

COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)

Recommandation finale au sujet du pembrolizumab (Keytruda) dans le traitement de l'adénocarcinome rénal

Médicament	Pembrolizumab (Keytruda) combiné avec l'axitinib (Inlyta)
Critère de remboursement demandé	Le traitement de première intention de l'adénocarcinome rénal avancé en combinaison avec l'axitinib
Demandeur	Merck Canada
Fabricant	Merck Canada
Date de l'avis de conformité	Le 13 décembre 2019
Date de présentation de la demande	Le 2 août 2019
Parution de la recommandation initiale	Le 30 janvier 2020
Parution de la recommandation finale	Le 2 avril 2020

Les ministères de la Santé provinciaux et territoriaux (à l'exception de celui du Québec) ont présidé à la création du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS, chargé d'évaluer les médicaments anticancéreux et de formuler des recommandations afin d'éclairer la prise de décisions sur le remboursement de ces médicaments. Le PPEA uniformise et clarifie l'évaluation des anticancéreux en examinant les preuves cliniques, la rentabilité et le point de vue des patients.

Recommandation finale du CEEP

Le Comité d'experts en examen du PPEA (CEEP) formule la présente recommandation finale après avoir réexaminé la recommandation initiale et pris en compte la rétroaction des parties prenantes admissibles. La recommandation finale remplace la recommandation initiale.

Cout du médicament	
Cout approximatif du médicament par patient, par mois (28 jours) :	<ul style="list-style-type: none"> Le pembrolizumab coûte 4 400 \$ le flacon de 100 mg. L'axitinib coûte 97,13 \$ le comprimé de 5 mg. <p>À la posologie recommandée, soit 200 mg de pembrolizumab par la voie intraveineuse toutes les trois semaines, et 5 mg d'axitinib deux fois par jour, pendant 35 cycles (deux ans) au maximum, le traitement combiné coûte :</p> <ul style="list-style-type: none"> 419,05 \$ (pembrolizumab) + 194,26 \$ (axitinib) = 613,31 \$ par jour 17 172,68 \$ par période de 28 jours <p>À la posologie recommandée de 5 mg deux fois par jour, l'axitinib seul coûte 194,26 \$ par jour ou 5 439,28 \$ par période de 28 jours.</p>

<p>Recommandation du CEEP</p> <p><input type="checkbox"/> Rembourser</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Rembourser sous réserve de critères cliniques ou de conditions*</p> <p><input type="checkbox"/> Ne pas rembourser</p> <p>* Si les conditions ne sont pas respectées, le CEEP recommande alors de ne pas rembourser le médicament.</p>	<p>Le CEEP recommande le remboursement du pembrolizumab (Keytruda) combiné avec l'axitinib dans le traitement de première intention de l'adénocarcinome rénal avancé si les conditions ci-dessous sont respectées :</p> <ul style="list-style-type: none"> Améliorer le rapport cout/efficacité jusqu'à un niveau acceptable. Voir à la faisabilité de l'adoption (impact budgétaire). <p>Les patients admissibles sont ceux qui n'ont pas été traités au stade avancé ou métastatique de la maladie et dont l'indice fonctionnel est bon. Le traitement par le pembrolizumab se poursuit jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable ou durant une période maximale de 35 cycles (environ deux ans), selon la première de ces éventualités. Le traitement par l'axitinib se poursuit jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.</p> <p>Le CEEP formule cette recommandation, car il est convaincu du bénéfice clinique net que procure le traitement combinant le pembrolizumab et l'axitinib comparativement au sunitinib d'après l'allongement de la survie globale (SG) et de la survie sans progression (SSP) statistiquement significatif et d'importance clinique, et le caractère maîtrisable des effets toxiques. Le traitement combinant pembrolizumab et axitinib correspond à des valeurs ou attentes des patients en ce qu'il prolonge la survie globale, freine la progression de la maladie et constitue une option thérapeutique efficace dont les effets secondaires sont maîtrisables.</p> <p>Au prix indiqué, le pembrolizumab combiné avec l'axitinib ne peut pas être considéré comme étant rentable comparativement au sunitinib. De plus, l'impact budgétaire du remboursement du pembrolizumab est peut-être sous-estimé; l'impact réel pourrait être substantiel dans cette petite population de patients.</p>
<p>Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes</p>	<p>Entente sur le prix pour améliorer le rapport cout/efficacité et l'abordabilité du traitement combinant pembrolizumab et axitinib comparativement au sunitinib</p> <p>Le CEEP ayant conclu au bénéfice clinique net du pembrolizumab combiné avec l'axitinib dans le traitement de l'adénocarcinome rénal avancé, il suggère aux autorités sanitaires de négocier une entente de prix ou une structure de cout qui permettraient d'améliorer le rapport cout/efficacité et l'abordabilité du traitement combiné comparativement au sunitinib.</p>

Facteurs influant sur l'impact budgétaire et la faisabilité de l'adoption

L'impact budgétaire du pembrolizumab tient à son coût élevé, à l'incertitude quant au nombre de patients qui recevraient le médicament pendant les 35 cycles, à la possibilité d'une reprise du traitement et à une grande part de marché. Le CEEP conclut à la nécessité d'une baisse de prix pour améliorer l'abordabilité du traitement.

Dose du pembrolizumab : 2 mg/kg jusqu'à concurrence de 200 mg

À la mise en œuvre du remboursement du pembrolizumab combiné avec l'axitinib, les autorités sanitaires devront choisir entre une dose fixe de pembrolizumab et une dose selon le poids de 2 mg/kg jusqu'à concurrence de 200 mg. Bien que l'essai Keynote-426 évalue le pembrolizumab à la dose de 200 mg toutes les trois semaines pendant une période allant jusqu'à deux ans (maximum de 35 cycles), rien de probant ne dit que la dose de 200 mg est supérieure à la dose de 2 mg/kg (dose étudiée dans les premiers essais sur le pembrolizumab). Pour bien des patients, la dose fixe est plus élevée que la dose calculée en fonction du poids et elle est plus coûteuse. Par conséquent, le CEEP juge raisonnable la posologie de 2 mg/kg jusqu'à concurrence d'une dose totale de 200 mg (dose plafonnée à 200 mg).

Ordre optimal des traitements après progression de la maladie pendant le traitement combinant pembrolizumab et axitinib

À l'heure actuelle, il n'y a pas de données probantes issues d'essais cliniques qui permettraient de déterminer la séquence optimale des traitements offerts après la progression de la maladie traitée en première intention par le pembrolizumab combiné avec l'axitinib. Il est peu probable qu'une immunothérapie soit proposée comme traitement de la maladie qui a progressé après ce traitement combiné; le traitement de deuxième intention passera par un autre médicament ciblé ou la participation à un essai clinique.

Veillez noter que les questions du Groupe consultatif provincial (GCP) sont abordées en détail dans le résumé des délibérations du CEEP et dans un tableau récapitulatif à l'annexe 1.

Résumé des délibérations du CEEP

En vertu du [cadre de délibération du CEEP](#), la recommandation au sujet du remboursement d'un médicament se fonde sur quatre critères :

Le bénéfice clinique	Les valeurs et les attentes des patients
L'évaluation économique	La faisabilité de l'adoption

Le cancer du rein représente environ 3 % de tous les cas de cancer au Canada, avec un nombre estimé de 7 200 nouveaux cas et de 1 900 décès environ en 2019. La majeure partie des cas (85 %) sont des adénocarcinomes rénaux, parmi lesquels la majorité des cas (80 %) sont de type histologique à cellules claires. La maladie est localisée au rein chez environ 75 % des patients au moment où ils consultent; 50 % de ces patients présenteront une récurrence ou des métastases. Les 25 % restants ont déjà une maladie métastatique au moment où ils consultent. Le stade de la tumeur représente le facteur pronostique le plus important. D'après la définition des facteurs pronostiques de l'*International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium* (IMDC), 75 % des patients atteints d'une maladie métastatique présentent un risque intermédiaire ou élevé. La présence de métastases est également associée à un taux de survie inférieur par rapport à une maladie localisée. À l'heure actuelle, le sunitinib et le pazopanib sont les traitements habituels en première intention. Les traitements ciblés présentent des effets toxiques qu'il faut parvenir à maîtriser, ce qui exige une surveillance étroite et de nombreux ajustements posologiques. Le nivolumab combiné avec l'ipilimumab a reçu une recommandation de remboursement avec conditions, dans le traitement de première intention de l'adénocarcinome rénal à risque intermédiaire ou élevé, et la plupart des provinces et des territoires au Canada le remboursent. Même s'il y a de nouveaux traitements remboursés, les taux de survie restent faibles; il est donc nécessaire, selon le CEEP, de trouver d'autres options thérapeutiques plus efficaces qui prolongent la survie et sont associées à moins d'effets toxiques.

Le CEEP a examiné les résultats d'un essai randomisé ouvert (Keynote-426) qui compare le pembrolizumab combiné avec l'axitinib au sunitinib en monothérapie dans le traitement de l'adénocarcinome rénal avancé à cellules claires jamais traité. Le pembrolizumab en association avec l'axitinib procure un bénéfice clinique comparativement au sunitinib d'après l'allongement de la SG et de la SSP statistiquement significatif et d'importance clinique. On n'observe aucune différence importante sur le plan de la qualité de vie entre les deux groupes de traitement. Cependant, d'après l'échelle d'évaluation de la diarrhée, les symptômes sont plus graves avec le traitement combiné. Lorsque l'on compare les profils d'innocuité des deux traitements, la fréquence des effets toxiques de grade 3 ou plus, comme l'hypertension, la diarrhée et les hausses du taux d'alanine aminotransférase (ALT) est plus élevée avec le traitement combiné qu'avec le sunitinib. En conclusion, le traitement par le pembrolizumab et l'axitinib procure globalement un bénéfice clinique net, comparativement au sunitinib, tout en offrant un profil de toxicité maîtrisable.

Le CEEP a discuté de la métaanalyse en réseau (MR) présentée par le promoteur qui compare le pembrolizumab combiné avec l'axitinib à d'autres traitements de première intention contre l'adénocarcinome rénal avancé ou métastatique. Le Comité se penche plus particulièrement sur les comparateurs les plus pertinents au regard de la pratique clinique canadienne, à savoir le nivolumab combiné avec l'ipilimumab et le pazopanib. La MR comporte des limites liées notamment à l'hétérogénéité clinique, au manque de cohérence dans les mesures des paramètres d'évaluation et à l'inclusion d'une combinaison d'essais à devis ouvert et à double insu. Compte tenu des résultats de la MR et de ses limites, il est difficile de tirer des conclusions sur la comparaison entre les associations pembrolizumab-axitinib et nivolumab-ipilimumab. L'utilisation des deux traitements repose sur des facteurs pronostiques différents au regard de l'IMDC, à savoir que le traitement combinant le pembrolizumab et l'axitinib est administré à des patients appartenant à toutes les catégories de risque (faible, intermédiaire, élevé) alors que celui combinant l'ipilimumab et le nivolumab n'est administré qu'aux patients présentant un risque intermédiaire ou élevé. Le profil d'effets indésirables des deux traitements diffère également dans le sens où ces effets correspondent davantage à ceux des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) dans le cas du pembrolizumab combiné avec l'axitinib et à ceux de l'immunothérapie dans le cas de l'ipilimumab combiné avec le nivolumab. Les décisions thérapeutiques dépendront donc de facteurs cliniques déterminés par le patient et le médecin traitant. Le CEEP conclut dans l'ensemble au bénéfice clinique global net du traitement combinant le pembrolizumab et l'axitinib d'après l'allongement de la SG et de la SSP statistiquement significatif et d'importance clinique, et d'après le caractère maîtrisable de ses effets toxiques, comparativement au sunitinib.

Le CEEP a discuté de la possibilité de généraliser les résultats globaux de l'essai aux patients atteints d'un adénocarcinome rénal avancé ou métastatique. Bien que l'essai compare le pembrolizumab combiné avec l'axitinib au sunitinib, on considère que les résultats relatifs à l'efficacité et à l'innocuité du sunitinib sont généralisables à ceux du pazopanib, un comparateur pertinent dans le contexte canadien. Le Comité partage également l'avis du groupe d'orientation clinique (GOC), selon lequel les cas de cancer à cellules claires à l'examen histologique sont traités de la même façon que les cas de cancer non à cellules claires et que la prise en charge des patients est semblable. Il est donc possible de généraliser les résultats de l'essai Keynote-426 à l'adénocarcinome rénal non à cellules claires.

Le CEEP s'est penché sur les commentaires transmis par un groupe de défense des intérêts de patients (Cancer du rein Canada) et mentionne que les patients atteints d'adénocarcinome rénal au stade avancé souhaitent d'autres options de traitement qui présentent moins d'effets secondaires, retardent la progression de la maladie et prolongent la survie. Les patients soulignent également les répercussions de la maladie, en particulier lorsqu'elle évolue, sur leur qualité de vie. D'après les sept patients et l'aïdant d'un patient ayant reçu le pembrolizumab combiné avec l'axitinib, ce traitement retarde la progression de la maladie et ses effets indésirables sont en général bien tolérés. Comme il entraîne par ailleurs un allongement de la SG et de la SSP statistiquement significatif et clinique, et qu'il a un profil de toxicité maîtrisable, ce traitement correspond aux valeurs des patients, selon la conclusion du Comité.

Le CEEP a délibéré sur le rapport cout/efficacité du traitement combinant le pembrolizumab et l'axitinib, comparativement à celui du sunitinib, et a conclu qu'il n'est pas rentable au prix indiqué. La survie globale médiane n'a été atteinte dans aucun des groupes de l'essai Keynote-426, et par conséquent, les données relatives à la SG sont incomplètes. On note également une incertitude quant à l'efficacité relative à long terme des deux traitements après la fin de l'essai.

Le groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA a abordé dans son analyse l'incertitude entourant la durée de l'effet du traitement, son cout et sa durée, les estimations des valeurs d'utilité et la distribution des médicaments administrés ultérieurement. L'effet observé du traitement, qui se fonde sur la brève période de suivi de 12,8 mois de l'essai Keynote-426, devait se maintenir sur un horizon temporel de 15 ans dans le scénario de référence. Le GOC indique que les données sur le suivi à long terme sont insuffisantes pour considérer que le traitement exerce un effet prolongé. Le Comité approuve donc la nouvelle analyse du GOE, qui a réduit la durée du bénéfice accumulé après la fin de la période de l'essai à cinq ans.

Lors de la reconsidération de la recommandation initiale, le CEEP a examiné la rétroaction du promoteur, qui rejette la réduction de la durée de l'effet thérapeutique à cinq ans, établie dans la nouvelle analyse du GOE. Selon le promoteur, il n'y a pas de données cliniques montrant que le bénéfice du traitement combinant le pembrolizumab et l'axitinib est limité dans le temps. Comme les données présentées au moment de la revue ne démontrent pas que ce bénéfice se maintient au-delà de la durée de l'essai et comme il est incertain qu'il subsiste jusqu'à 10 ans, les nouvelles estimations du GOE sont conservées. Le CEEP et le GOE estiment qu'il est raisonnable de considérer que l'effet du traitement s'atténue après cinq ans, étant donné le bref suivi de l'essai Keynote-426 et le suivi à long terme insuffisant, qui ne soutiennent pas l'hypothèse d'un effet thérapeutique prolongé. Au prix indiqué, le traitement combinant le pembrolizumab et l'axitinib n'est donc pas considéré comme rentable par le Comité.

Le CEEP note que la comparaison entre les traitements combinant le pembrolizumab et l'axitinib d'une part, le nivolumab et l'ipilimumab d'autre part, et le pazopanib se base sur des estimations de l'efficacité tirées de la MR présentée par le promoteur. Or, celle-ci comporte des limites, relevées par l'équipe d'examen, qui tiennent notamment à l'hétérogénéité des populations d'essai et aux incohérences dans les mesures des paramètres d'évaluation, et qui appellent à la prudence dans l'interprétation des résultats. Compte tenu de ces faiblesses, on ne peut tirer que des conclusions limitées de l'analyse économique présentée.

Le Comité indique que la nouvelle analyse du GOE fait état d'un rapport cout/utilité différentiel (RCUD) du traitement combinant le pembrolizumab et l'axitinib, comparativement au sunitinib, supérieur à celui établi par le promoteur. Il appuie le choix du GOE de réduire la durée d'effet du traitement de quinze à cinq ans et d'affecter des points d'ancrage aux valeurs d'utilité des états de santé. Pour obtenir un RCUD comparativement au sunitinib d'environ 100 000 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) pour l'ensemble des patients atteints d'un adénocarcinome rénal avancé (c'est-à-dire, en englobant tous les groupes de risque selon l'IMDC), il faudrait réduire le prix du pembrolizumab de 75 %. Le Comité conclut donc que le traitement combiné n'est pas rentable au prix soumis.

Le CEEP a examiné la faisabilité de mise en œuvre d'une recommandation de remboursement du traitement combinant le pembrolizumab et l'axitinib pour les patients atteints d'un adénocarcinome rénal avancé jamais traité. Les facteurs susceptibles d'influencer l'analyse d'impact budgétaire sont la population de patients admissibles, la durée du traitement ainsi que sa part de marché. La population admissible sera probablement plus importante si les cliniciens décident d'étendre l'administration du traitement à d'autres groupes de patients que ceux répondant aux critères d'admissibilité à l'essai Keynote-426. L'impact budgétaire est considérable vu le petit nombre de patients visés. L'analyse d'impact budgétaire comporte des limites, dont les principales sont le manque de données relatives à la part de marché présumée ainsi que la surestimation de l'intensité de dose du traitement combiné par le nivolumab et l'ipilimumab utilisée dans le modèle. Le Comité conclut à la sous-estimation de l'impact budgétaire du traitement combinant le pembrolizumab et l'axitinib dans le cadre de la prise en charge d'un nombre restreint de patients et à la nécessité d'une baisse du prix du médicament pour le rendre plus abordable.

Le CEEP a pris note des renseignements fournis par le Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA, qui a demandé des conseils et des précisions sur la mise en œuvre du remboursement du traitement combinant le pembrolizumab et l'axitinib. Selon le CEEP et le GOC, les patients qui reçoivent actuellement un traitement de première intention par le sunitinib ou le pazopanib et chez qui la

maladie n'évolue pas devraient poursuivre leur traitement. Toutefois, pour les patients qui viennent de commencer un traitement de première intention qu'ils ne tolèrent pas bien, la décision de le poursuivre ou de passer au traitement combinant le pembrolizumab et l'axitinib doit être prise de concert par l'oncologue traitant et le patient. Dans l'essai Keynote-426, les patients pouvaient recevoir une monothérapie par le pembrolizumab s'ils ne toléraient pas l'axitinib, ou par l'axitinib s'ils ne toléraient pas le pembrolizumab. Le protocole de l'essai Keynote-426 autorisait les patients à poursuivre le pembrolizumab pendant une période maximale de 35 cycles (deux ans environ) après la répartition aléatoire, et la monothérapie par l'axitinib jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité. Le CEEP considère que cette approche est raisonnable.

Lors de la reconsidération de la recommandation initiale, le Comité a pris en compte les commentaires du GCP indiquant que la durée du traitement par le pembrolizumab devrait concorder avec celle de l'essai Keynote-426, c'est-à-dire ne pas dépasser 35 cycles (environ deux ans). Il juge qu'il s'agit d'une approche raisonnable dans le cadre de la pratique clinique.

Le CEEP estime également qu'il est raisonnable d'administrer le pembrolizumab à raison de 2 mg/kg jusqu'à concurrence de 200 mg. Les résultats de l'essai montrent que le traitement combinant le pembrolizumab et l'axitinib est efficace, quel que soit le statut d'expression du ligand de mort cellulaire programmée de type 1 (PD-L1). Par conséquent, il ne sera pas nécessaire d'effectuer des examens diagnostiques complémentaires pour vérifier l'expression de PD-L1 en vue d'établir l'admissibilité au traitement. Enfin, il serait utile que les provinces élaborent une approche commune concernant l'ordre d'administration des traitements au moment de la mise en œuvre du remboursement du traitement.

LES PREUVES EN BREF

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS a délibéré sur ce qui suit :

- une revue systématique du PPEA;
- des volets du rapport d'orientation clinique précisant le contexte clinique;
- une évaluation du modèle économique et de l'analyse d'impact budgétaire du fabricant;
- les conseils des groupes d'orientation clinique et économique du PPEA;
- les observations d'un groupe de défense des intérêts des patients (Cancer du rein Canada);
- les commentaires de cliniciens inscrits;
- les commentaires du Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA.

Le Comité s'est également penché sur les commentaires au sujet de sa recommandation initiale transmis par :

- un groupe de cliniciens, CCM génito-urinaires d'ACO;
- le GCP;
- le promoteur, Merck Canada.

La recommandation initiale du CEEP était de rembourser, sous certaines conditions, le pembrolizumab combiné avec l'axitinib dans le traitement de première intention de l'adénocarcinome rénal avancé. Les commentaires reçus au sujet de la recommandation initiale indiquent que le promoteur et le groupe de cliniciens inscrits sont favorables à la recommandation, mais que le GCP ne l'appuie qu'en partie. Le groupe de défense des intérêts des patients n'a pas transmis de commentaires.

Bénéfice clinique global

Portée de la revue systématique du PPEA

La revue vise à évaluer l'innocuité et l'efficacité du pembrolizumab (Keytruda) en association avec l'axitinib comme traitement de première intention de l'adénocarcinome rénal avancé.

Étude retenue : KEYNOTE-426 – un essai comparatif randomisé de phase III, multicentrique, international et ouvert

La revue systématique du PPEA porte sur une étude comparative randomisée (ECR) de phase III, ouverte, internationale, multicentrique (KEYNOTE-426 [NCT02853331]), qui évalue l'innocuité et l'efficacité du pembrolizumab (Keytruda) en association avec l'axitinib dans le traitement de première intention de l'adénocarcinome rénal avancé. Cette étude a été menée dans 124 centres (dont quatre centres au Canada) répartis dans 16 pays, entre le 24 octobre 2016 et le 24 janvier 2018. En tout, 1 062 patients ont été soumis à la sélection, et 861 ont répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1 dans le groupe de traitement par le pembrolizumab et l'axitinib (n = 432) et dans celui du sunitinib, servant de traitement comparateur (n = 429). Le pembrolizumab est administré par voie intraveineuse à une dose de 200 mg toutes les trois semaines, jusqu'à concurrence de 35 doses (durée d'environ deux ans). Il est

administré en association avec l'axitinib à 5 mg deux fois par jour, par voie orale. Le sunitinib est administré à raison de 50 mg une fois par jour, par voie orale, pendant les quatre premières semaines de cycles de six semaines.

La revue porte également sur un résumé et une évaluation critique de la MR présentée par le promoteur ainsi que sur une analyse de sensibilité. Ceux-ci comparent le pembrolizumab et l'axitinib aux autres traitements utilisés en première intention contre l'adénocarcinome rénal avancé. L'analyse de sensibilité compare les résultats du traitement combinant le pembrolizumab et l'axitinib à ceux des traitements pertinents dans le contexte canadien, que voici : sunitinib, pazopanib, axitinib, sorafénib, interféron (IFN), ipilimumab combiné avec le nivolumab, temsirolimus, avélumab combiné avec l'axitinib, cabozantinib et tivozanib.

Population étudiée : patients atteints d'un adénocarcinome rénal à cellules claires de stade IV, nouvellement diagnostiqué ou récidivant, n'ayant reçu jamais reçu de traitement par voie générale pour une maladie de stade avancé

Les principaux critères d'inclusion de l'essai KEYNOTE-426 étaient les suivants : âge de 18 ans ou plus, adénocarcinome rénal à cellules claires de stade IV, nouvellement diagnostiqué ou récidivant, maladie mesurable conformément à la version 1.1 des critères RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) (c.-à-d. au moins 1 lésion mesurable), possibilité d'analyser les biomarqueurs dans un échantillon tumoral, indice fonctionnel de Karnofsky ≥ 70 , fonctionnement adéquat des organes et aucun traitement à action générale antérieur pour une maladie de stade avancé. Les critères d'exclusion étaient les suivants : métastases symptomatiques au système nerveux central, maladie auto-immune évolutive, traitement immunosuppresseur par voie générale, hypertension non maîtrisée (pression artérielle systolique ≥ 150 mm Hg ou pression artérielle diastolique ≥ 90 mm Hg) et antécédents d'évènement cardiovasculaire ischémique ou d'insuffisance cardiaque congestive de classe III ou IV à l'échelle de la *New York Heart Association*, dans l'année précédant la sélection.

L'âge médian des patients était comparable dans les deux groupes de traitement (62 ans, étendue : 30-89 ans pour le pembrolizumab combiné avec l'axitinib; 61 ans, étendue : 26-90 ans pour le sunitinib), et pour la plupart, les patients avaient moins de 65 ans (60,2 % pour le pembrolizumab combiné avec l'axitinib et 64,8 % pour le sunitinib) et étaient de sexe masculin (71,3 % dans le groupe pembrolizumab combiné avec l'axitinib et 74,6 % dans le groupe sunitinib). Le recrutement des patients a eu lieu en Amérique du Nord (pembrolizumab combiné avec l'axitinib : 24,1 %; sunitinib : 24,0 %), en Europe de l'Ouest (24,5 % et 24,2 %) et dans d'autres régions du monde (51,4 % et 51,7 %). Dans les deux groupes de traitement, les patients des autres régions étaient les plus nombreux, et les proportions étaient semblables pour chaque région. Les patients présentant un risque pronostique intermédiaire selon l'IMDC étaient majoritaires (pembrolizumab combiné avec l'axitinib : 55,1 %; sunitinib : 57,3 %), suivis des patients présentant un risque faible (31,9 % et 30,5 %), puis de ceux exposés à un risque élevé (13,0 % et 12,1 %). Les deux groupes de traitement comptaient un plus grand nombre de patients présentant au moins deux foyers métastatiques (pembrolizumab combiné avec l'axitinib : 72,9 %; sunitinib : 77,2 %), comparativement à un seul foyer. Ces foyers étaient le plus souvent les poumons (pembrolizumab combiné avec l'axitinib : 72,2 %; sunitinib : 72,0 %), puis les ganglions lymphatiques (46,1 % et 45,9 %). Enfin, un nombre similaire de patients dans les deux groupes avait déjà reçu des séances de radiothérapie (pembrolizumab combiné avec l'axitinib : 9,5 %; sunitinib : 9,3 %) ou subi une néphrectomie (82,6 % et 83,4 %).

Principaux résultats quant à l'efficacité : allongement statistiquement significatif de la SSP en faveur du traitement combinant le pembrolizumab et l'axitinib, mais SG médiane non atteinte dans les deux groupes de traitement

Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité examinés par le CEEP étaient la SSP et la SG, établies lors de la première analyse intérimaire (données collectées le 24 août 2018), et les données obtenues à la date non planifiée du 2 janvier 2019, demandées par l'Agence européenne des médicaments (EMA). Les principaux critères d'évaluation secondaires étaient le taux de réponse objective (TRO) et la durée de la réponse (DR).

Survie sans progression (SSP)

La SSP médiane a été plus longue de quatre mois (15,1 mois, IC à 95 %, 12,6 à 17,7) dans le groupe traité par le pembrolizumab combiné avec l'axitinib, comparativement au sunitinib (11,1 mois, IC à 95 %, 8,7 à 12,5). On note une amélioration statistiquement significative des paramètres liés à la progression de la maladie ou au décès, dans la population en intention de traiter (ITT), qui est en faveur du pembrolizumab combiné avec l'axitinib, comparativement au sunitinib (rapport des risques instantanés [RRI] : 0,69, IC à 95 %, 0,57 à 0,84, $p < 0,001$). Le seuil de signification statistique de 0,0013 établi à la première analyse intérimaire est donc franchi pour ce qui est de la SSP.

Survie globale (SG)

La SG médiane n'a été atteinte dans aucun des groupes. Sa durée augmente de manière statistiquement significative dans le groupe traité par le pembrolizumab combiné avec l'axitinib, comparativement au sunitinib, dans la population ITT (RRI : 0,53, IC à

95 %, 0,38 à 0,74; $p < 0,0001$). Le seuil de signification statistique de 0,0001 établi à la première analyse intérimaire est aussi franchi dans ce cas.

Taux de réponse objective (TRO)

Comme les critères d'évaluation principaux, à savoir la SSP et la SG, évalués à l'insu par un comité d'examen indépendant (CEI), ont atteint les seuils fixés dans le cadre de la première analyse intérimaire, le TRO a servi de critère d'évaluation secondaire. Le TRO était supérieur dans le groupe pembrolizumab-axitinib (59,3 %, IC à 95 %, 54,5 à 63,9) comparativement au sunitinib (35,7 %, IC à 95 %, 31,1 à 40,4). Lorsque l'on compare le groupe pembrolizumab-axitinib au groupe sunitinib, respectivement 25 patients (5,8 %) et huit patients (1,9 %) ont obtenu une réponse complète, tandis que 231 patients (53,5 %) et 145 patients (33,8 %) ont obtenu une réponse partielle.

Résultats rapportés par les patients : aucune différence d'importance clinique d'après les questionnaires FKSI-DRS et EORTC QLQ-C30

Le traitement combinant le pembrolizumab et l'axitinib n'a pas entraîné de changements importants d'après le questionnaire FKSI-DRS, comparativement au sunitinib. Le délai médian jusqu'à la survenue d'une véritable détérioration de la maladie n'a été atteint dans aucun des groupes traités. D'après le questionnaire FKSI-DRS, on n'a relevé aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement pour ce qui est de ce délai (c.-à-d., le temps écoulé jusqu'à la première détérioration confirmée par la règle de censure à droite d'au moins trois paramètres depuis le début de l'étude).

On ne note pas de différences importantes sur le plan clinique entre les deux groupes de traitement quant au score du questionnaire EORTC QLQ-C30 dans les domaines de l'état de santé général et de la qualité de vie (QV), du début de l'étude à la semaine 30. Les scores obtenus aux échelles de ce questionnaire évaluant le fonctionnement physique et le fonctionnement social, ainsi qu'aux échelles évaluant les symptômes (comme les nausées et les vomissements), ne montrent pas de différences statistiquement significatives entre le pembrolizumab combiné avec l'axitinib et le sunitinib. On observe, toutefois, une aggravation des symptômes de diarrhée dans le groupe traité par le pembrolizumab et l'axitinib, comparativement au sunitinib, entre le début de l'étude et la semaine 30. Le promoteur a procédé à un ajustement de l'exposition au traitement à des fins exploratoires, qui a donné le même taux d'événements liés à la diarrhée dans les deux groupes de traitement.

Limites : aucune comparaison directe avec d'autres traitements de première intention offerts, comme le pazopanib et l'association nivolumab-ipilimumab, courte durée de suivi et SG médiane non atteinte

Le CEEP constate que l'essai KEYNOTE-426 comporte les limites et les sources de biais suivants : l'absence d'insu, qui pourrait avoir eu une incidence sur le devis de l'étude et le manque de validité interne, l'absence de tests d'interaction prédéfinis pour les analyses par sous-groupes, tout comme l'absence de vérification formelle des hypothèses et d'ajustements pour multiplicité des résultats rapportés par les patients (RRP). La principale limite de l'essai KEYNOTE-426 est sa courte durée de suivi, qui explique pourquoi la SG médiane n'a pas été atteinte.

Innocuité : événements indésirables de grade 3 ou plus dans le groupe traité par le pembrolizumab combiné avec l'axitinib, comparativement au sunitinib

Dans l'analyse de la population traitée dans le cadre de cette étude, sur les 429 patients ayant reçu au moins une dose de pembrolizumab et d'axitinib, 98,4 % ont éprouvé un effet indésirable (EI), quelle qu'en soit la cause, par comparaison avec 99,5 % des 425 patients traités avec le sunitinib. Les EI de grade 3 ou plus ont été légèrement plus fréquents dans le groupe pembrolizumab-axitinib (75,8 % des patients) que dans le groupe sunitinib (70,6 % des patients). L'hypertension a été l'EI de grade 3 ou plus le plus courant (pembrolizumab plus axitinib : 21,2 %; sunitinib : 18,4 %), suivie de la diarrhée (7,2 % et 4,5 %). Dans le groupe traité par le pembrolizumab combiné avec l'axitinib, 30,5 % des patients ont dû arrêter l'un des deux médicaments pour cause d'EI (toutes causes confondues), 10,7 % ont dû arrêter les deux médicaments, 69,9 % ont dû arrêter l'un ou l'autre des médicaments, et 20,3 % ont dû réduire la dose de l'axitinib. Quatre patients (0,9 %) dans le groupe pembrolizumab-axitinib sont décédés des suites d'EI considérés par les chercheurs comme étant liés au traitement à l'étude (causes individuelles des décès : myasthénie, myocardite, fasciite nécrosante et pneumonite). Sept patients (1,6 %) dans le groupe sunitinib sont décédés d'EI liés au traitement à l'étude, selon les chercheurs (causes individuelles des décès : infarctus aigu du myocarde, arrêt cardiaque, hémorragie gastro-intestinale, hémorragie intracrânienne, hépatite fulminante, progression d'un néoplasme malin et pneumonie). Aucun décès lié au médicament à l'étude n'a été rapporté.

Comparteur : supériorité du pembrolizumab combiné avec l'axitinib, par rapport au sunitinib, quant à la SSP et à la SG dans les sous-groupes de risque intermédiaire et élevé, démontrée par la MR du promoteur, mais limites créant une incertitude

Le promoteur a effectué une recherche documentaire systématique et une MR afin de rechercher les ECR et les revues systématiques ayant évalué le TRO, la SSP, la SG et l'innocuité chez des patients atteints d'un adénocarcinome rénal métastatique. D'après l'analyse des RRI constants dans le scénario de référence, le traitement combinant le pembrolizumab et l'axitinib a prolongé de manière statistiquement significative la SSP et la SG comparativement à la plupart des interventions à l'exception du traitement combinant le nivolumab et l'ipilimumab. Dans les sous-groupes de risque intermédiaire et élevé, les résultats des analyses des RRI constants de la SSP et de la SG montrent la supériorité statistique du pembrolizumab combiné avec l'axitinib, comparativement au sunitinib, mais pas au nivolumab combiné avec l'ipilimumab. L'équipe d'examen de l'ACMTS, qui a procédé à l'évaluation des résultats de la MR, recommande la plus grande prudence dans leur interprétation en raison des limites suivantes : manque de clarté dans les critères d'inclusion et d'exclusion; sources d'hétérogénéité sur le plan clinique; manque de clarté concernant les caractéristiques initiales des patients admis aux essais et données manquantes. L'efficacité relative du traitement combinant le pembrolizumab et l'axitinib par rapport aux interventions concurrentes demeure incertaine dans le cadre de la prise en charge de l'adénocarcinome rénal métastatique en première intention.

Besoin et fardeau de la maladie : besoin de nouveaux traitements efficaces pour prolonger la SG, les traitements actuels ne permettant pas de stopper la progression de la maladie

La survie à long terme des patients atteints d'un adénocarcinome rénal métastatique est rare, et il existe donc un besoin de nouveaux traitements plus efficaces, qui permettent notamment de prolonger la SG. À l'heure actuelle, il n'existe pas de biomarqueurs prédictifs qui permettraient de sélectionner de manière rationnelle le médicament ou le traitement d'association convenant à chaque patient. Jusqu'à récemment, le sunitinib ou le pazopanib représentaient les traitements de première intention usuels de l'adénocarcinome rénal métastatique. Mais, bien qu'ils soient bien tolérés et efficaces, ces traitements ne sont pas curatifs et n'empêchent pas l'évolution de la maladie chez la plupart des patients, montrant l'urgence de trouver de nouvelles approches thérapeutiques. Les inhibiteurs de points de contrôle qui ciblent PD-1, comme le nivolumab, ont des effets prometteurs et leur utilisation est actuellement approuvée dans le traitement de deuxième intention de l'adénocarcinome rénal métastatique. La tendance est passée à l'intégration de ces médicaments plus tôt dans le parcours thérapeutique et à l'exploration d'approches combinées, qui ont connu un succès précoce. Un traitement combinant deux inhibiteurs de points de contrôle, l'ipilimumab et le nivolumab, est actuellement remboursé en première intention et approuvé par Santé Canada pour l'indication d'adénocarcinome rénal métastatique à risque intermédiaire ou élevé. Une autre stratégie consiste à combiner un inhibiteur de points de contrôle à un inhibiteur de l'angiogenèse.

Commentaires de cliniciens inscrits : efficacité du pembrolizumab combiné avec l'axitinib dans le traitement de première intention de l'adénocarcinome rénal avancé jamais traité, quel que soit le groupe de risque de l'IMDC.

Trois oncologues d'Action Cancer Ontario (ACO) ainsi que deux oncologues faisant partie du Réseau de recherche sur le cancer du rein du Canada (RRCRC) ont présenté des rapports collectifs. S'appuyant sur les résultats de l'essai KEYNOTE-426, tous les cliniciens s'entendent pour reconnaître le bénéfice du pembrolizumab combiné avec l'axitinib dans le traitement de première intention de l'adénocarcinome rénal avancé jamais traité, quel que soit le groupe de risque de l'IMDC. En effet, ce traitement prolonge la SG et la SSP de manière significative et augmente le TRO, comparativement au sunitinib, tout en présentant un profil de tolérance similaire. À l'heure actuelle, le pazopanib et le sunitinib sont utilisés et remboursés pour cette indication, en première intention, dans l'ensemble des provinces. Le CEEP a récemment émis une recommandation de remboursement sous réserve de conditions du traitement combinant le nivolumab et l'ipilimumab chez les patients atteints d'un adénocarcinome rénal avancé jamais traité qui présentent un risque intermédiaire ou élevé. En outre, les cliniciens sont unanimes à reconnaître que les données probantes sont insuffisantes pour permettre de déterminer la séquence d'administration des traitements après l'administration de pembrolizumab et d'axitinib en première intention. Quant au choix du traitement qu'ils privilégieraient en fonction du scénario clinique, parmi ceux combinant le pembrolizumab et l'axitinib, le nivolumab et l'ipilimumab ou les traitements ciblés, les cliniciens ont répondu que le pembrolizumab et l'axitinib ne remplaceraient pas le nivolumab et l'ipilimumab. Ils ont également précisé que le pembrolizumab et l'axitinib seraient utilisés dans le traitement de l'adénocarcinome rénal avancé ou métastatique, quel que soit le groupe de risque de l'IMDC, alors que le nivolumab et l'ipilimumab sont indiqués pour les groupes de risque intermédiaire ou élevé. Dans cette indication, le statut de PD-L1 n'est pas jugé pertinent d'un point de vue clinique. Les ITK en monothérapie ne devraient donc être employés que si les patients ne sont pas candidats à un traitement d'association. On a aussi demandé aux cliniciens si les patients qui ont terminé un traitement de 35 cycles par le pembrolizumab et qui reçoivent ensuite de l'axitinib en monothérapie seraient admissibles au nivolumab en monothérapie, au moment de la progression de la maladie. Les cliniciens d'ACO mentionnent qu'il pourrait être bénéfique d'administrer un traitement de secours, ou de reprendre un traitement par inhibiteur de PD-1, dans les cas cliniques d'évolution tardive de la maladie au cours d'une monothérapie par l'axitinib et après 35 cycles de traitement par le pembrolizumab.

Le rapport du RRCRC fait valoir l'importance de tenir compte du temps écoulé entre l'arrêt du traitement par le pembrolizumab et la progression de la maladie; par exemple, si plus de six mois se sont écoulés, un autre inhibiteur de PD-1 pourrait s'avérer efficace sur le plan clinique. À savoir si les données probantes permettent de déterminer la durée du traitement par le pembrolizumab, les deux rapports de cliniciens recommandent de se conformer au protocole de l'essai (soit un maximum de 35 cycles).

Valeurs et attentes des patients

Valeurs des patients atteints d'un adénocarcinome à cellules rénales : besoin à combler en matière de traitements de première intention efficaces

Cancer du rein Canada (CRC) a transmis des commentaires de patients et les résultats d'un sondage réalisé par Kidney Cancer UK (KCUK). Bien que CRC ne fournisse pas de renseignements directs sur l'expérience des patients concernant les traitements existants de l'adénocarcinome rénal métastatique, il renvoie à des comptes rendus transmis par des patients, qui décrivent en détail divers aspects de leur expérience à cet égard. Les thèmes récurrents de ces comptes rendus font ressortir le besoin élevé et non comblé des patients dont la maladie est devenue réfractaire au traitement de première intention et l'importance de pouvoir choisir un traitement en toute connaissance de cause, en se basant sur ses effets secondaires connus, étant donné que les traitements actuels ne sont pas efficaces dans tous les cas et sont parfois difficiles à obtenir.

Valeurs des patients au sujet du traitement : importance de l'accès à des options de traitement efficaces compte tenu de la fréquence de la résistance aux traitements de première intention actuels de l'adénocarcinome rénal, ainsi que de la prise de décisions thérapeutiques éclairées fondées sur les effets secondaires connus des traitements

CRC reconnaît que même si les nouveaux traitements ont permis d'améliorer de manière globale l'état de santé des patients, ceux-ci ont besoin de traitements efficaces dont les effets secondaires sont maîtrisables et qui n'entraînent pas de résistance aux thérapies antiangiogéniques. On a également besoin de biomarqueurs prédictifs et pronostiques efficaces, qui aident à détecter la maladie à un stade plus précoce et à orienter la prise en charge thérapeutique des patients, ce qui leur permettra d'obtenir de meilleurs résultats. Un patient ayant répondu au sondage réalisé par CRC a eu accès au traitement combinant le pembrolizumab et l'axitinib par sa participation à l'essai KEYNOTE-426. Ce patient rapporte la très grande efficacité du traitement et ses répercussions modérées sur la qualité de vie. Il mentionne également les effets indésirables, dont les plus courants ont été dans son cas les problèmes cutanés, notamment les démangeaisons (prurit) et les éruptions, les rougeurs et les douleurs touchant la paume des mains et la plante des pieds (érythrodysesthésie palmoplantaire), la fatigue ou le manque d'énergie (asthénie), la toux, la dysphonie (voix enrouée, rauque ou affaiblie) et la diarrhée. La diarrhée et la dysphonie ont été jugées très tolérables, contrairement aux problèmes de peau, comme l'érythrodysesthésie palmoplantaire, que le patient a trouvés complètement intolérables. Le patient indique néanmoins que les bénéfices du traitement surpassent ses effets indésirables. En outre, les patients et les aidants ayant répondu au sondage réalisé par CKUK ont mis en avant certains avantages du traitement combinant le pembrolizumab et l'axitinib, comme une meilleure maîtrise de la maladie, une durée d'administration moindre, et des effets indésirables minimes et maîtrisables. Dans l'ensemble, les patients trouvent important d'être mieux informés, de pouvoir détecter la maladie plus tôt, de retarder sa progression et de bénéficier d'un soutien accru pour la gérer.

ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

Modèle économique présenté : analyse cout/efficacité et analyse cout/utilité

Le modèle économique présenté évalue le rapport cout/efficacité et le rapport cout/utilité du pembrolizumab combiné avec l'axitinib dans le traitement de première intention de l'adénocarcinome rénal avancé. Les traitements auxquels on le compare sont le sunitinib en monothérapie, le pazopanib en monothérapie et le nivolumab combiné avec l'ipilimumab. La population cible est constituée de patients atteints d'un adénocarcinome rénal avancé jamais traité.

Fondement du modèle économique : modèle à survie partitionnée

L'analyse économique utilise un modèle à survie partitionnée pour estimer les résultats liés à la santé et aux coûts. Ce modèle subdivise la cohorte de patients en trois états de santé : survie sans progression, progression et décès. Il se fonde sur la durée médiane de suivi de 12,8 mois établie dans le cadre de l'essai KEYNOTE-426, et extrapole l'effet du traitement combinant le pembrolizumab et l'axitinib sur un horizon temporel de 15 ans en présupposant le maintien de l'effet thérapeutique relatif sur la durée totale de cet horizon.

Couts liés au médicament : couts du traitement combinant le pembrolizumab et l'axitinib et des comparateurs dans le modèle présenté

Pembrolizumab

Le pembrolizumab coûte 4 400 \$ le flacon de 100 mg, tandis que l'axitinib coûte 97,13 \$ par comprimé de 5 mg. À la posologie recommandée, soit 200 mg de pembrolizumab par la voie intraveineuse toutes les trois semaines, et 5 mg d'axitinib par la voie orale deux fois par jour, pendant un maximum de 35 cycles (deux ans environ), le traitement combinant le pembrolizumab et l'axitinib coûte :

- 419,05 \$ + 194,26 \$ = 613,31 \$ par jour
- 17 172,68 \$ par cycle de 28 jours

À la posologie recommandée de 5 mg deux fois par jour, l'axitinib en monothérapie coûte 194,26 \$ par jour ou 5 439,28 \$ par cycle de 28 jours.

Sunitinib

Le sunitinib coûte 257,66 \$ la capsule de 50 mg. À la posologie recommandée de 50 mg par la voie orale une fois par jour pendant quatre semaines, espacées de deux semaines sans traitement, le sunitinib coûte :

- 171,77 \$ par jour
- 4 809,56 \$ par cycle de 28 jours

Pazopanib

Le pazopanib coûte 35,52 \$ le comprimé de 200 mg. À la posologie recommandée de 800 mg par la voie orale une fois par jour, le pazopanib coûte :

- 142,08 \$ par jour

Nivolumab et ipilimumab

Le nivolumab coûte 782,22 \$ pour 40 mg, et l'ipilimumab coûte 5 800 \$ pour 50 mg. À la posologie recommandée, soit 3 mg/kg de nivolumab par la voie intraveineuse toutes les trois semaines, et 1 mg/kg d'ipilimumab par la voie intraveineuse toutes les trois semaines jusqu'à un maximum de quatre cycles, le traitement combinant le nivolumab et l'ipilimumab coûte :

- 236,90 \$ + 522,00 \$ = 758,90 \$ par jour
- 21 249,20 \$ par cycle de 28 jours pendant les quatre premiers cycles

Le traitement serait administré une fois tous les 21 jours à raison d'un total de 245 mg de nivolumab (6,36 flacons) et de 82 mg (1,89 flacon) d'ipilimumab pour un poids corporel moyen de 81,52 kg.

À la posologie recommandée de 3 mg/kg toutes les deux semaines, le nivolumab en monothérapie coûte 293,33 \$ par jour ou 8 213,35 \$ par cycle de 28 jours.

Estimation de l'effet clinique : étude KEYNOTE-426 et métaanalyse en réseau du promoteur

Les données sur la survie des patients, tirées de l'essai KEYNOTE-426, sont extrapolées à partir de six modèles paramétriques possibles. Dans le scénario de référence, on utilise une distribution exponentielle par segments pour modéliser la SSP dans les deux groupes de traitement, faisant appel à une inspection visuelle des courbes de données et à des analyses statistiques formelles. Le choix de la distribution repose sur une combinaison de facteurs, dont la précision de l'ajustement, évaluée par le critère d'information bayésien (BIC), le critère d'information Akaike (AIC), l'ajustement visuel aux données de Kaplan-Meier observées, la plausibilité clinique et la validation à partir de sources d'essais cliniques externes. Les autres comparateurs, la SSP et la SG ont été dérivés par l'application de RRI constants dans le temps, estimés à partir de MR à effets fixes, aux courbes de survie du traitement combinant le pembrolizumab et l'axitinib.

Estimation du rapport cout/efficacité : le modèle présenté requiert une estimation plus appropriée de l'efficacité comparative à long terme

Le GOE a apporté les changements suivants au modèle économique présenté afin d'explorer l'incertitude associée aux hypothèses principales et les limites de l'évaluation économique du promoteur :

- Atténuation de l'effet relatif du traitement due à la brève période de suivi et à l'immaturation des données : une diminution de l'effet du traitement après la fin de l'essai (environ 12 mois) est jugée plus raisonnable. Dans sa nouvelle analyse des hypothèses de base, le GOE présume que l'effet du traitement combinant le pembrolizumab et l'axitinib s'atténue à partir de la fin de traitement (deux ans), et ce, jusqu'après 3 à 10 ans, sans aucun bénéfice supplémentaire après cinq ans (on note une convergence linéaire

des RRI de la SSP et de la SG associées au traitement combinant le pembrolizumab et l'axitinib et au sunitinib sur une période de trois ans, s'étendant de la deuxième à la cinquième année).

- Estimation paramétrique présumée de la SG associée au sunitinib : le promoteur utilise une fonction paramétrique exponentielle pour estimer la SG des patients traités par le sunitinib; or, une fonction log-normale offre un meilleur ajustement. Le GOE a donc appliqué cette fonction au traitement par le sunitinib dans sa nouvelle analyse. Le GOC juge toutefois que la durée de la SG à 15 ans est trop élevée et optimiste, car 15 % des patients sont encore en vie lorsqu'on utilise la fonction log-normale; ainsi, ce paramètre n'est pas inclus dans le scénario de référence du GOE.
- Valeurs d'utilité : les valeurs d'utilité utilisées par le promoteur dans l'analyse du scénario de référence se fondent sur le nombre de jours écoulés avant le décès, ce qui permet d'attribuer des valeurs différentes selon le traitement et l'état de santé. Bien que l'utilisation d'états de santé en fonction du temps écoulé avant la survenue du décès ne constitue pas une approche de modélisation déraisonnable, celle-ci n'est pas effectuée de manière transparente. Le promoteur présente un scénario déterministe utilisant un ancrage des valeurs d'utilité selon l'état de santé, qui est jugé comme offrant plus de transparence et de cohérence par rapport aux revues antérieures sur l'adénocarcinome rénal et dont le GOE s'est servi pour obtenir sa meilleure estimation.
- Cout des traitements ultérieurs : le choix des traitements ultérieurs a été effectué en fonction du traitement initial utilisé dans la meilleure estimation du promoteur, et la modélisation a porté sur les différences de couts et non d'efficacité des traitements. Le type et l'attribution des traitements ultérieurs ont été déterminés d'après l'essai KEYNOTE-426 portant sur les traitements par le pembrolizumab combiné avec l'axitinib, et le sunitinib en monothérapie. Le GOE a procédé à l'analyse d'un scénario de référence des hypothèses de base en utilisant le cout moyen des traitements ultérieurs, qu'on présume avoir été administrés aux deux groupes de patients.

Dans l'analyse du scénario de référence (prenant en compte une atténuation de l'effet relatif du traitement qui commence à la fin du traitement, soit après deux ans, et prend fin cinq ans plus tard, et utilisant des utilités ancrées aux états de santé), le RCUD du traitement combinant le pembrolizumab et l'axitinib est de 255 001 \$ par AVAQ, comparativement au sunitinib. Lorsque les couts moyens des traitements ultérieurs dans les deux groupes de traitement sont pris en compte dans l'analyse, le RCUD passe à 273 557 \$ par AVAQ.

Le promoteur a procédé à l'analyse séquentielle d'autres traitements comparateurs, soit le pazopanib et le nivolumab combiné avec l'ipilimumab, dans l'ensemble de la population de patients atteints d'adénocarcinome rénal. Lorsqu'on le compare au traitement le moins cher (le pazopanib), le pembrolizumab combiné avec l'axitinib est associé à un RCUD de 333 528 \$. Le CCEP mentionne les limites du modèle, qui analyse des groupes de patients différents, dont ceux recevant un traitement par le nivolumab combiné avec l'ipilimumab, dont l'utilisation est actuellement approuvée chez les patients présentant un risque intermédiaire ou élevé. Par conséquent, les résultats de l'analyse séquentielle sont entachés d'incertitude.

FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : préoccupations liées au gaspillage de médicaments et sous-estimation de l'impact budgétaire

Le GCP fait état du gaspillage de médicaments du fait qu'on ne peut pas partager le contenu des flacons dans les petits centres de soins ambulatoires contre le cancer. Les facteurs qui ont le plus d'influence sur l'analyse d'impact budgétaire (AIB) comprennent la part de marché maximale du traitement combinant le pembrolizumab et l'axitinib et le temps nécessaire pour l'atteindre, la forme de la courbe d'adoption du traitement, mais aussi la part de marché du traitement par le nivolumab et l'ipilimumab au moment où celle du traitement combinant le pembrolizumab et l'axitinib sera maximale. Le manque de données sur les hypothèses concernant la part de marché et la surestimation possible de l'intensité relative des doses de nivolumab et d'ipilimumab limitent également la portée du modèle d'AIB. Ces deux paramètres sont modifiables et ont fait l'objet d'un examen par le GOE.

Au sujet de la recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS formule ses recommandations conformément à son cadre de délibération. Voici les membres du Comité et leur fonction :

Membres du CEEP lors des délibérations au sujet de la recommandation

D ^{re} Maureen Trudeau, oncologue (présidente)	D ^{re} Leela John, pharmacienne
D ^{re} Catherine Moltzan, oncologue (vice-présidente)	D ^r Anil Abraham Joy, oncologue
Daryl Bell, patient substitut	D ^{re} Christine Kennedy, médecin de famille
D ^r Kelvin Chan, oncologue	D ^r Christian Kollmannsberger
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	Cameron Lane, patient
D ^r Winson Cheung, oncologue	D ^r Christopher Longo, économiste de la santé
D ^r Michael Crump, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D ^r Avram Denburg, oncologue pédiatre	D ^{re} Marianne Taylor, oncologue
	D ^{re} W. Dominika Wranik, économiste de la santé

Tous les membres ont participé aux délibérations et au vote sur la recommandation initiale, à l'exception des personnes suivantes :

- La D^{re} Catherine Moltzan et le D^r Michael Crump, qui n'étaient pas présents à la réunion.
- La D^{re} Maureen Trudeau, qui s'est abstenue de voter en raison de son rôle de présidente du CEEP.

Tous les membres ont participé aux délibérations et au vote sur la recommandation finale, à l'exception des personnes suivantes :

- Les D^{rs} Avram Denburg et Christopher Longo, qui n'étaient pas présents à la réunion.
- La D^{re} Maureen Trudeau, qui s'est abstenue de voter en raison de son rôle de présidente du CEEP.

Conflits d'intérêts

Tous les membres du Comité d'experts en examen du PPEA sont tenus de se conformer aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts dans le cadre du PPEA; la déclaration de conflits d'intérêts de chaque membre paraît à la page du site Web de l'ACMTS et les membres du CEEP doivent l'actualiser le cas échéant et divulguer les conflits d'intérêts au fur et à mesure. En ce qui concerne l'examen du pembrolizumab (Keytruda), quatre membres sont en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu et, conformément aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts du PPEA, aucun de ces membres n'a été exclu du vote. Pour ce qui est de la recommandation finale, un membre est en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu et, conformément aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts du PPEA, ce membre n'a pas été exclu du vote.

Sources d'information consultées

Pour éclairer ses délibérations, le CEEP a à sa disposition le rapport d'orientation clinique et le rapport d'orientation économique du PPEA, qui comprennent le résumé des observations de groupes de défense des intérêts de patients, de cliniciens inscrits et du Groupe consultatif provincial ainsi que la version originale des observations de groupes de défense des intérêts de patients. Les rapports d'orientation sont rédigés dans le cadre du processus d'examen du PPEA et sont diffusés sur le site Web. Pour plus de renseignements, veuillez consulter ces rapports d'orientation.

Consultation d'information du domaine public

Pour le PPEA, il est essentiel que les recommandations du CEEP s'appuient sur de l'information pouvant être diffusée publiquement. Toute l'information transmise au CEEP aux fins de délibération est traitée conformément aux lignes directrices de divulgation d'information dans le cadre du PPEA. Le présent document ne contient aucune information confidentielle.

Usage de la présente recommandation

La présente recommandation du CEEP ne saurait tenir lieu d'avis ou de conseils professionnels. Elle se veut utile aux dirigeants et aux décideurs du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité

des services de santé. La recommandation, à laquelle des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusée à titre d'information et d'éducation exclusivement et elle ne saurait remplacer le discernement ou le jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions ni l'avis ou l'opinion en bonne et due forme d'un médecin.

Avis de non-responsabilité

Le PPEA n'offre pas de garantie, et ne saurait être tenu responsable, quant à l'exactitude, à l'exhaustivité ou à l'utilité de l'information, des médicaments, des thérapies, des traitements, des produits, des processus ou des services dont il est question ici. L'information est fournie telle quelle et il revient à l'utilisateur de la vérifier et de consulter un médecin pour savoir si elle s'applique dans son cas. Le PPEA ne saurait être tenu responsable de l'utilisation qui est faite de l'information contenue dans le présent document. Celui-ci se compose d'interprétations, d'analyses et d'opinions à propos de l'information provenant de sociétés pharmaceutiques, de comités de thérapie du cancer et d'autres sources. Le PPEA n'est pas responsable de l'utilisation de ces interprétations, analyses et opinions. Conformément aux principes directeurs qui ont présidé à la création du PPEA, toute constatation énoncée par lui n'est pas contraignante pour un organisme ou un bailleur de fonds. Le PPEA décline par les présentes toute responsabilité quant à l'utilisation faite des rapports qu'il produit (il est ici entendu que le mot « utilisation » désigne, sans toutefois s'y limiter, la décision d'un bailleur de fonds ou d'un autre organisme de faire sienne ou de passer outre une interprétation, une analyse ou une opinion énoncée dans un document du PPEA).

ANNEXE 1 : RÉPONSES DU CEEP AUX QUESTIONS DU GCP SUR LA MISE EN ŒUVRE

Question du GCP	Recommandation du CEEP
<p>Traitements financés à l'heure actuelle Points relevés par le GCP :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deux traitements ciblés par voie orale, le pazopanib et le sunitinib, sont remboursés dans le traitement de première intention de l'adénocarcinome rénal avancé ou métastatique, partout au Canada. • L'immunothérapie par le nivolumab et l'ipilimumab est actuellement remboursée dans le traitement de l'adénocarcinome rénal avancé ou métastatique, jamais traité et associé à un risque intermédiaire ou élevé, dans la plupart des provinces. • Le temsirolimus est remboursé dans le traitement de l'adénocarcinome rénal avancé ou métastatique associé à un risque élevé dans la plupart des provinces, mais il est rarement utilisé. 	<ul style="list-style-type: none"> • Le CEEP et le GOC reconnaissent les bénéfices du traitement combinant le pembrolizumab et l'axitinib en ce qui concerne la SG et la SSP dans tous les groupes de risque de l'IMDC, ainsi que pour toutes les catégories d'expression de PD-L1, et estiment de ce fait que ce traitement devrait être offert aux patients atteints d'un adénocarcinome rénal avancé en première intention.
<p>Population de patients admissibles</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le GCP souhaite obtenir des précisions sur les populations de patients admissibles. La demande de remboursement vise les patients atteints d'un adénocarcinome rénal avancé. L'essai KEYNOTE-426 a admis des patients atteints d'un adénocarcinome à cellules claires d'après l'histologie, sans égard au groupe de risque pronostique selon l'IMDC ou au niveau d'expression de PD-L1. Le GCP souhaite également obtenir de l'information sur l'emploi du pembrolizumab combiné avec l'axitinib dans le traitement de l'adénocarcinome non à cellules claires ou de l'adénocarcinome avec métastases actives au système nerveux central. • Le GCP souhaite savoir si l'on doit privilégier l'emploi du pembrolizumab combiné avec l'axitinib dans certains groupes de risque pronostique de l'IMDC ou certaines catégories d'expression de PD-L1, dans ce contexte. • Le GCP souhaite savoir si les patients qui ont commencé un traitement de première intention (p. ex., le sunitinib, le pazopanib ou le nivolumab combiné avec l'ipilimumab) chez qui la maladie n'a pas encore évolué ou qui ne tolèrent pas le traitement peuvent passer au pembrolizumab combiné avec l'axitinib dans le cadre d'un traitement de première intention. 	<ul style="list-style-type: none"> • Le CEEP, comme le GCP, convient que les patients atteints d'un adénocarcinome rénal non à cellules claires devraient être admissibles au traitement combinant le pembrolizumab et l'axitinib, quel que soit leur groupe de risque pronostique selon l'IMDC. • Il en va de même pour les patients qui présentent des métastases cérébrales stables. • Les patients qui ont commencé un traitement de première intention, et chez qui la maladie n'a pas encore évolué, ne devraient pas passer au traitement combinant le pembrolizumab et l'axitinib; toutefois, en cas d'intolérance précoce du traitement de première intention, le passage au pembrolizumab combiné avec l'axitinib pourrait être envisagé avec l'accord du médecin traitant.
<p>Facteurs liés à la mise en œuvre</p> <ul style="list-style-type: none"> • La demande de remboursement porte sur une dose de 200 mg dans le traitement de l'adénocarcinome rénal, soit la dose et l'indication examinées dans l'essai KEYNOTE-426. Le GCP note que, d'après les essais, une posologie basée sur le poids de 2 mg/kg et une dose fixe de 200 mg sont semblables. Même si une dose fixe permettrait de réduire au minimum le gaspillage de médicaments, le GCP cherche à obtenir des précisions sur la posologie selon le poids (soit 2 mg/kg jusqu'à concurrence de 200 mg), compte tenu du coût élevé d'une dose fixe par rapport à une dose basée sur le poids, lorsque le patient pèse moins de 100 kg. 	<ul style="list-style-type: none"> • Le CEEP, comme le GCP, convient qu'il serait raisonnable d'administrer le pembrolizumab à raison de 2 mg/kg jusqu'à une dose totale de 200 mg. • Le CEEP a pris connaissance de nouvelles données sur la dose de 400 mg; toutefois, comme les données probantes sur la posologie à 4 mg/kg jusqu'à concurrence de 400 mg toutes les 6 semaines, sont insuffisantes, le Comité s'abstient de formuler des commentaires. • Le CEEP note que le traitement par l'axitinib devrait se poursuivre jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'effets toxiques inacceptables ou la décision du médecin ou du patient d'arrêter le traitement.

Question du GCP	Recommandation du CEEP
<ul style="list-style-type: none"> Le GCP souligne également de nouvelles données sur l'administration du pembrolizumab à une dose de 400 mg toutes les 6 semaines; il souhaite savoir s'il est pertinent d'utiliser une autre posologie/un autre schéma que celui à l'étude (c.-à-d., 400 mg ou 4 mg/kg jusqu'à concurrence de 400 mg, toutes les 6 semaines). Le GCP note que puisque le pembrolizumab est actuellement utilisé dans plusieurs autres indications, le gaspillage de médicaments serait réduit par le partage des flacons. Cependant, il est possible que les petits centres de soins ambulatoires ne puissent pas utiliser un flacon pour plusieurs patients. De plus, l'arrêt de la production des flacons de 50 mg pourrait entraîner du gaspillage, en particulier dans les établissements ruraux ou qui accueillent moins de patients, où le partage des flacons n'est pas réalisable et où on utilise une dose basée sur le poids. Le GCP indique que la mise à disposition par le fabricant de flacons de 50 mg et la commercialisation de flacons de 25 mg faciliteraient la mise en œuvre. Le GCP souhaite obtenir des précisions sur la durée ainsi que sur l'arrêt du traitement; dans l'essai KEYNOTE-426, le traitement « se poursuit jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'effets toxiques inacceptables ou la décision du médecin ou du patient d'arrêter le traitement ». Comme le pembrolizumab est administré pendant un maximum de 35 cycles dans l'essai KEYNOTE-426, le GCP cherche à déterminer si les patients devraient recevoir le traitement pendant deux ans ou 35 cycles en tout, étant donné que des interruptions du traitement pour cause d'effets toxiques pourraient amener à dépasser le délai de deux ans avant la fin des 35 cycles. Pour les patients qui ne tolèrent pas le traitement combinant le pembrolizumab et l'axitinib, le GCP souhaite savoir si une monothérapie par le pembrolizumab ou par l'axitinib s'avère appropriée. Comme le pembrolizumab s'administre par voie intraveineuse, alors que l'axitinib, le pazopanib et le sunitinib sont des médicaments à prise orale, le GCP indique que des ressources supplémentaires seront requises par les pharmacies pour préparer et administrer les perfusions, en plus de celles consacrées à l'administration de la chimiothérapie et aux visites supplémentaires dans les cliniques. L'administration du pembrolizumab, qui se fait par voie intraveineuse, s'effectuerait dans des centres de soins ambulatoires contre le cancer, qui offrent des conditions appropriées avec surveillance des effets toxiques. Les chimiothérapies intraveineuses sont remboursées intégralement dans tous les territoires de compétence pour tous les patients admissibles, ce qui est un avantage pour ces derniers. 	<ul style="list-style-type: none"> Le CEEP convient que le traitement par le pembrolizumab devrait se poursuivre jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables pendant un maximum de 35 cycles (deux ans environ), comme dans le protocole de l'essai KEYNOTE-426. Le CEEP indique que l'administration de pembrolizumab ou d'axitinib en monothérapie s'avère appropriée chez les patients qui ne tolèrent pas les deux médicaments en association. Il ajoute que, dans l'essai KEYNOTE-426, les patients pouvaient prendre le pembrolizumab seul pendant un maximum de 35 cycles, ou l'axitinib seul, jusqu'à la progression de la maladie. Les patients qui arrêtent le pembrolizumab après 35 cycles et dont la maladie n'a pas évolué, ou qui arrêtent ce médicament parce qu'ils ont obtenu une réponse complète, pourraient être traités de nouveau par le pembrolizumab pendant un maximum de 17 cycles supplémentaires (un an environ), en cas de progression de la maladie, comme dans le protocole de l'essai KEYNOTE-426.
<p>Séquence et priorité des traitements</p> <ul style="list-style-type: none"> Le GCP souhaite obtenir des précisions sur la séquence appropriée d'administration des traitements de première, deuxième et troisième intention par des inhibiteurs du VEGF et des points de contrôle ciblant PD-1 (p. ex., le pazopanib, le sunitinib, le nivolumab combiné avec l'ipilimumab et le nivolumab) dans les groupes de risque établis selon l'IMDC (faible, intermédiaire et élevé). En particulier : 	<ul style="list-style-type: none"> Le CEEP, convient avec les cliniciens, que le traitement combinant le pembrolizumab et l'axitinib serait destiné aux patients atteints d'un adénocarcinome rénal avancé ou métastatique, jamais traité, quel que soit le groupe de risque pronostique selon l'IMDC. Il note aussi que ce traitement ne se substituerait pas au traitement par le nivolumab combiné avec l'ipilimumab étant donné que ce dernier est destiné aux groupes de patients présentant un

Question du GCP	Recommandation du CEEP
<ul style="list-style-type: none"> ○ Place du traitement combinant le pembrolizumab et l'axitinib et population de patients qui tirerait le plus grand bénéfice de ce traitement, ainsi que population de patients à qui les autres traitements offerts conviendraient mieux. ○ Options de traitement après la progression de la maladie sous pembrolizumab et axitinib (p. ex., pourrait-on utiliser le nivolumab, un autre inhibiteur de PD-1, en deuxième ou en troisième intention?). ○ Les patients qui continuent de recevoir l'axitinib en monothérapie après 35 cycles de traitement combiné avec le pembrolizumab seraient-ils candidats au nivolumab en monothérapie en cas de progression de la maladie? 	<p>risque intermédiaire ou élevé, alors que le traitement combinant le pembrolizumab et l'axitinib est destiné à tous les groupes de risque pronostique selon l'IMDC.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Le CEEP et les cliniciens indiquent que les options de traitement après progression sous pembrolizumab et axitinib dépendraient de la durée écoulée entre la fin du traitement et du moment auquel survient la progression. Si plus de 6 mois se sont écoulés après le traitement par le pembrolizumab, un autre inhibiteur du PD1 pourrait s'avérer efficace.
<p>Test diagnostique compagnon/autres précisions</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Le GCP note que le sous-groupe de patients chez qui l'expression de PD-L1 est supérieure à 1 % affiche de meilleurs résultats, et par conséquent, il aimerait savoir s'il serait nécessaire d'évaluer l'expression de ce marqueur. À l'heure actuelle, on ne l'évalue pas chez les patients atteints d'un adénocarcinome rénal ni lors du traitement par le nivolumab combiné avec l'ipilimumab en première intention ou du traitement par le nivolumab en monothérapie en deuxième intention. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Le CEEP, à l'instar du GOC et des cliniciens, convient que l'analyse de l'expression de PD-L1 ne devrait pas être requise dans le cadre du traitement de l'adénocarcinome rénal par le pembrolizumab combiné avec l'axitinib.

CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS; GCP = groupe consultatif provincial; GOC = groupe d'orientation clinique; GOE = groupe d'orientation économique; IMDC = International Metastatic RCC Database Consortium; PD-1 = protéine de mort cellulaire programmée de type 1; VEGF = facteur de croissance endothéliale vasculaire.