Revue canadienne des technologies de la santé

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

Février 2025 Volume 5 Numéro 2

Médicaments Technologies de la santé Systèmes de santé

Recommandation en vue du remboursement

Pembrolizumab (Keytruda)

Indication : Dans le traitement des tumeurs solides non résécables ou métastatiques associées à une déficience du système de réparation des mésappariements ou à une forte instabilité microsatellitaire selon un test validé, chez l'adulte ou l'enfant dont la maladie a progressé malgré un traitement antérieur, et pour qui il n'y a pas d'option de traitement satisfaisante.

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 (CDA-AMC) recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Keytruda dans le traitement des tumeurs solides non résécables ou métastatiques avec forte instabilité microsatellitaire (IMS) ou déficience du système de réparation des mésappariements (SRM), selon un test validé, chez l'adulte ou l'enfant dont la maladie a progressé après un traitement antérieur et qui ne dispose pas d'autres options de traitement satisfaisantes, sous réserve de certaines conditions.

Qui est admissible?

Keytruda ne doit être remboursé que chez les personnes âgées de six mois et plus atteintes de tumeurs solides avec une forte IMS ou présentant des mutations de déficience du SRM qui ne peuvent pas être retirées par chirurgie ou se sont propagées à d'autres parties du corps. Les personnes admissibles n'ont pas répondu à un traitement antérieur et ne disposent d'aucune autre option thérapeutique, et sont en relativement bonne santé.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Keytruda ne doit être remboursé que s'il est prescrit par un ou une médecin possédant une expertise du traitement du cancer avancé, si son prix est réduit. Il ne doit pas être administré en combinaison avec d'autres anticancéreux ou chez des personnes ayant déjà reçu un traitement anti-PD-1, anti-PD-L1 ou anti-PD-L2.

Pourquoi formuler cette recommandation?

- Les données probantes issues de trois essais cliniques indiquent que le traitement par Keytruda entraine une réduction de la taille des tumeurs, voire leur disparition, à l'imagerie, et que la réponse au traitement est durable.
- Keytruda pourrait répondre à certains besoins importants des personnes atteintes en offrant une autre option thérapeutique dont les effets secondaires sont maitrisables; cependant, les données probantes sont insuffisantes pour dire que Keytruda améliore la qualité de vie liée à la santé.
- Le dépistage des mutations de forte IMS ou de déficience du SRM est effectué en pratique courante pour plusieurs tumeurs solides, mais pas pour les types de cancers plus rares ni les cancers pédiatriques. La mise en œuvre du dépistage pour les types de tumeurs pour lesquels

Résumé

le dépistage ne fait pas partie de la pratique courante pourrait avoir des répercussions sur le système de santé.

- À la lumière de l'évaluation menée par CDA-AMC sur les données d'économie de la santé, Keytruda pourrait ne pas représenter une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public, étant donné l'incertitude considérable qui mine les données probantes. Une réduction du prix est donc requise.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Keytruda devrait couter aux régimes d'assurance médicaments publics environ 21 millions de dollars sur les trois prochaines années.

Autres renseignements

Que sont les tumeurs solides avec forte instabilité microsatellitaire ou déficience du système de réparation des mésappariements?

Des mutations de forte IMS ou de déficience du SRM ont été observées dans plus de 30 types différents de cancers chez les adultes et les enfants, mais certains cancers ont une prévalence plus élevée de mutations (cancers de l'endomètre, colorectal, de l'intestin grêle et gastrique) que d'autres (cancers du col de l'utérus, de l'œsophage, de la vessie ou urothélial, du poumon et de la peau). Les tumeurs solides avec forte IMS ou déficience du SRM sont formées de cellules incapables de corriger adéquatement certaines erreurs de l'ADN. En présence de tumeurs solides avec forte IMS ou déficience du SRM, l'évolution de la maladie a tendance à être plus défavorable que lorsque les tumeurs ne présentent pas ces mutations, bien que cela varie selon le type de tumeur.

Besoins non comblés en contexte de tumeurs solides avec forte instabilité microsatellitaire ou déficience du système de réparation des mésappariements

Des traitements surs et efficaces contre les tumeurs solides avec forte IMS ou déficience du SRM sont nécessaires lorsque le traitement de référence (TR) échoue afin d'offrir une réponse durable, de prolonger la survie, d'atténuer les symptômes et d'améliorer la qualité de vie.

Combien coute Keytruda?

Le traitement par Keytruda devrait couter environ 11 733 $ par cycle de 28 jours à une posologie fixe (200 mg tous les 21 jours) ou 8 155 $ par cycle de 28 jours à une posologie en fonction du poids corporel (2 mg/kg jusqu'à un maximum de 200 mg tous les 21 jours).

Recommandation

Le Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (CEEP) recommande le remboursement du pembrolizumab en monothérapie dans le traitement des tumeurs solides non résécables ou métastatiques avec forte instabilité microsatellitaire (IMS) ou déficience du système de réparation des mésappariements (SRM), selon un test validé, chez l'adulte ou l'enfant dont la maladie a progressé après un traitement antérieur et qui ne dispose pas d'autres options de traitement satisfaisantes, sous réserve des conditions énoncées au tableau 1.

Justification

Le CEEP reconnait qu'il est particulièrement difficile de recueillir des données probantes sur les tumeurs solides avec forte IMS ou déficience du SRM en raison de la rareté des tumeurs individuelles présentant cette mutation et de la petite taille des échantillons, particulièrement chez les enfants, ce qui contribue à l'incertitude additionnelle des données cliniques probantes disponibles pour évaluer les effets du pembrolizumab.

Les données probantes issues de trois essais en mode ouvert et à groupe unique menés auprès d'adultes (KEYNOTE-158 [N = 373] et KEYNOTE-164 [N = 124]) et d'enfants (KEYNOTE-051 N = 7]) présentant des tumeurs solides non résécables ou métastatiques avec forte IMS ou déficience du SRM montrent un avantage cliniquement important du pembrolizumab d'après le taux de réponse objective (TRO) chez les adultes (KEYNOTE-158 : TRO = 33,8 %; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 29,0 % à 38,8 %; KEYNOTE-164 : TRO = 33,9 %; IC à 95 % de 25,6 % à 42,9 %), mais pas chez les enfants (KEYNOTE-051 : TRO = 0 %), et la durabilité de la réponse (KEYNOTE-158 : durée de la réponse [DR] = 63,2 mois; KEYNOTE-164 : DR = non atteinte). On note cependant une hétérogénéité importante de l'activité antitumorale du pembrolizumab pour différents types de tumeurs et une incertitude substantielle quant à l'ampleur du taux de réponse observé. Les résultats des études laissent aussi croire que le traitement par le pembrolizumab entraine une amélioration cliniquement importante de la survie globale (SG) médiane chez les adultes (KEYNOTE-158 : SG = 19,8 mois; IC à 95 % de 14,5 à 25,8 mois; KEYNOTE-164 : SG = 36,1 mois; IC à 95 % de 24,0 mois à non atteinte) et chez les enfants (7,7 mois; IC à 95 % de 1,9 mois à non atteinte). Les effets néfastes déclarés dans les essais inclus sont considérés comme maitrisables et concordent avec le profil d'innocuité connu du pembrolizumab. La comparaison de traitements indirecte soumise par le promoteur suppose une amélioration de la survie sans progression (SSP) et de la SG comparativement au TR; cependant, des limites importantes influent sur la validité interne des résultats, ce qui empêche le CEEP de tirer des conclusions quant à l'efficacité et à l'innocuité comparatives du pembrolizumab.

Les patients et les personnes cliniciennes expriment le besoin de nouveaux traitements efficaces pour traiter les tumeurs solides non résécables ou métastatiques avec forte IMS ou déficience du SRM lorsque le TR ou la chimiothérapie de sauvetage échoue, afin d'obtenir une réponse durable, de prolonger la survie, d'atténuer les symptômes et d'améliorer la qualité de vie liée à la santé (QVLS). Le CEEP conclut que

le pembrolizumab pourrait répondre à certains des besoins ciblés en améliorant le taux de réponse et la DR, tout en offrant un profil d'innocuité maitrisable. Le CEEP ne peut pas tirer de conclusions sur la QVLS étant donné la nature exploratoire de ce critère, les données probantes limitées (seulement évaluée dans l'étude KEYNOTE-158), la proportion élevée de données manquantes et la grande variabilité des réponses (soit QVLS améliorée, stable ou détériorée).

D'après le prix du pembrolizumab soumis par le promoteur et les prix accessibles au public de tous les autres médicaments, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du pembrolizumab est de 32 001 $ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité par rapport au traitement usuel. Cela représente un RCED pondéré dérivé de tous les sièges tumoraux admissibles. Cependant, les résultats des analyses sont hautement incertains en raison de l'absence de données cliniques robustes pour orienter l'analyse; des couts incertains du dépistage permettant d'identifier tous les patients admissibles parmi tous les sièges tumoraux; et du poids disproportionnel accordé aux sièges tumoraux pour lesquels le pembrolizumab est déjà remboursé en vertu d'autres indications. Des réductions du prix sont requises pour atténuer l'incertitude entourant le rapport cout/efficacité.

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 est seulement amorcé en présence des caractéristiques suivantes : 1.1. tumeurs solides non résécables ou métastatiques associées à une déficience du SRM ou à une forte IMS selon un test validé, après progression malgré un traitement antérieur, et en l'absence d'autres options de traitement satisfaisante; 1.2. patient âgé de 6 mois ou plus.	Les données probantes issues des études KEYNOTE-158, KEYNOTE-164 et KEYNOTE-051 montrent un avantage clinique chez les patients qui présentent les caractéristiques énumérées dans cette condition.	Le CEEP et les cliniciens experts notent que conformément à l'indication approuvée par Santé Canada, à la demande de remboursement et aux populations des études, au moins un traitement antérieur est requis avant d'amorcer le pembrolizumab en monothérapie. Le dépistage des mutations de forte IMS ou de déficience du SRM est effectué dans la pratique courante pour de nombreuses tumeurs solides pour lesquelles les IPCI sont utilisés comme TR; cependant, le dépistage de ces mutations sera également nécessaire pour les tumeurs pour lesquelles les IPCI ne sont pas le TR dans les premières intentions, ainsi que chez la plupart des patients pédiatriques.
2. Les patients ne correspondent pas à l'un des cas de figure suivants : 2.1. métastases actives au SNC; 2.2. traitement anti-PD-1, anti-PD-L1 ou anti-PD-L2 antérieur.	Les études KEYNOTE-158, KEYNOTE-164 et KEYNOTE-051 excluent les patients ayant des métastases actives au SNC et ceux ayant déjà reçu un traitement anti-PD-1, anti-PD-L1 ou anti-PD-L2. Ainsi, le bénéfice potentiel du pembrolizumab chez ces patients n'a pas été démontré.	Le CEEP partage l'avis des cliniciens experts selon lequel les patients ayant des métastases au SNC pourraient être admissibles au pembrolizumab une fois ces métastases considérées comme cliniquement stables ou maitrisées. Il convient aussi que les patients dont la maladie a progressé après le traitement par un IPCI ne sont pas admissibles au retraitement par le pembrolizumab.

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
3. Les patients présentent un bon indice fonctionnel.	Les études KEYNOTE-158 et KEYNOTE-164 incluent les adultes ayant un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1. L'étude KEYNOTE-051 inclut les enfants ayant un indice fonctionnel d'au moins 50 à l'échelle de Lansky ou de Karnofsky.	Le CEEP et les cliniciens experts s'accordent pour dire que les adultes présentant un indice fonctionnel ECOG supérieur à 1 pourraient également être admissibles, à la discrétion du médecin traitant. Il convient de noter que l'indice fonctionnel ECOG n'est pas utilisé dans la population pédiatrique et qu'un autre indice fonctionnel adéquat devrait être utilisé.
Arrêt du traitement		
4. Le traitement par le pembrolizumab est arrêté si l'une des situations suivantes survient : 4.1. progression clinique de la maladie; 4.2. effets toxiques inacceptables; 4.3. 24 mois de traitement (p. ex. 35 cycles si le médicament est administré toutes les 3 semaines).	Tout comme dans la pratique clinique, les patients participant aux essais KEYNOTE-158, KEYNOTE-164 et KEYNOTE-051 abandonnent le traitement s'il y a progression de la maladie ou apparition d'effets toxiques inacceptables. En outre, dans le cadre de ces essais, la durée maximale du traitement par le pembrolizumab est de 35 cycles (environ 24 mois).	Le CEEP partage l'avis des cliniciens experts selon lequel il serait raisonnable d'envisager le retraitement par le pembrolizumab (jusqu'à 1 an de traitement au moment de la progression de la maladie) chez les patients ayant déjà suivi un traitement par le pembrolizumab (p. ex. jusqu'à un maximum de 2 ans de traitement) et dont la progression de la maladie n'est pas survenue durant le traitement ni dans les 6 mois suivant l'achèvement du traitement par le pembrolizumab. Cependant, selon les cliniciens experts, pour ce qui est des cancers pour lesquels le pembrolizumab est déjà le TR de première ou de deuxième intention, un patient qui ne répond pas au pembrolizumab ou dont la maladie progresse pendant le traitement ne devrait pas recevoir un retraitement par le pembrolizumab.
Prescription		
5. Le pembrolizumab est prescrit par des personnes cliniciennes possédant une expertise et une expérience du traitement de cancers non résécables ou métastatiques. Le traitement est administré dans des établissements dotés d'une expertise dans l'administration de traitements à action générale et la prise en charge des effets secondaires associés à l'immunothérapie.	Cette condition vise à s'assurer que le traitement n'est prescrit qu'aux personnes chez qui il est approprié et que les effets indésirables sont maitrisés de façon optimale et rapide.	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Prix		
6. Le prix est réduit.	À une posologie en fonction du poids corporel au prix courant accessible au public, le pembrolizumab peut être considéré comme rentable par rapport au TR à un seuil de disposition à payer de 50 000 $ l'AVAQ gagnée. Cependant, les données probantes utilisées pour parvenir à cette conclusion sont hautement incertaines étant donné l'absence de données cliniques robustes, l'incertitude relative aux couts du dépistage et le poids disproportionné accordé aux sièges tumoraux pour lesquels les patients ont déjà accès au pembrolizumab. Dans ce contexte, une baisse du prix du pembrolizumab est nécessaire pour réduire l'incertitude entourant son rapport cout/efficacité.	—
Faisabilité de l'adoption		
7. La faisabilité de l'adoption du pembrolizumab est examinée.	Au prix indiqué, il faut se pencher sur l'ampleur de l'incertitude de l'impact budgétaire pour assurer la faisabilité de l'adoption étant donné la différence entre l'estimation du promoteur et celle de CDA-AMC.	—
8. La faisabilité organisationnelle d'effectuer les tests de détection des mutations de forte IMS ou de déficience du SRM est examinée.	Un test de détection des mutations associées à une forte IMS ou à une déficience du SMR est requis pour déterminer l'admissibilité au pembrolizumab.	La mise en œuvre du test de détection des mutations associées à une forte IMS ou à une déficience du SMR chez les patients chez qui les IPCI ne sont pas le TR remboursé pourrait avoir des répercussions considérables sur le système de santé (p. ex. en tenant compte du besoin d'évaluer l'admissibilité des patients, des exigences en ressources humaines et en infrastructure, et du cout).

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CDA-AMC = Agence des médicaments du Canada; CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; IPCI = inhibiteur de points de contrôle immunitaire; IMS = instabilité microsatellitaire; SNC = système nerveux central; SRM = système de réparation des mésappariements

Points de discussion

- **Besoins non comblés** : Du pronostic sombre chez les patients atteints de tumeurs solides avec forte IMS ou déficience du SRM qui ont épuisé toutes les options thérapeutiques satisfaisantes se dégage un besoin non comblé de nouveaux traitements efficaces, et du besoin général de nouveaux traitements destinés à la population pédiatrique. Comme aucun commentaire des enfants ou de leurs aidants n'est inclus dans cet examen, leur perspective demeure inconnue. Plus particulièrement, les commentaires des groupes de patients (tous adultes) et des cliniciens indiquent un besoin de traitements qui empêchent la progression et la récidive, prolongent la survie, procurent une réponse durable et améliorent la QVLS. Comme mentionné, le pembrolizumab pourrait répondre à certains de ces besoins, en ce sens qu'il procure une option de traitement additionnelle avec une réponse durable et cliniquement importante, bien que l'ampleur de cette différence entre les différents types de tumeurs et par rapport aux TR actuellement offerts est incertaine. Le CEEP reconnait aussi l'éventail d'expériences cliniques avec le pembrolizumab, indiquant qu'il est généralement mieux toléré et entraine moins d'effets secondaires et des effets secondaires moins graves que la chimiothérapie traditionnelle. Le CEEP discute également de la rareté de l'indication à l'étude et note que nombre des tumeurs individuelles évaluées dans les données probantes ne sont pas considérées comme rares, bien que les tumeurs exprimant des mutations avec forte IMS ou déficience du SRM peuvent être considérées comme rares. Il pourrait y avoir une augmentation du dépistage génétique pour les types de tumeurs plus rares et dans la population pédiatrique.
- **Place dans le traitement** : De nombreux cancers à tumeurs solides (p. ex. cancers colorectal, de l'endomètre, du rein, du poumon non à petites cellules, gastrique, urothélial et autres) sont actuellement traités par le pembrolizumab ou d'autres inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (IPCI) en TR dans les premières intentions de traitement. De plus, dans les données probantes fournies, comme les patients ayant déjà reçu un traitement anti-PD-1, anti-PD-L1 ou anti-PD-L2 sont exclus, il n'y a pas de données appuyant le retraitement par le pembrolizumab après l'échec d'un IPCI chez cette population. Étant donné le paysage thérapeutique actuel, le nombre de patients au Canada qui seront admissibles au pembrolizumab en intentions de traitement ultérieures est discutable. Le pembrolizumab pourrait représenter une nouvelle option thérapeutique pour les cancers rares ainsi que chez les enfants lorsque les options sont limitées et que les IPCI ne sont pas utilisés, bien que les données probantes soient hautement incertaines.
- **Éléments à considérer concernant la procédure de dépistage** : Le CEEP discute de l'exigence du dépistage des mutations avec forte IMS ou déficience du SRM au moment de déterminer l'admissibilité au pembrolizumab. Le dépistage de ces mutations est effectué dans la pratique courante pour les types de tumeurs solides non résécables ou métastatiques les plus courants chez les adultes (p. ex. cancer colorectal ou de l'endomètre) évalués dans les études pivots. Le dépistage des mutations d'IMS ou de déficience du SMR est offert pour d'autres types de tumeurs solides non évalués dans les données probantes issues des essais pivots (p. ex. il est intégré dans les analyses génomiques pour les cancers du sein, de la prostate et du poumon). Cependant, le dépistage de ces mutations ne fait pas nécessairement partie de la pratique courante pour les types

de cancers plus rares ou les cancers pédiatriques au Canada. Ainsi, pour les types de tumeurs plus courants, le CEEP partage l'avis des cliniciens experts selon lequel une éventuelle augmentation des exigences de dépistage ne devrait pas représenter un obstacle à la mise en œuvre ou à l'accès. Néanmoins, le Comité prévoit une augmentation du dépistage pour certains cancers pour lesquels le traitement de première ou de deuxième intention par un IPCI n'est pas remboursé, et note que cela pourrait avoir des répercussions importantes sur les systèmes de santé, notamment sur le cout relié au test pour identifier tous les adultes et enfants potentiellement admissibles atteints de tumeurs solides pour lesquelles ce dépistage n'est pas effectué à l'heure actuelle. Le CEEP note également l'impact potentiel de l'augmentation du dépistage sur les capacités en ressources humaines et autres ressources de soins de santé (p. ex. infrastructure de dépistage et matériel pour effectuer les tests et analyser les résultats) afin de permettre un accès opportun et équitable au dépistage. Des couts additionnels seront associés à l'élargissement des exigences de dépistage chez les populations adultes et pédiatriques, et la capacité de dépistage dans certaines provinces et certains territoires demeure un enjeu. De plus, la disponibilité du pembrolizumab pourrait aussi faire augmenter le recours au dépistage pour plusieurs autres types de tumeurs solides.

- **Certitude des données probantes** : Les données probantes présentées issues d'essais pivots, soit trois essais en mode ouvert et à groupe unique (KEYNOTE-158, KEYNOTE-164 et KEYNOTE-051) incluent plusieurs types différents de tumeurs solides avancées (notamment les cancers corticosurrénaliens, du cerveau, du sein, du col de l'utérus, colorectal, de l'endomètre, gastrique, neuroendocrinien, ovarien, pancréatique, de la prostate, rénal, des glandes salivaires, du poumon à petites cellules, de l'intestin grêle, de la thyroïde et urothélial, le cholangiocarcinome, le mésothéliome, le sarcome et d'autres types de cancers rares). Le CEEP discute des résultats de ces essais qui montrent que le pembrolizumab est associé à des réponses cliniquement importantes et durables (KEYNOTE-158 : TRO = 33,8 % et DR = 63,2 mois; KEYNOTE-164 : TRO = 33,9 % et DR = non atteinte). De plus, le CEEP note une hétérogénéité notable dans les taux de réponse des types de tumeurs individuels (allant de 4,8 % à 59,3 %), bien que l'interprétabilité soit limitée en raison de la petite taille des échantillons pour certains types de tumeurs (allant de 21 à 124 patients). Finalement, le CEEP souligne que les résultats pour la population pédiatrique sont hautement incertains en raison de la petite taille de l'échantillon et du peu de patients ayant répondu au traitement. L'évaluation de type GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*) des données probantes laisse croire que la certitude de ces résultats est très faible, principalement en raison de l'absence de comparateur, ce qui empêche de tirer des conclusions sur l'efficacité relative du pembrolizumab par rapport à celle de tout autre traitement.
- **Sources additionnelles d'incertitude et généralisabilité** : Le Comité note l'hétérogénéité considérable dans la réponse entre les petits échantillons de différents types de tumeurs dans l'essai KEYNOTE-158, le défi lié à l'interprétation de ces données et l'incertitude à savoir si les résultats représentent de vraies différences ou une variation statistique naturelle. Le CEEP reconnait que l'étude représente probablement la prévalence naturelle des biomarqueurs des mutations de forte IMS ou de déficience du SRM et qu'il n'est peut-être pas possible de recruter un grand nombre de patients pour chaque type de tumeur. Comme l'étude KEYNOTE-051 ne comprend que 7 enfants,

principalement atteints d'un cancer du cerveau, les résultats de l'étude ne représentent peut-être pas adéquatement la population plus large de patients sur le plan de l'âge, du type de tumeur, de l'indice fonctionnel et du stade de la maladie, et limitent la capacité à tirer des conclusions fermes quant à l'efficacité et l'innocuité du pembrolizumab dans la population pédiatrique plus large présentant des tumeurs avec forte IMS ou déficience du SRM. Le Comité reconnait que la prévalence des mutations avec forte IMS ou déficience du SRM dans la population pédiatrique est probablement beaucoup plus faible que dans la population adulte et que les types de tumeurs solides les plus courants chez les enfants sont différents de ceux chez les adultes.

- **Données probantes indirectes :** En l'absence de comparaison directe entre le pembrolizumab et des comparateurs pour l'indication d'intérêt, le CEEP examine les données probantes de cinq comparaisons de traitements indirectes soumises par le promoteur pour les cancers colorectal, de l'endomètre, de l'intestin grêle et gastrique. Bien que les résultats sont généralement à l'avantage du pembrolizumab par rapport au TR, ce que les cliniciens experts croient plausible, les données probantes indirectes sont incertaines en raison de divers enjeux méthodologiques, dont la méthodologie des comparaisons de traitements indirectes (CTI) (comparaisons indirectes naïves et comparaisons indirectes ajustées par appariement [CIAA] sans comparateur commun) et l'absence d'information sur la présence de mutations avec forte IMS ou déficience du SRM dans les études de comparaison. De plus, les patients atteints d'un cancer colorectal, de l'endomètre ou gastrique ont probablement déjà reçu une immunothérapie en première intention, ce qui réduit la pertinence des résultats. Finalement, les données probantes indirectes n'incluent pas les enfants ni l'efficacité comparative, et l'innocuité demeure inconnue chez cette population de patients.
- **Données probantes additionnelles** : Le CEEP examine les résultats de deux ensembles de données additionnels : l'ensemble de données de l'International Replication Repair Deficiency Consortium (IRRDC) (N = 18) et les ensembles de données regroupés sur le séquençage de l'exome entier (N = 21), qui comprennent des enfants et des adultes présentant des tumeurs avec forte IMS ayant reçu le pembrolizumab. Les résultats concordent généralement avec ceux des études pivots, appuyant l'utilisation du pembrolizumab chez les adultes et les enfants présentant des tumeurs avec forte IMS, mais comportent les mêmes limites que les études KEYNOTE-158, KEYNOTE-164 et KEYNOTE-051.
- **Éléments à considérer sur le plan de l'éthique et de l'équité** : Le CEEP discute du fardeau physique et psychosocial associé au fait de vivre avec des tumeurs solides non résécables ou métastatiques avec forte IMS ou déficience du SRM et de suivre des traitements. Le Comité reconnait l'avantage clinique limité et les effets toxiques cumulatifs des options thérapeutiques actuelles et le besoin non comblé de traitements tolérables et efficaces pour les patients atteints de ces types de cancers. Le remboursement du pembrolizumab dans l'indication proposée comme traitement indépendant du type de tumeur pourrait atténuer les inégalités actuelles dans l'accès aux options thérapeutiques subies par les personnes atteintes de tumeurs avec forte IMS ou déficience du SRM pour lesquelles le pembrolizumab n'est pas actuellement remboursé. Certains groupes, comme les enfants et les personnes atteintes de tumeurs rares, sont

sous-représentés ou peu représentés dans les données des essais cliniques. Les cliniciens experts mentionnent qu'ils prescriraient le pembrolizumab aux enfants admissibles, malgré les données probantes limitées sur son efficacité, en raison du besoin non comblé et du profil d'innocuité établi chez les adultes. Il est également important de discuter du consentement afin de veiller à ce que les patients et leurs aidants comprennent les avantages et les risques incertains du traitement par le pembrolizumab, et l'expérience limitée avec le pembrolizumab, particulièrement chez les groupes sous-représentés ou peu représentés dans les essais cliniques, notamment les enfants.

- **Éléments à considérer sur le plan de l'éthique et de l'équité pour la mise en œuvre par les systèmes de santé** : Étant donné la faible proportion de patients présentant une forte IMS ou une déficience du SRM dans certains sièges tumoraux qui ne font actuellement pas l'objet de tests, les couts du dépistage pour identifier un patient admissible peuvent être élevés. Les capacités et les ressources additionnelles (notamment les ressources humaines et les couts du dépistage) nécessaires pour détecter les mutations de forte IMS ou de déficience du SRM dans tous les types de tumeurs soulèvent des préoccupations au sujet des couts de renonciation pour les systèmes de santé, même au-delà de l'oncologie. Bien que les infrastructures nécessaires pour prescrire, administrer et surveiller le pembrolizumab sont déjà en place, la difficulté d'accès au médicament pourrait être disproportionnée chez les enfants, puisque peu de prestataires œuvrant auprès des enfants ont une expérience de ce traitement. Il est également important de limiter les obstacles géographiques à l'accès au traitement en offrant du soutien aux patients qui habitent loin des centres de perfusion. Des données sur l'efficacité à long terme sont nécessaires pour appuyer la prise de décision clinique et dans les systèmes de santé, ainsi que pour comprendre les couts de renonciation et l'incidence du traitement sur la durabilité du système de santé dans un contexte de ressources limitées.
- **Rapport cout/efficacité** : Bien que les résultats pondérés de tous les sièges tumoraux de l'analyse économique laissent croire à un RCED inférieur à 50 000 $ l'AVAQ gagnée, ce dernier est influencé par les résultats pour les sièges tumoraux pour lesquels le pembrolizumab est déjà remboursé et utilisé. Puisque les données probantes sont limitées pour les sièges tumoraux pour lesquels le pembrolizumab n'est pas actuellement remboursé, les résultats de l'analyse économique sont difficiles à interpréter. En l'absence de données cliniques robustes, le RCED pourrait être beaucoup plus élevé que celui qui a été présenté pour les sièges tumoraux pour lesquels des données probantes sont disponibles.

Pour connaitre 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 Drs 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, Mmes Annette Cyr, Amy Peasgood et Danica Wasney, et M. Terry Hawrysh.

Date de la réunion : Le 4 décembre 2024

Absences : Deux membres sont absents.

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 concernant ce rapport peut être adressée à demandes@CDA-AMC.ca.