

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.

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 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.

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).

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1^{re} 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. 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 (Pečina-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 embolies vasculaires tumorales, 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 1^{re} exposition à une thérapie systémique est le doublet carboplatine/paclitaxel.

Les traitements subséquents (2^e intention ou plus) du CE sont à visée palliative et il n'y a pas d'option standard après l'échec d'une 1^{re} 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

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).

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 2^e 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 2^e 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 2^e 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.

Étude KEYNOTE-158

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

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).

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 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 (%)	14
Réponse partielle (%)	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.

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).

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 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 9^e 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

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, 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.

Comparaison indirecte

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 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

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 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.

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 1^{re} 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.

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).

- 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 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 2^e 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 2^e 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.

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).

- 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.

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 2^e intention ou plus du CE sont à visée palliative et il n'y a pas d'option standard après l'échec d'une 1^{re} 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 2^e 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 2^e intention de traitement ou plus d'un CE, selon les cliniciens consultés.

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 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 2^e 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 2^e intention de traitement ou plus. Ces analyses présentent 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 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

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).

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.

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 \$/fiolle 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 m² 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.

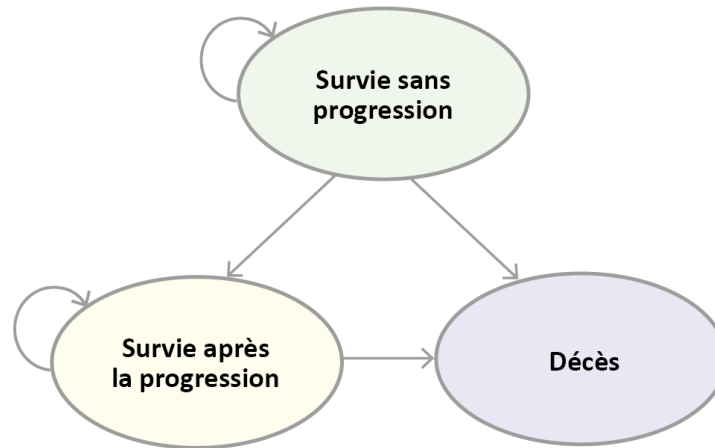
RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

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;

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 pharmacoeconomique



- 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 ■ \$ 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 ■ à ■ \$/QALY gagné. En retenant une approche probabiliste, son RCUI est estimé en moyenne à ■ \$/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 ou 100 000 \$/QALY gagné est de ■ ou ■ %, 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'efficacité 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 pharmacoeconomique 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 :

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).

- **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'efficacité du pembrolizumab.
- **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 :

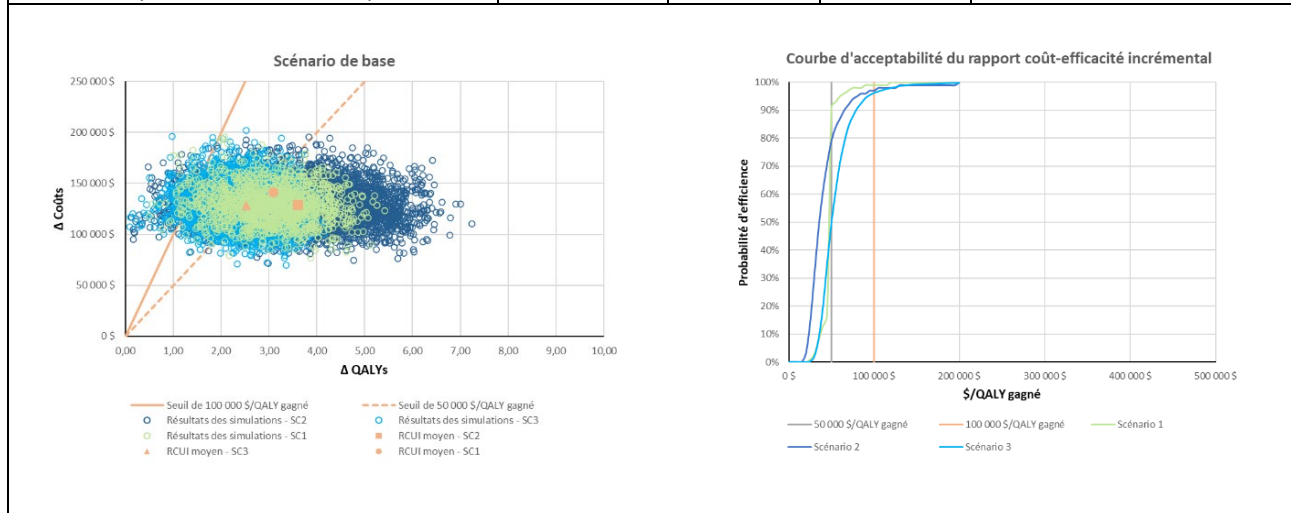
- **Retraitement :** Selon les données de l'étude KEYNOTE-158, environ ■ % des patientes ont eu une réponse au pembrolizumab d'une durée supérieure à 24 mois. Rappelons qu'après cette période, le traitement est cessé. Toutefois, advenant une progression de la maladie, une réexposition au pembrolizumab (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

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).

réintroduction, la proportion de patientes concernée ainsi que la durée des retraitements ne peuvent être estimés adéquatement à ce jour.

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

	Δ AVG	Δ QALY	Δ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE PROBABILISTE) ^a				
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE DÉTERMINISTE)				
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



Δ AVG : Différence d'années de vie gagnées; Δ Coût : Différence de coût; Δ QALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; 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 efficace comparativement 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).

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 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)	■, ■ et ■	48, 50 et 52
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du pembrolizumab (sur 3 ans)	■, ■ et ■ %	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 ■ \$	103 215 \$
	Chimiothérapies ^a ■ à ■ \$	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 ■ patientes aurait une incidence budgétaire sur 3 ans d'environ ■ \$ 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 récurrence d'un stade précoce de la maladie : D'après les données de l'étude KN 775, ■ % 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 2^e 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

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 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 ■ %, 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 1^{re} 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 1^{re} 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 m² 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.

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 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 de 15 %) de cas de récurrences 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 récurrences du CE 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.

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 – 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 2^e 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 2^e 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 2^e 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 2^e 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.

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'efficacité 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.

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 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 récurrences 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.
- 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.

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 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.
- **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#note_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.

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).

- **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).