un traitement à long terme. Lors d'une exacerbation des symptômes (phase aigüe), les cliniciens souhaitent pouvoir prescrire un traitement que les patients pourront poursuivre comme traitement de maintien. Les associations de traitement sont souvent nécessaires pour contrôler les symptômes de la maladie, et ce, pour les 2 pôles. Malgré les traitements disponibles, de nombreux patients n'arrivent pas à atteindre une rémission des symptômes et un rétablissement fonctionnel. Chez certains patients, la qualité de vie demeure réduite pendant les périodes d'euthymie, et ce, malgré un traitement adéquat. Le rétablissement fonctionnel est un aspect important dans la prise de cette pathologie.

Pour le traitement aigu des épisodes maniaques ou mixtes, un traitement à début d'action rapide est essentiel. En effet, les cliniciens considèrent qu'un traitement aigu doit offrir une rémission rapide, et ce, pour la majorité des patients. Ceux actuellement disponibles agissent en 24 à 48 heures. La longue demi-vie de la cariprazine et de ses métabolites est considérée comme un désavantage dans ce contexte, puisque le début d'action s'en trouve retardé.

Bien qu'elle puisse être utilisée en monothérapie, les cliniciens considèrent qu'en pratique clinique, la cariprazine sera surtout utilisée en association avec un stabilisateur de l'humeur, comme c'est actuellement le cas pour la majorité des antipsychotiques disponibles. L'absence de donnée d'association de la cariprazine avec les stabilisateurs de l'humeur, notamment l'acide valproïque ou le lithium, est déplorée. Par ailleurs, les résultats des études en monothérapie sont jugés décevants, puisqu'une proportion substantielle de patients ayant reçu de la cariprazine n'a pas atteint de rémission, objectif important en contexte de vie réelle. Il est possible que la durée des études ait été trop courte pour mesurer pleinement l'impact de la cariprazine quant à l'atteinte d'une rémission, notamment en raison de sa longue demi-vie. De plus, l'absence de données de maintien constitue aussi un désavantage. Certains cliniciens consultés considèrent, pour l'ensemble des raisons invoquées, que la cariprazine, bien que mentionnée comme traitement de 1re intention dans les lignes directrices du CANMAT, a peu de place dans l'arsenal thérapeutique pour le traitement aigu d'un épisode maniaque ou mixte.

Quant au traitement des épisodes dépressifs, les combinaisons de traitements sont fréquentes et des options supplémentaires de traitement sont nécessaires, puisque celles-ci s'épuisent rapidement. Bien que la rémission d'un épisode maniaque soit possible avec les traitements actuels, la rémission d'un

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).

épisode dépressif est souvent difficile. Le nombre d'options thérapeutiques est plus limité pour le traitement des épisodes dépressifs que pour les traitements des épisodes maniaques ou mixtes. En effet, il est mentionné que la lurasidone et la quétiapine sont les seuls antipsychotiques approuvés au Canada pour le traitement des épisodes dépressifs associés au trouble bipolaire. Certains patients ne répondent pas ou ne tolèrent pas la quétiapine ou la lurasidone. Par ailleurs, l'utilisation d'antidépresseurs en monothérapie n'est pas recommandée en raison du risque d'aggravation de la maladie (induction d'un virage maniaque). Certains cliniciens mentionnent que les résultats des études avec la cariprazine sont décevants, puisque la gravité de la maladie demeure similaire entre les groupes. L'absence de donnée de maintien est aussi un frein à son utilisation. La cariprazine semble malgré tout avoir une place dans l'arsenal thérapeutique, en raison du nombre limité d'options.

Quant au profil d'innocuité de la cariprazine, l'akathisie est l'effet indésirable le plus fréquent. Son taux semble plus élevé qu'avec certains autres antipsychotiques atypiques utilisés pour le traitement de cette maladie, ce qui préoccupe les cliniciens. De plus, une titration rapide des doses augmente sa fréquence. Des données à plus long terme seront nécessaires, notamment pour évaluer sa prévalence, les facteurs de risque et son évolution dans le temps. Cet effet peut être pris en charge en ajustant la dose, en ajoutant des traitements de soutien ou en cessant le traitement. Comme avec les autres antipsychotiques atypiques, un suivi des différents paramètres métaboliques sera également nécessaire. Globalement, les cliniciens considèrent que le profil d'innocuité de la cariprazine s'apparente à celui des autres antipsychotiques atypiques ayant un risque métabolique plus faible. Un profil neutre concernant la prise de poids et la lipémie, par exemple, est particulièrement important, puisque les complications cardiovasculaires liées aux effets indésirables métaboliques de certains antipsychotiques contribuent à diminuer de façon significative l'espérance de vie des personnes atteintes de trouble bipolaire. De plus, un risque accru de cancer du sein a été observé chez les femmes exposées à des antipsychotiques induisant une élévation de la prolactine. La cariprazine semble être une option sécuritaire chez ces femmes. Elle n'est pas associée à la sédation ni à la somnolence, ce qui a un impact positif sur la qualité de vie et le fonctionnement. Il demeure que les données sur la cariprazine sont à court terme, ce qui rend difficile de porter des conclusions sur l'innocuité.

Comparativement à d'autres options thérapeutiques, l'utilisation de la cariprazine est relativement simple, puisqu'elle ne nécessite pas de dosage sérique. Finalement, la longue demi-vie de la cariprazine et de ses métabolites permet de maintenir des concentrations plasmatiques thérapeutiques plus longtemps. Cette caractéristique est intéressante pour l'efficacité, mais pourrait représenter un désavantage si des effets indésirables graves sont présents.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

- Le trouble bipolaire est une maladie chronique et invalidante pour laquelle il n'existe pas de traitement curatif. La présentation et l'intensité des symptômes, tout comme la réponse aux traitements, varient d'une personne à l'autre.
- Un besoin de traitements efficaces dont la posologie, le mode d'administration et le profil d'effets indésirables favorisent l'observance est présent, pour le traitement, tant aigu que de maintien, des épisodes dépressifs, maniaques ou mixtes associés au trouble bipolaire de type I. Le besoin est

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).

toutefois plus important pour le traitement des épisodes dépressifs, puisque les traitements disponibles sont moins nombreux.

- Pour les épisodes maniaques ou mixtes associés au trouble bipolaire de type I, les études RGH-MD-31, RGH-MD-32 et RGH-MD-33 sont de bonne qualité méthodologique. Dans ces études à court terme, la cariprazine à 1 dose quotidienne de 3 à 12 mg est plus efficace que le placebo pour diminuer les symptômes maniaques ou mixtes, selon le YMRS et le CGI-S. Bien que les différences sur ces échelles soient cliniquement significatives, puisqu'elles excèdent le seuil établi dans la documentation scientifique (pour tous les groupes à l'exception du placebo dans l'étude RGH-MD-31 pour le CGI-S), les cliniciens sont d'avis que l'ampleur de l'efficacité est modeste tout au plus.
- Bien que les essais aient évalué 1 dose quotidienne allant jusqu'à 12 mg, la dose quotidienne maximale approuvée par Santé Canada pour le traitement des épisodes maniaques ou mixtes est de 6 mg. Le ratio des risques et des bénéfices a été considéré comme défavorable au-delà de 6 mg par jour, en raison d'une augmentation des effets indésirables sans gain d'efficacité significatif.
- Pour les épisodes dépressifs associés au trouble bipolaire de type I, les études RGH-MD-53, RGH-MD-54 et RGH-MD-56 sont de bonne qualité méthodologique. Dans ces études à court terme, 1 dose de cariprazine 1,5 mg par jour est plus efficace que le placebo pour diminuer les symptômes dépressifs, selon le MADRS et CGI-S, à l'exception du CGI-S dans l'étude RGH-MD-54. Des résultats discordants sont observés avec la dose de 3 mg. Elle ne se distingue du placebo que dans l'étude RDH-MD-54, et ce, seulement pour le score MADRS. Cependant, les études RGH-MD-53 et RGH-MD-56 manquent de puissance, notamment en raison des taux d'abandon importants. Les résultats ne sont pas jugés cliniquement significatifs par les cliniciens, puisque la gravité de la maladie demeure similaire entre les traitements.
- L'akathisie est l'effet indésirable prépondérant et semble être présente surtout en début de traitement. Celle-ci peut être prise en charge en ajustant la dose ou en ajoutant des traitements de soutien. Dans les études à court terme, une augmentation cliniquement significative du poids (≥ 7 %) est présente chez environ 2 % des patients et le gain de poids est inférieur à 0,5 kg. Après 16 semaines de traitement, une augmentation significative du poids est présente chez 9,3 % des patients. La cariprazine est peu sédative. Son effet neutre sur la PRL laisse présager une réduction des troubles de la libido et des risques de cancer du sein associés. L'absence d'effets significatifs sur les paramètres cardiaques est intéressante dans cette population à haut risque de complications cardiovasculaires.
- Les données de qualité de vie sont fragmentaires. Le fonctionnement des patients et leur contribution à la société sont des éléments centraux de la prise en charge. L'absence de données dans la majorité des études sur ces aspects de la maladie est une limite importante.
- Les seules données comparatives directes sont contre le placebo.
- Les patients et leurs proches témoignent de l'impact important du trouble bipolaire sur le fonctionnement social et la capacité à l'emploi. La morbidité associée aux épisodes dépressifs engendre une détresse significative chez les patients et leurs proches aidants. Les options de traitement sont limitées, particulièrement pour les épisodes dépressifs. Ils considèrent important que les traitements puissent induire une rémission des symptômes dans les 2 pôles de la maladie tout en ayant des effets indésirables acceptables.
- Les cliniciens reconnaissent l'impact de la maladie sur le fonctionnement et la qualité de vie des patients. Ils mentionnent la nécessité d'avoir des traitements efficaces dont le profil d'innocuité est favorable pour les 2 pôles de la maladie, et ce, pour le traitement tant aigu que de maintien. Pour

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 épisodes maniaques aigus, les cliniciens considèrent que le début d'action de la cariprazine est trop long pour en faire une option de choix. Les options actuellement disponibles induisent une amélioration significative des symptômes en 24 à 48 heures. Quant au traitement des épisodes dépressifs aigus, la cariprazine serait une option supplémentaire dans l'arsenal thérapeutique pour ce pôle de la maladie où les options sont limitées.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Pour le traitement des épisodes maniaques ou mixtes associés au trouble bipolaire de type I :
Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription pouvant exercer leur droit de vote sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de la cariprazine n'est pas reconnue pour le traitement des épisodes maniaques ou mixtes associés au trouble bipolaire de type I.

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

Motifs de la position unanime

- Les membres sont d'avis que la cariprazine en monothérapie permet à court terme de réduire les symptômes maniaques ou mixtes. Toutefois, l'ampleur de l'efficacité est modeste tout au plus.
- La majorité des patients ont reçu 1 dose qui n'est pas recommandée dans la monographie de produit canadienne, soit 1 dose de plus de 6 mg par jour. Au-delà de la dose maximale recommandée de 6 mg par jour, le ratio des risques et des bénéfices devient défavorable. L'augmentation des effets indésirables n'est plus contrebalancée par un gain d'efficacité.
- Les membres jugent que l'ensemble de la preuve fournie est insuffisant. Les résultats des études ne correspondent pas à l'utilisation qui serait faite en pratique clinique, où la cariprazine serait majoritairement combinée à d'autres traitements (p. ex. stabilisateur de l'humeur). De plus, les données actuelles n'informent pas sur l'efficacité de la cariprazine comme traitement de maintien. Le maintien de la réponse et l'atteinte d'une rémission sont des aspects importants de la prise en charge de cette maladie chronique. Lors d'une exacerbation des symptômes (phase aigüe), les cliniciens souhaitent pouvoir prescrire un médicament que les patients pourront poursuivre comme traitement de maintien.
- Les seules données comparatives directes sont contre le placebo. Les membres sont d'avis que, bien que cette pratique soit la norme pour le développement des antipsychotiques, une étude avec un devis de non-infériorité aurait été réalisable et préférable.
- Le profil d'innocuité de la cariprazine semble globalement favorable aux yeux des membres et s'apparente à celui des autres antipsychotiques atypiques ayant un plus faible risque métabolique. Ils remarquent que l'akathisie est le principal effet indésirable, mais elle peut être prise en charge en utilisant une titration plus lente, en ajustant la dose, en cessant le médicament ou en ajoutant des traitements de soutien. La cariprazine a un effet neutre sur la prolactine, ce qui constitue un avantage pour réduire les conséquences sur la libido et celles de natures endocriniennes. Des données à long terme seront cependant nécessaires pour évaluer pleinement l'impact de la cariprazine, notamment sur les paramètres métaboliques.

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'absence de données de qualité de vie est déplorée par les membres, puisque le rétablissement fonctionnel des patients fait partie intégrante du plan de traitement. Il en va de même pour l'absence de données d'hospitalisation.
- Des options supplémentaires permettant de traiter les 2 pôles de la maladie constitueraient un avantage. Les membres jugent toutefois que le besoin de santé est comblé par les traitements déjà inscrits sur les listes. Ces derniers ont un début d'action rapide, ce qui est essentiel dans le traitement aigu des épisodes maniaques ou mixtes. La longue demi-vie de la cariprazine retarde son début d'action, ce qui constitue un désavantage dans ce contexte par rapport aux traitements actuellement disponibles.

Pour le traitement des épisodes dépressifs associés au trouble bipolaire de type I :
Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription pouvant exercer leur droit de vote sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de la cariprazine n'est pas reconnue pour le traitement des épisodes dépressifs associés au trouble bipolaire de type I.

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

Motifs de la position unanime
- Les membres sont d'avis que la cariprazine 1,5 mg en monothérapie permet à court terme de réduire les symptômes dépressifs. La maladie ne s'est pas détériorée, mais la cariprazine ne semble pas améliorer significativement la gravité de la maladie. Quant à la cariprazine 3 mg, les résultats sont discordants par rapport à ceux observés avec la dose plus faible.
- Les membres jugent que l'ensemble de la preuve fournie est insuffisant. Les résultats des études ne correspondent pas à l'utilisation qui serait faite en pratique clinique, où la cariprazine serait majoritairement combinée à d'autres traitements (p. ex. stabilisateur de l'humeur). De plus, les données actuelles n'informent pas sur l'efficacité de la cariprazine comme traitement de maintien. Le maintien de la réponse et l'atteinte d'une rémission sont des aspects importants de la prise en charge de cette maladie chronique. Lors d'une exacerbation des symptômes (phase aigüe), les cliniciens souhaitent pouvoir prescrire un médicament que les patients pourront poursuivre comme traitement de maintien.
- Les seules données comparatives directes sont contre le placebo. Les membres sont d'avis que, bien que cette pratique soit la norme pour le développement des antipsychotiques, une étude avec un devis de non-infériorité aurait été réalisable et préférable.
- Une meilleure tolérance a été observée avec la cariprazine dans les études sur les épisodes dépressifs, comparativement aux études portant sur les épisodes maniaques ou mixtes. Cela est probablement dû à des doses plus faibles et à une titration plus lente. Aux yeux des membres, le profil d'innocuité de la cariprazine s'apparente à celui des autres antipsychotiques atypiques ayant un plus faible risque métabolique. L'akathisie est le principal effet indésirable et elle peut généralement être prise en charge. La cariprazine semble avoir un effet neutre sur la prolactine, ce qui pourrait constituer un avantage pour réduire les conséquences sur la libido et celles de natures endocriniennes. Cependant, la durée des études ne permet pas d'évaluer l'innocuité à long terme.

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).

- Peu de données sont disponibles pour quantifier l'effet de la cariprazine sur la qualité de vie et le fonctionnement des patients, ce qui est déploré considérant l'importance de cet aspect dans le plan de prise en charge des patients. Des données *post hoc* d'une étude suggèrent que le fonctionnement des patients s'améliore, mais qu'ils demeurent modérément affectés par leur maladie, et ce, dans tous les groupes incluant le placebo. De plus, il y a absence de données d'hospitalisation.
- Les membres sont d'avis qu'un besoin de santé est présent dans le traitement aigu de ce pôle de la maladie en raison du nombre d'options limité. Toutefois, il est difficile de conclure que la cariprazine peut le combler, en raison des incertitudes énoncées.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Allergan Inc.** Monographie de produit VRAYLAY[MC]. Ontario; avril 2022.
- **Calabrese JR, Keck PE Jr, Starace A, et coll.** Efficacy and safety of low- and high-dose cariprazine in acute and mixed mania associated with bipolar I disorder: a double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychiatry 2015;76(3):284-92.
- **Durgam S, Earley W, Lipschitz A, et coll.** An 8-week randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with bipolar I depression. Am J Psychiatry 2016;173(3):271-81.
- **Durgam S, Starace A, Li D, et coll.** The efficacy and tolerability of cariprazine in acute mania associated with bipolar I disorder: a phase II trial. Bipolar Disorders 2015;17:63-75.
- **Earley W, Burgess MV, Rekeda L, et coll.** Cariprazine treatment of bipolar depression: A randomized double-blind placebo-controlled phase 3 study. Am J Psychiatry 2019;176(6):439-48.
- **Earley WR, Burgess MV, Khan B, et coll.** Efficacy and safety of cariprazine in bipolar I depression: A double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Bipolar Disord 2020;22(4):372-84.
- **Gaudiano BA, Weinstock LM, Miller IW**. Improving treatment adherence in bipolar disorder: a review of current psychosocial treatment efficacy and recommendations for future treatment development. Behav Modif 2008;32(3):267-301.
- **Geddes JR, Miklowitz DJ.** Treatment of bipolar disorder. Lancet 2013;381(9878):1672-82.
- **Heres S, Lambert M, Vauth R.** Treatment of early episode in patients with schizophrenia: the role of long acting antipsychotics. Eur Psychiatry 2014;29 Suppl 2:1409-13.
- **Kadakia A, Dembek C, Heller V, et coll.** Efficacy and tolerability of atypical antipsychotics for acute bipolar depression: a network meta-analysis. BMC Psychiatry 2021;21(1):249.
- **Ketter TA, Sachs GS, Durgam S, et coll.** The safety and tolerability of cariprazine in patients with manic or mixed episodes associated with bipolar I disorder: A 16-week open-label study. J Affect Disord 2018;225:350-6.
- **Kishi T, Ikuta T, Matsuda Y, et coll.** Pharmacological treatment for bipolar mania: a systematic review and network meta-analysis of double-blind randomized controlled trials. Mol Psychiatry 2022;27(2):1136-44.
- **Leucht S, Fennema H, Engel RR, et coll.** What does the MADRS mean? Equipercentile linking with the CGI using a company database of mirtazapine studies. J Affect Disord 2017;210:287-93.
- **Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et coll.** Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Engl J Med 2005;353(12):1209-23.
- **Lukasiewicz M, Gerard S, Besnard A, et coll.** Young Mania Rating Scale: how to interpret the numbers? Determination of a severity threshold and of the minimal clinically significant difference in the EMBLEM cohort. Int J Methods Psychiatr Res 2013;22(1):46-58.
- **Mcdonald KC, Bulloch AG, Duffy A, et coll.** Prevalence of bipolar I and II disorder in Canada. Can J Psychiatry 2015;60(3):151-6.
- **McIntyre RS, Suppes T, Earley W, et coll.** Cariprazine efficacy in bipolar I depression with and without concurrent manic symptoms: post hoc analysis of 3 randomized, placebo-controlled studies. CNS Spectr 2020;25(4):502-10.

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).

- **Perlis RH, Ostacher MJ, Patel JK, et coll.** Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). Am J Psychiatry 2006;163(2):217-24.
- **Sachs GS, Greenberg WM, Starace A, et coll.** Cariprazine in the treatment of acute mania in bipolar I disorder: a double-blind, placebo-controlled, Phase III trial. J Affect Disord 2015;174:296-302.
- **Schaffer A, Isometsä ET, Tondo L, et coll.** Epidemiology, neurobiology and pharmacological interventions related to suicide deaths and suicide attempts in bipolar disorder: Part I of a report of the International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide in Bipolar Disorder. Aust N Z J Psychiatry 2015;49(9):785-802.
- **Turkoz I, Alphs L, Singh J, et coll.** Clinically meaningful changes on depressive symptom measures and patient-reported outcomes in patients with treatment-resistant depression. Acta Psychiatr Scand 2021;143(3):253-63.
- **Vieta E, Calabrese JR, Whelan J, et coll.** The efficacy of cariprazine on function in patients with bipolar depression: a post hoc analysis of a randomized controlled trial. Curr Med Res Opin 2021;37(9):1635-43.
- **Webb RT, Lichtenstein P, Larsson H, et coll.** Suicide, hospital-presenting suicide attempts, and criminality in bipolar disorder: examination of risk for multiple adverse outcomes. J Clin Psychiatry 2014;75(8):e809-16.
- **Westman J, Hällgren J, Wahlbeck K, et coll.** Cardiovascular mortality in bipolar disorder: a population-based cohort study in Sweden. BMJ Open 2013;3(4):e002373.
- **Yatham LN, Chakrabarty T, Bond DJ, et coll.** Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) recommendations for the management of patients with bipolar disorder with mixed presentations. Bipolar Disord 2021;23(8):767-88.
- **Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, et coll.** Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. Bipolar Disord 2018;20(2):97-170.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

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).

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Listes/conditions/précisions
Abbott	Ensure Plus	formule nutritive – polymérique restreinte en résidus	Liq.	235 ml	Inscription – Avec conditions	Liste des médicaments RGAM Médicament d'exception
Allergan	Vraylar	cariprazine	Caps.	1,5 mg	Refus d'inscription	Listes des médicaments Valeur thérapeutique
Allergan	Vraylar	cariprazine	Caps.	3 mg	Refus d'inscription	Listes des médicaments Valeur thérapeutique
Allergan	Vraylar	cariprazine	Caps.	4,5 mg	Refus d'inscription	Listes des médicaments Valeur thérapeutique
Allergan	Vraylar	cariprazine	Caps.	6 mg	Refus d'inscription	Listes des médicaments Valeur thérapeutique
B.M.S.	Opdivo	nivolumab	Sol. Perf. I.V.	10 mg/ml (4 ml)	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Ajouter une indication reconnue En association avec l'ipilimumab
B.M.S.	Opdivo	nivolumab	Sol. Perf. I.V.	10 mg/ml (10 ml)	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Ajouter une indication reconnue En association avec l'ipilimumab
B.M.S.	Yervoy	ipilimumab	Sol. Perf. I.V.	5 mg/ml (10 ml et 40 ml)	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments - Établisssements Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Ajouter une indication reconnue En association avec le nivolumab
GSK	Jemperli	dostarlimab	Sol. Perf. I.V.	50 mg/ml (10 ml)	Refus d'inscription	Liste des médicaments - Établissements Valeur thérapeutique
Merck	Keytruda	pembrolizumab	Sol. Perf. I.V.	25 mg/ml (4 ml)	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments-Établissements Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Ajouter une indication reconnue Ajouter une indication reconnue au lenvatinib Cancer de l'endomètre-en association avec le lenvatinib

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Listes/conditions/précisions
Merck	Keytruda	pembrolizumab	Sol. Perf. I.V.	25 mg/ml (4 ml)	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments-Établissements Médicament d'exception Ajouter une indication reconnue Cancer de l'endomètre-monothérapie
Pfizer	Ruxience	rituximab	Sol. Perf. I.V.	10 mg/ml	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Ajouter une indication reconnue
SanofiAven	Libtayo	cémiplimab	Sol. Perf. I.V.	50 mg/ml (7 ml)	Inscription – Avec conditions	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Ajouter une indication reconnue
Tanvex	Nypozi	filgrastim	Sol. Inj. (ser)	600 µg/ml (0,5 ml)	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception
Tanvex	Nypozi	filgrastim	Sol. Inj. (ser)	600 µg/ml (0,8 ml)	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception
en lien avec Keytruda						
Eisai	Lenvima	lenvatinib	Trousse (orale solide)	4 mg : 4 mg (5 caps.)	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception Ajouter des indications reconnues
Eisai	Lenvima	lenvatinib	Trousse (orale solide)	8 mg : 4 mg (10 caps.)	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception Ajouter des indications reconnues
Eisai	Lenvima	lenvatinib	Trousse (orale solide)	10 mg : 10 mg (5 caps.)	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception Ajouter des indications reconnues
Eisai	Lenvima	lenvatinib	Trousse (orale solide)	12 mg : 4 mg (15 caps.)	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception Ajouter des indications reconnues

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Listes/conditions/précisions
Eisai	Lenvima	lenvatinib	Trousse (orale solide)	14 mg : 4 mg (5 caps.) et 10 mg (5 caps.)	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception Ajouter des indications reconnues
Eisai	Lenvima	lenvatinib	Trousse (orale solide)	20 mg : 10 mg (10 caps.)	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception Ajouter des indications reconnues
Eisai	Lenvima	lenvatinib	Trousse (orale solide)	24 mg : 4 mg (5 caps.) et 10 mg (10 caps.)	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception Ajouter des indications reconnues
en lien avec Libtayo						
Merck	Keytruda	pembrolizumab	Sol. Perf. I.V.	25 mg/ml (4 ml)	Modification d'une indication reconnue	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception
Merck	Keytruda	pembrolizumab	Pd. Perf. I.V.	50 mg	Modification d'une indication reconnue	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception

Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux
Québec