

Recommandation en vue du remboursement

Pembrolizumab (Keytruda)

Indication : En combinaison avec le carboplatine et le paclitaxel, puis en monothérapie, dans le traitement du cancer primitif de l'endomètre avancé ou récidivant chez l'adulte.

Promoteur : Merck Canada

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.

Résumé

Quelle est notre recommandation concernant le remboursement de Keytruda?

L'Agence des médicaments du Canada recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Keytruda en combinaison avec le carboplatine et le paclitaxel, puis poursuivi en monothérapie, dans le traitement du cancer primitif de l'endomètre avancé ou récidivant, sous réserve de certaines conditions.

Qui est admissible?

Keytruda doit être remboursé uniquement chez l'adulte présentant un cancer de l'endomètre primitif récidivant ou avancé de stade III ou IVA, dont la maladie est mesurable, ou un cancer de l'endomètre de stade IVB ou récurrent, dont la maladie est mesurable ou non, ou un cancer de l'endomètre métastatique ou récurrent d'un sous-type histologique, à l'exception du carcinosarcome.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Keytruda ne doit être remboursé que s'il est prescrit en combinaison avec le carboplatine et le paclitaxel, puis poursuivi en monothérapie par un ou une médecin en pratique clinique possédant une expertise du traitement du cancer de l'endomètre, et si son prix est réduit.

Pourquoi CDA-AMC formule-t-elle cette recommandation?

- Les données probantes issues d'un essai clinique montrent que Keytruda en combinaison avec une chimiothérapie, poursuivi en monothérapie, retarde la progression de la maladie chez la personne atteinte d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, comparativement à la chimiothérapie seule.
- Keytruda comble certains besoins soulevés par les patientes, car il s'agit d'une option thérapeutique supplémentaire qui retarde la progression de la maladie comparativement à la chimiothérapie seule.
- À la lumière de l'évaluation menée par CDA-AMC sur les données d'économie de la santé, Keytruda ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Une réduction du prix est donc requise.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Keytruda devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics environ 264 millions de dollars sur les trois prochaines années. Au prix soumis, l'impact budgétaire différentiel de Keytruda devrait être supérieur à 40 millions de dollars sur les trois années.

Résumé

Autres renseignements

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

Le cancer de l'endomètre est un type de cancer qui prend naissance dans la couche cellulaire qui tapisse la paroi interne de l'utérus, appelée endomètre. En 2021, on a estimé que 8 600 femmes au Canada recevraient un diagnostic de cancer de l'endomètre et que 1 600 personnes en mourraient.

Besoins non comblés en contexte de cancer de l'endomètre

Un besoin est à combler en matière d'options thérapeutiques efficaces et accessibles qui maîtrisent la maladie, prolongent la vie, maintiennent la qualité de vie et présentent moins d'effets secondaires.

Combien coute Keytruda?

Le traitement par Keytruda devrait couter environ 8 800 \$ par cycle de 21 jours. Le cout par patiente pour 21 jours de traitement par Keytruda en combinaison avec le carboplatine et le paclitaxel varie de 13 915 \$ à 14 335 \$ pour la période d'administration en combinaison.

Recommandation

Le Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (CEEP) recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser le pembrolizumab en combinaison avec le carboplatine et le paclitaxel, poursuivi en monothérapie, dans le traitement du cancer primitif de l'endomètre avancé ou récidivant, chez l'adulte, sous réserve des conditions énoncées au [tableau 1](#).

Justification

Un essai clinique randomisé de phase III mené à double insu (essai NRG-GY018) montre que, dans le traitement du cancer primitif de l'endomètre avancé ou récidivant associé ou non à une déficience du système de réparation des mésappariements (SRM), le traitement par le pembrolizumab en combinaison avec le carboplatine et le paclitaxel, suivi du pembrolizumab en monothérapie, entraîne une augmentation d'importance clinique de la survie sans progression (SSP) à 12 mois et à 24 mois et améliorerait la survie globale (SG) à 18 mois et à 36 mois comparativement au traitement par le placebo en combinaison avec le carboplatine et le paclitaxel, puis par le placebo seul. Toutefois, les conclusions concernant la SG sont limitées, car les données ne sont pas encore matures et les résultats pour l'ensemble de la population sont analysés à postériori et ne sont pas ajustés pour tenir compte de la multiplicité.

Au moment de la mise à jour des analyses de l'efficacité et de l'innocuité (les rapports de mise à jour sur l'efficacité et l'innocuité), la SSP médiane est de 16,8 mois (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 13,1 à 19,8 mois) pour le groupe du pembrolizumab combiné au carboplatine et au paclitaxel comparativement à 9,4 mois (IC à 95 % de 8,5 à 11,2 mois) pour celui du placebo combiné au carboplatine et au paclitaxel (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,62; IC à 95 % de 0,51 à 0,75; valeur de P unilatérale < 0,000 1). Les résultats pour le groupe dont le cancer n'est pas associé à une déficience du SRM et pour celui dont le cancer est associé à une déficience du SRM vont dans le même sens que ceux pour l'ensemble de la population. L'ampleur de l'effet est plus grande dans le groupe dont le cancer est associé à une déficience du SRM que dans celui dont le cancer n'y est pas associé. Au moment de la première analyse intermédiaire, le RRI de la SSP est de 0,57 (IC à 95 % de 0,44 à 0,74; valeur de P unilatérale < 0,001) pour le groupe dont le cancer n'est pas associé à une déficience du SRM et de 0,34 (IC à 95 % de 0,22 à 0,53; valeur de P unilatérale < 0,001) pour celui dont le cancer y est associé, les deux à l'avantage du pembrolizumab combiné au carboplatine et au paclitaxel. Dans une analyse à postériori, le RRI pour l'ensemble de la population est de 0,49 (IC à 95 % de 0,39 à 0,62; valeur de P unilatérale < 0,000 1) à l'avantage du pembrolizumab combiné au carboplatine et au paclitaxel.

Au moment de l'analyse des rapports de mise à jour sur l'efficacité et l'innocuité, la SG médiane n'est pas atteinte dans le groupe du pembrolizumab combiné au carboplatine et au paclitaxel et est de 32,2 mois (IC à 95 % de 27,4 à 42,7 mois) dans le groupe du placebo combiné au carboplatine et au paclitaxel (RRI = 0,74; IC à 95 % de 0,57 à 0,97; valeur de P unilatérale = 0,015 3).

Le promoteur a réalisé une comparaison indirecte ajustée par appariement (CIAA) avec comparateur commun pour estimer les bénéfices comparatifs associés à la SSP chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant associé à une déficience du SRM. Elle repose sur une revue systématique de la documentation qui a permis de relever l'essai RUBY-I, un essai clinique randomisé de phase III mené contre placebo et à double insu, comme essai de comparaison à l'essai NRG-GY018. Si l'on se fie à l'analyse de la CIAA, les données probantes sont insuffisantes pour montrer une différence entre le pembrolizumab et le dostarlimab (les deux combinés au carboplatine et au paclitaxel) en ce qui a trait aux événements de SSP (RRI = 1,00; IC à 95 % de 0,48 à 2,08) dans le traitement du cancer de l'endomètre avancé ou récidivant associé à une déficience du SRM.

Les patientes soulèvent le besoin d'options thérapeutiques efficaces et accessibles qui maîtrisent la maladie, prolongent la vie, maintiennent la qualité de vie et présentent moins d'effets secondaires. Le CEEP conclut que le pembrolizumab combiné au carboplatine et au paclitaxel comble certains besoins importants soulevés par les patientes, car il constitue une option thérapeutique supplémentaire en traitement de première intention qui peut retarder la progression de la maladie et qui améliorerait la SG comparativement à la chimiothérapie seule. Toutefois, une incertitude subsiste concernant l'efficacité et l'innocuité du pembrolizumab combiné au carboplatine et au paclitaxel par rapport à celles d'autres comparateurs thérapeutiques.

Si l'on se fie au prix indiqué par le promoteur pour le pembrolizumab et aux prix courants accessibles au public pour les autres médicaments, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du pembrolizumab en combinaison avec le carboplatine et le paclitaxel est de 57 344 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) comparativement à l'association de carboplatine et de paclitaxel seule. À ce RCED, le pembrolizumab en combinaison avec une chimiothérapie n'est pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée dans le traitement du cancer de l'endomètre primitif récidivant ou avancé chez l'adulte. Une réduction de prix est nécessaire pour que le pembrolizumab soit considéré comme rentable au seuil établi.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

| Condition de remboursement | Justification | Conseils de mise en œuvre |
|--|--|---------------------------|
| Amorce du traitement | | |
| 1. Le traitement par le pembrolizumab combiné au carboplatine et au paclitaxel est remboursé chez l'adulte présentant toutes les caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> 1.1. diagnostic récent de cancer de stade III ou IVA selon les critères d'évaluation RECIST version 1.1, pour la maladie mesurable, ou de cancer de l'endomètre de stade IVB ou récidivant dont la maladie est mesurable ou non; | Les données probantes issues de l'essai NRG-GY018 montrent que le traitement par le pembrolizumab combiné au carboplatine et au paclitaxel procure un bénéfice clinique en présence de ces caractéristiques. | — |

| Condition de remboursement | Justification | Conseils de mise en œuvre |
|--|---|---------------------------|
| 1.2. cancer de l'endomètre métastatique ou récidivant d'un sous-type histologique, à l'exception du carcinosarcome. | | |
| 2. Les personnes atteintes ne correspondent pas aux cas de figure suivants : 2.1. antécédent de traitement par un anti-PD-1, un anti-PD-L1 ou un anti-CTLA-4; 2.2. antécédent de chimiothérapie adjuvante, si la période écoulée depuis la fin du traitement est inférieure à six mois; 2.3. métastases connues et non maîtrisées au système nerveux central. | Ces critères représentent les critères d'exclusion de l'essai NRG-GY018. | — |
| 3. L'indice fonctionnel est bon. | L'essai NRG-GY018 portait sur des personnes présentant un indice fonctionnel ECOG de 0, 1 ou 2. | — |
| Arrêt | | |
| 4. Le traitement par le pembrolizumab est arrêté si l'une des situations suivantes survient : 4.1. progression de la maladie à l'examen clinique ou radiologique; 4.2. effets toxiques inacceptables; 4.3. traitement actif depuis 24 mois. | Tout comme dans la pratique clinique, le traitement est arrêté dans l'essai NRG-GY018 s'il y a progression de la maladie ou apparition d'effets toxiques inacceptables. Les patientes de cet essai sont traitées par le pembrolizumab toutes les trois semaines en combinaison avec le carboplatine et le paclitaxel pendant six cycles, puis par le pembrolizumab en traitement d'entretien toutes les six semaines pendant 14 cycles. | — |
| Prescription | | |
| 5. Le pembrolizumab combiné au carboplatine et au paclitaxel est prescrit par des médecins en pratique clinique possédant une expertise du traitement du cancer de l'endomètre avancé; le traitement est supervisé et administré dans un établissement où il y a une expertise dans l'administration de traitements à action générale. | Cela vise à s'assurer que le traitement n'est prescrit qu'aux personnes chez qui il est approprié et que les effets indésirables sont maîtrisés de façon optimale et rapide. | — |
| Prix | | |
| 6. Le prix est réduit. | Le RCED du pembrolizumab combiné au carboplatine et au paclitaxel est de 57 334 \$ l'AVAQ gagnée comparativement au carboplatine combiné au paclitaxel. | — |

| Condition de remboursement | Justification | Conseils de mise en œuvre |
|---|---|---------------------------|
| | Une réduction de prix d'environ 10 % est nécessaire pour que le RCED du pembrolizumab combiné au carboplatine et au paclitaxel passe sous la barre des 50 000 \$ l'AVAQ gagnée comparativement au carboplatine combiné au paclitaxel. | |
| Faisabilité de l'adoption | | |
| 7. La faisabilité économique de l'adoption du pembrolizumab est examinée. | Au prix soumis, l'impact budgétaire différentiel du pembrolizumab devrait être supérieur à 40 millions de dollars sur les trois années. | — |

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CTLA-4 = antigène 4 associé aux lymphocytes T cytotoxiques; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; PD-1 = protéine 1 de mort cellulaire programmée; PD-L1 = ligand 1 de mort cellulaire programmée; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours

Points de discussion

- **Observations du groupe de défense des intérêts des patientes et des médecins en pratique clinique** : Le cancer de l'endomètre avancé est une maladie agressive dont le pronostic est sombre. Un besoin est à combler en matière d'options thérapeutiques efficaces et sûres dans la population visée par la demande de remboursement, surtout chez les patientes dont le cancer n'est pas associé à une déficience du SRM. Les résultats relatifs à la SSP pour le groupe dont le cancer n'est pas associé à une déficience du SRM et pour celui dont le cancer est associé à une déficience du SRM vont dans le même sens que ceux pour l'ensemble de la population. L'ampleur de l'effet est plus grande dans le groupe dont le cancer est associé à une déficience du SRM que dans celui dont le cancer n'y est pas associé. Les patientes seraient admissibles au traitement par le pembrolizumab en combinaison avec le carboplatine et le paclitaxel, peu importe que le cancer soit associé ou non à une déficience du SRM, car il procure un bénéfice dans les deux groupes.
- **Effets secondaires** : Les personnes atteintes ont exprimé le besoin d'avoir des traitements comportant moins d'effets secondaires. Bien que l'on constate une proportion plus élevée d'évènements indésirables graves (EIG) chez les patientes prenant le pembrolizumab combiné au carboplatine et au paclitaxel que chez celles prenant le placebo combiné au carboplatine et au paclitaxel, le CEEP estime que les effets secondaires sont maitrisables, car le traitement ne doit être prescrit et surveillé que par des médecins en pratique clinique possédant de l'expérience dans le traitement du cancer de l'endomètre. À l'instar des cliniciens experts, le CEEP convient que le profil d'innocuité du pembrolizumab combiné au carboplatine et au paclitaxel semble cohérent avec les effets attendus de l'immunothérapie et les profils d'innocuité connus du pembrolizumab et de la chimiothérapie.
- **Qualité de vie liée à la santé (QVLS)** : Les patientes et les médecins en pratique clinique font valoir que l'amélioration du maintien de la qualité de vie est un critère d'évaluation important et constitue le but du traitement chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant.

Toutefois, le CEEP ne peut tirer aucune conclusion définitive concernant les effets du pembrolizumab combiné au carboplatine et au paclitaxel sur la QVLS par rapport au placebo combiné au carboplatine et au paclitaxel en raison de l'absence de données sur la QVLS pour l'ensemble des participantes à l'essai et le groupe de patientes dont le cancer est associé à une déficience du SRM. Dans la population dont le cancer n'est pas associé à une déficience du SRM, à la 18^e semaine, on constate une légère diminution (aggravation) du score au questionnaire FACT-En TOI (*Functional Assessment of Cancer Therapy Endometrial Trial Outcome Index*) dans les deux groupes de traitement. La différence de variation de la moyenne des moindres carrés à partir du début de l'essai entre les groupes est de -3,17 points (IC à 95 % de -5,48 à -0,85 points; P = 0,007 5), à l'avantage du placebo combiné au carboplatine et au paclitaxel.

- **Besoin à combler et choix du traitement parmi d'autres options** : Le CEEP se penche sur le besoin à combler et d'autres options thérapeutiques dans le traitement du cancer de l'endomètre avancé ou récidivant (dont le dostarlimab combiné au carboplatine et au paclitaxel, suivi du traitement d'entretien par le dostarlimab, et le durvalumab combiné au carboplatine et au paclitaxel, suivi du traitement d'entretien par le durvalumab et l'olaparib), de même que sur des médicaments émergents utilisés dans le traitement du cancer de l'endomètre primitif avancé ou récidivant — tels que les inhibiteurs de CDK4/6, dont le palbociclib, l'abémaciclib et le ribociclib — qui sont actuellement mis à l'épreuve. Selon les spécialistes cliniques, en l'absence de données comparatives sur l'efficacité et l'innocuité permettant d'orienter le choix du traitement entre les options thérapeutiques offertes actuellement et en raison des profils d'innocuité généralement similaires, des facteurs tels que l'accessibilité, l'aisance de l'oncologue à utiliser les différentes options et la préférence de la patiente à l'égard de la durée du traitement peuvent avoir une influence sur les options thérapeutiques.
- **Durée totale du traitement** : Le CEEP examine les différences avec d'autres comparateurs, dont le dostarlimab et le durvalumab, pour ce qui est de la durée totale du traitement. Le dostarlimab est administré pendant trois ans, comparativement au pembrolizumab (administré pendant deux ans) et au durvalumab (administré jusqu'à ce qu'il y ait progression de la maladie). Selon les experts et expertes, ces traitements sont considérés comme ayant des profils d'innocuité similaires, par conséquent, des facteurs tels que l'accessibilité, la disponibilité des oncologues ou la capacité du système et la préférence des patientes à l'égard de la durée du traitement peuvent avoir une influence sur les options thérapeutiques. Il est impossible de commenter la durée optimale du traitement d'entretien, car le Comité n'a examiné aucune donnée permettant d'étayer cette question. Des données probantes provenant d'essais cliniques bien conçus à venir contribueront à établir une durée optimale du traitement d'entretien dans ce contexte.
- **Éléments à considérer concernant la procédure de dépistage** : À l'heure actuelle, l'analyse du SRM est réalisée systématiquement au Canada chez les personnes atteintes d'un cancer de l'endomètre; il ne serait donc pas nécessaire d'effectuer ce test avant le début du traitement par le pembrolizumab. Comme l'analyse du SRM constitue déjà un test de référence, cela ne devrait pas constituer un obstacle à l'accès au traitement ou à sa mise en œuvre.

- **Rapport cout/efficacité** : La réduction de prix estimée nécessaire pour atteindre la rentabilité au seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée demeure très incertaine. Les résultats de l'analyse cout-efficacité comparant le pembrolizumab combiné au carboplatine et au paclitaxel et le carboplatine combiné au paclitaxel sont fortement influencés par l'efficacité comparative modélisée dont la majeure partie des bénéfices cliniques différentiels sont calculés pour la période d'extrapolation. Les modèles de survie choisis par le promoteur surestiment la survie des patientes par rapport aux attentes cliniques. Compte tenu de la structure du modèle, il est impossible de modifier la SG pour qu'elle reflète des attentes plus réalistes en matière de survie à long terme, introduisant ainsi une incertitude dans les estimations du rapport cout/efficacité différentiel du pembrolizumab. De plus, bien que le dostarlimab combiné au carboplatine et au paclitaxel soit un comparateur pertinent pour le sous-groupe de patientes dont le cancer est associé à une déficience du SRM, le rapport cout/efficacité du pembrolizumab par rapport à celui du dostarlimab (les deux combinés au carboplatine et au paclitaxel) demeure incertain. Différentes approches ont été utilisées pour établir la durée du traitement pour chaque schéma et, comme la nouvelle analyse n'a pu pallier cette situation, le cout d'acquisition du dostarlimab est probablement surestimé dans les analyses du scénario de référence du promoteur et de CDA-AMC.

Pour connaître le contenu des sections **Contexte**, **Sources d'information utilisées par le Comité**, **Considérations éthiques**, **Points de vue des parties prenantes**, **Données probantes cliniques** et **Données probantes économiques**, veuillez consulter la recommandation anglaise.

Comité d'experts en examen du PPEA

Membres du Comité

Les D^s Catherine Moltzan (présidente), Phillip Blanchette, Kelvin Chan, Matthew Cheung, Michael Crump, Jennifer Fishman, Jason Hart, Yoo-Joung Ko, Aly-Khan Lalani, Anca Prica, Adam Raymakers, Patricia Tang et Pierre Villeneuve, M^{mes} Annette Cyr, Amy Peasgood et Danica Wasneym et M. Terry Hawrysh

Date de la réunion : Le 9 avril 2025

Absences : Deux membres

Conflits d'intérêts : Aucun



Canada's Drug Agency
L'Agence des médicaments du Canada

Drugs, Health Technologies and Systems. Médicaments, technologies de la santé et systèmes.

ISSN : 2563-6596

L'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC) est une organisation pancanadienne de la santé. Créée et financée par les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, notre organisation a le mandat d'améliorer la coordination, l'harmonisation et la valeur publique dans le domaine des médicaments et des technologies de la santé au pays. Nous fournissons aux têtes dirigeantes des systèmes de santé des données probantes et des conseils indépendants pour les aider à prendre des décisions éclairées sur les médicaments, les technologies de la santé et les systèmes de santé, et nous collaborons avec des partenaires nationaux et internationaux afin de renforcer notre influence collective.

Avis de non-responsabilité : Bien que CDA-AMC ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu au moment de la publication, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'utilisation de ces renseignements est soumise au présent avis et aux modalités d'utilisation disponibles au cda-amc.ca/fr.

L'information que renferme le présent document est rendue accessible uniquement à titre informatif et éducatif, et ne saurait se substituer à une opinion ou à un avis médical, au discernement ou au jugement clinique dans la prise en charge chez un patient ou une patiente en particulier, ni à tout autre jugement professionnel dans un contexte de prise de décisions. Vous acceptez l'entière responsabilité de l'utilisation des renseignements et vous vous y fiez à vos propres risques.

CDA-AMC n'appuie ou ne promeut aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service. Les points de vue et les opinions de tierces parties figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de CDA-AMC. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (en activité sous le nom de CDA-AMC) et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au document.

Toute question ou demande d'information sur ce rapport peut être adressée à demandes@cda-amc.ca.