



Programme de  
**GESTION THÉRAPEUTIQUE**  
des médicaments

# INHIBITEURS DU POINT DE CONTRÔLE IMMUNITAIRE (IPCI) POUR LE TRAITEMENT DES TUMEURS AVEC INSTABILITÉ MICROSATELLITAIRE ÉLEVÉE / DÉFICIENCE DU SYSTÈME DE RÉPARATION DES ERREURS D'APPARIEMENTS (MSI-H / dMMR)

## PROGRAMME DE GESTION THÉRAPEUTIQUE DES MÉDICAMENTS

---

**Rapport d'évaluation (RE)**

Le pGTm est une initiative des cinq centres hospitaliers universitaires du Québec



---

Approuvé par le PGTM le 26 mars 2021

## **AVIS**

Les recommandations émises dans ce document au regard d'un médicament donné sont conformes aux informations scientifiques disponibles au moment de la publication. Toutefois, ces recommandations n'ont aucunement pour effet de remplacer le jugement du clinicien. Les recommandations du PGTM sont faites à titre indicatif et n'engagent aucune responsabilité pouvant résulter de leur utilisation. En conséquence, le PGTM ne pourra être tenu responsable de dommages de quelque nature que ce soit au regard de l'utilisation de ces recommandations pour les soins prodigués aux individus ou le diagnostic des maladies.

Le lecteur est prié de prendre note que la version du présent document est à jour au mois de janvier de l'année 2021. Le PGTM se réserve le droit en tout temps de modifier ou retirer les documents qui apparaissent sur son site, suite à la publication de nouvelles données.

## RÉSUMÉ

---

D'abord décelée chez les patients porteurs d'un syndrome de Lynch, la dysfonction du système de réparation des erreurs d'appariement de l'ADN est également connue sous l'expression anglaise *deficient in DNA mismatch repair* (dMMR). Les cellules des patients porteurs d'un dMMR sont incapables de corriger adéquatement les erreurs qui se produisent parfois lors de la phase de réplication de l'ADN. Les tumeurs qui se développent chez ces patients présentent un nombre plus élevé de mutations que l'on nomme « instabilité microsatellitaire élevée (*Microsatellite instability high* – MSI-H) ». Ces anomalies se retrouvent dans une multitude de sites tumoraux et sont présentes dans environ 14 à 16 % de tous les cancers diagnostiqués. La prévalence varie grandement d'un cancer à l'autre en fonction de l'histologie et du stade de la maladie. Elle est de moins de 1% dans les cas de cancer du sein et du pancréas et s'étend pratiquement jusqu'au tiers des cas de cancer de l'endomètre<sup>1</sup>.

Les tumeurs présentant un MSI-H / dMMR ont un nombre élevé de ligands de la « mort cellulaire programmée » (*programmed death ligand 1* [PD-L1]) à la surface de leurs cellules<sup>2</sup>. Récemment, diverses études formées de sous-groupes de patients ayant des tumeurs MSI-H ont montré une amélioration significative de la réponse clinique à la suite de l'administration d'un inhibiteur du point de contrôle immunitaire (IPCI). Dans le cancer colorectal métastatique (CCRm), les résultats d'une seconde analyse intermédiaire de l'étude KEYNOTE-177, étude de phase III, présentés sous forme de résumé lors du congrès de 2020 de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) et publiés le 3 décembre 2020, rapportent une survie sans progression (SSP) de 16,5 mois, soit le double de celle pour les patients ayant reçu un traitement standard dans cette étude (8,2 mois). Une réponse tumorale objective au pembrolizumab majorée à 43,8 % comparativement à 33,1 % pour le traitement standard a également été notée. On a constaté que 83 % des patients ayant reçu le pembrolizumab ont maintenu la réponse pendant au moins deux ans par rapport à 35 % parmi les patients ayant reçu le traitement standard. Quant aux patients atteints d'un cancer gastrique / jonction gastro-œsophagienne (G/JGE), des analyses de sous-groupes d'une étude de Shitara et coll. ont révélé un avantage clinique sous l'effet du pembrolizumab grandement majoré en présence de tumeurs MSI-H et des valeurs de survie globale (SG) qui n'ont pas été atteintes en 1<sup>re</sup> intention de traitement ou plus. À la suite d'études de phase II, d'autres auteurs ont conclu à un avantage clinique qui perdure avec l'usage du pembrolizumab pour les patients atteints d'un cancer non colorectal, non résecable ou métastatique avec MSI-H / dMMR. Enfin des études de phase II ayant examiné le nivolumab pour le traitement du CCRm ou du cancer G/JGE avec MSI-H / dMMR ont également démontré des réponses durables et un contrôle de la maladie pour des patients préalablement traités, ce qui en fait aussi une option prometteuse pour ces populations. Toutes les études recensées ont fait état d'un profil d'innocuité semblable à celui rapporté jusqu'à présent avec ces molécules sans nouveau signal.

Deux méta-analyses ont également conclu à une activité prometteuse en présence de MSI-H / dMMR. Dans la première, publiée par Chen et coll., l'efficacité des anti-PD-1 pour les patients souffrant d'un cancer G/JGE avec MSI-H était significativement meilleure que celle pour les patients sans MSI-H, ce qui pourrait augmenter la réponse tumorale objective de 3,4 fois et la durée de la réponse de 2,26 fois. Dans la seconde, Petrelli et coll. ont conclu que l'usage IPCI pour les patients avec un cancer MSI-H préalablement traité était associé à une activité élevée indépendante du type de tumeur et du médicament utilisé. Pour ces patients avec un cancer MSI-H / dMMR, la présence de dMMR pourrait avoir une valeur prédictive de l'activité de l'immunothérapie.

Enfin, le principal constat qui ressort d'une collaboration internationale d'experts concernant le traitement d'une tumeur solide présentant un MSI-H / dMMR est que l'immunothérapie devrait être offerte lorsqu'il n'y a pas d'autres options satisfaisantes appropriées selon le contexte clinique.

## FAITS À CONSIDÉRER

- Le présent rapport d'évaluation ne porte que sur la place des IPCI pour le traitement des tumeurs caractérisées par une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H). Ces médicaments ne font pas partie des options thérapeutiques actuellement recommandées pour le traitement des tumeurs sans instabilité microsatellitaire (microsatellite instability-low [MSI-L] ou microsatellite stable [MSS]). Il est à noter que plusieurs critères d'utilisation des anti-PD-1 sont inscrits à la Liste des médicaments – Établissements à titre de traitement de référence pour différents cancers ; la présence ou l'absence d'une instabilité microsatellitaire élevée ne change en rien la prise en charge pour ces indications.
- Il y a une forte logique scientifique et biologique à l'utilisation de l'immunothérapie pour traiter les cancers présentant un MSI-H / dMMR. En effet, il a été démontré que les cellules de ces tumeurs dMMR présentent à leur surface un nombre élevé de ligands PD-L1, ce qui en fait une cible pour les médicaments agissant sur le point de contrôle immunitaire.
- Puisqu'il est difficile de regrouper un nombre suffisant de patients avec un type de cancer présentant le MSI-H / dMMR, les données cliniques sont surtout issues d'études de phase II et d'études de sous-groupes. Cependant, elles semblent prometteuses. Une étude de phase 3, KEYNOTE-177, menée spécifiquement auprès de patients atteints d'un CCRm MSI-H / dMMR montre une augmentation de la survie sans progression cliniquement significative du pembrolizumab par rapport à la chimiothérapie comme traitement de 1<sup>re</sup> intention pour cette population.
- Les IPCI, notamment les anti-PD-1 pembrolizumab et nivolumab, sont couramment utilisés depuis quelques années et les cliniciens ont pu développer une certaine expertise dans la reconnaissance et la prise en charge des effets indésirables liés à ces molécules.
- Le profil risques / avantages des anti-PD-1 pour les tumeurs MSI-H / dMMR est favorable avec un taux de réponse similaire et parfois supérieur à ce que l'on voit dans les indications déjà approuvées.
- Un traitement d'immunothérapie plutôt que de chimiothérapie plus précocement dans le parcours de soins des patients permettrait à ceux-ci d'éviter de s'exposer aux risques d'effets secondaires supplémentaires en lien avec les traitements de chimiothérapie. Ceci pourrait avoir un impact considérable sur la qualité de vie des patients. De plus, les patients dont la maladie progresse rapidement bénéficieraient plus précocement d'un IPCI.
- Le nivolumab, qui présente le même mécanisme d'action que le pembrolizumab, apporterait un avantage semblable malgré un niveau de preuve moindre que pour le pembrolizumab, mais il n'y a pas assez de données probantes, à l'heure actuelle, pour se positionner sur l'utilisation du nivolumab, ainsi que des anti-PD-L1 (durvalumab, atézolizumab et avélumab) et sur la combinaison d'ipilimumab et de nivolumab.

## AVIS SCIENTIFIQUE DU PGTM

À la lumière des données disponibles pour l'utilisation des IPCI en présence de tumeurs avec MSI-H / dMMR, le comité scientifique du PGTM :

- Recommande l'utilisation du pembrolizumab comme traitement de 1<sup>re</sup> intention du cancer colorectal MSI-H / dMMR avancé, non résecable ou métastatique ;
- Considère que les patients avec un CCRm MSI-H / dMMR ayant progressé sous chimiothérapie puissent recevoir le pembrolizumab en traitement de 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> intention s'ils n'ont jamais reçu d'immunothérapie pour le traitement de leur CCRm ;
- Recommande l'utilisation du pembrolizumab pour le traitement de 2<sup>e</sup> intention ou plus du cancer de l'endomètre MSI-H / dMMR au stade avancé, non résecable ou métastatique ;
- Considère l'utilisation du pembrolizumab pour le traitement de 2<sup>e</sup> intention ou plus du cancer gastrique / jonction gastro-œsophagienne ou autres cancers non hématologiques MSI-H / dMMR au stade avancé, non résecable ou métastatique s'il n'y a pas d'autres traitements satisfaisants ;
- Recommande que la posologie du pembrolizumab soit en mg/kg jusqu'au maximum établi, selon les récentes recommandations du PGTM et de l'INESSS ;
- Recommande, lorsque disponible, d'enrôler les patients dans une étude clinique portant sur le traitement des cancers avec MSI-H / dMMR afin d'approfondir l'état des connaissances sur le sujet.

## FAITS SUPPLÉMENTAIRES À CONSIDÉRER

- Selon la dernière monographie, seul le pembrolizumab bénéficie d'une autorisation de commercialisation avec conditions de Santé Canada pour le traitement en monothérapie des adultes atteints de cancers non résecables ou métastatiques colorectaux (ayant progressé après un traitement avec une fluoropyrimidine, de l'oxaliplatine et de l'irinotécan) ou de l'endomètre (ayant progressé après un traitement antérieur et qui ne peut être traité d'aucune autre manière acceptable) associés à une forte instabilité microsatellitaire (MSI-H) ou à une déficience du système de réparation des mésappariements (dMMR).
- L'usage du pembrolizumab en traitement du cancer colorectal non résecable ou métastatique avec MSI-H / dMMR est présentement à l'étude en 1<sup>re</sup> intention d'un CCRm MSI-H / dMMR selon un processus d'évaluation alignée avec Santé Canada, l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) et l'INESSS. Ce processus vise à réduire les délais entre l'octroi de l'avis de conformité (AC) et les recommandations, pour le Québec, que l'INESSS doit transmettre au MSSS au regard de l'inscription. Cette démarche a été enclenchée par le fabricant à l'automne 2020 puisqu'il remplissait, tel que requis, la condition préalable d'octroi d'un AC pour une période de 180 jours. L'INESSS a pu amorcer l'évaluation scientifique en décembre 2020 et pourra finaliser la recommandation lorsqu'elle aura en sa possession l'AC et la monographie officielle.
- Seuls les résultats finaux pour la SSP, hypothèse principale de l'étude KEYNOTE-177, ont été publiés à ce jour après 24 mois de suivi et la fin de l'étude est estimée au 15 décembre 2021. Bien que l'analyse finale de la SG puisse avoir lieu en février 2021 pour une éventuelle publication, les résultats seront contaminés à la

suite d'un passage, permis, de 59 % des patients recevant une chimiothérapie à un IPCI. Il sera donc difficile de conclure en une différence significative de la SG. Selon la « Table of surrogate endpoints » à la base des approbations des médicaments par la FDA, celle-ci reconnaît que la SSP puisse être un indicateur approprié de la SG chez les patients atteints d'un CCR.

- Le statut MSI-H / dMMR existe dans une multitude de tumeurs solides. Même si le pourcentage de patients par site tumoral demeure assez bas, lorsqu'il est pris dans sa totalité, le nombre de patients peut devenir important. Certains auteurs estiment que le MSI-H / dMMR est présent dans environ 14 à 16 % de tous les cancers diagnostiqués. Ces chiffres varient grandement selon le site tumoral et le stade du cancer. Les plus grosses populations porteuses de MSI-H / dMMR seront probablement celle atteinte de CCRm, dont environ 5 % des patients pourraient être porteurs, et celle atteinte du cancer de l'endomètre, dont jusqu'à 33 % des patientes qui pourraient en être porteuses.
- Les médicaments agissant sur le point de contrôle immunitaire sont très onéreux. Le coût annuel du pembrolizumab et du nivolumab par patient avoisine les 100 000 \$. Le coût de l'ipilimumab, lorsqu'il est administré avec le nivolumab, peut atteindre 25 000 \$ à 140 000 \$ pour quatre doses, en fonction de la dose administrée (1 ou 3 mg/kg) et du poids du patient.
- L'impact budgétaire est difficile à évaluer en raison de la grande incertitude concernant la population totale qui pourrait bénéficier de ce traitement. Ce nombre pourrait être fort important lorsque l'on considère le sous-groupe de patients potentiels atteints d'un cancer MSI-H / dMMR, le coût de traitement individuel des anti-PD-1 et des combinaisons d'anti-PD-1 / anti-CTLA-4 ainsi que la durée du traitement pour ces patients. Par exemple, l'exposition médiane au traitement était de 11 mois pour l'étude KEYNOTE-177. Si nous extrapolons cette donnée à l'ensemble des patients MSI-H / dMMR, cela pourrait représenter des dépenses supplémentaires d'environ 105 000 \$ par patient.
- Pour le traitement de 1<sup>re</sup> intention du CCRm, si on retient l'hypothèse qu'entre 3 et 5 % des nouveaux cas seraient MSI-H / dMMR, on estime à environ 35 à 60 le nombre de cas par année au Québec. L'impact financier annuel pour le traitement de ces 35 à 60 patients avec le pembrolizumab plutôt qu'une combinaison de FOLFOX ou FOLFIRI avec le bévacizumab ou le cétuximab serait d'environ 2,87 à 4,92 M \$ pour le Québec (en soustrayant le coût des traitements actuels).
- En tenant compte de l'estimation du nombre total de cas et en supposant un coût par patient semblable à celui évalué pour les patients avec un CCRm MSI-H / dMMR d'environ 105 000\$ par patient pour un traitement de pembrolizumab (11,1 mois (16 cycles)), l'impact financier pour les 4 CHU adultes serait d'environ 3,5 à 5,3 M\$.
- Il existe une certaine controverse au sujet du meilleur test disponible pour déterminer le statut MSI-H / dMMR des tumeurs. Il sera important de suivre l'évolution du dossier afin de s'assurer que les meilleurs tests seront réalisés pour assurer une détection optimale du statut MSI-H / dMMR.

### AVIS DU PGTM APRÈS L'ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

Le comité exécutif du PGTM reconnaît la valeur scientifique des données probantes. Cependant, considérant la position actuelle de Santé Canada, qu'aucune évaluation n'a encore été réalisée par l'INESSS ni l'ACTMS et les données économiques, **en présence de tumeurs avec MSI-H / dMMR**, le PGTM :

- Recommande qu'une demande de médicament de nécessité médicale particulière soit complétée pour tous les nouveaux patients présentant une tumeur avec MSI-H / dMMR afin que l'usage du pembrolizumab soit analysé au cas par cas jusqu'à ce qu'une décision d'inclure ou non cette indication à la liste des médicaments - Établissements de la RAMQ soit publiée ;
- Recommande de documenter le test utilisé pour confirmer le statut MSI-H / dMMR des tumeurs traitées par immunothérapie ;
- Recommande qu'une analyse descriptive de l'utilisation des IPCI pour le traitement des tumeurs MSI-H / dMMR en vie réelle soit effectuée dans 24 à 36 mois pour s'assurer de l'efficacité du traitement ;
- Recommande que le pembrolizumab, lorsqu'administré en présence de tumeurs avec MSI-H / dMMR, soit donné pour un maximum de 2 ans selon les modalités de dosage déjà approuvées par le PGTM et l'INESSS.

## Table des matières

---

<b>SECTION 1</b>	<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>9</b>
<b>SECTION 2</b>	<b>QUESTION DÉCISIONNELLE ET QUESTION D'ÉVALUATION .....</b>	<b>10</b>
<b>SECTION 3</b>	<b>MÉTHODOLOGIE D'ÉVALUATION .....</b>	<b>11</b>
<b>SECTION 4</b>	<b>INFORMATIONS GÉNÉRALES .....</b>	<b>13</b>
<b>SECTION 5</b>	<b>STATUT DU MÉDICAMENT .....</b>	<b>17</b>
	5.1 <i>Indication – agences réglementaires.....</i>	<i>17</i>
	5.2 <i>Agences d'évaluation de médicaments.....</i>	<i>19</i>
	5.3 <i>Formulaires provinciaux et autres organismes .....</i>	<i>20</i>
<b>SECTION 6</b>	<b>RÉSULTATS DE LA RECHERCHE .....</b>	<b>22</b>
	6.1 <i>Études cliniques.....</i>	<i>22</i>
	6.2 <i>Études en cours .....</i>	<i>33</i>
	6.3 <i>Consensus et avis d'experts.....</i>	<i>33</i>
<b>SECTION 7</b>	<b>SOMMAIRE DES DONNÉES ÉCONOMIQUES .....</b>	<b>37</b>
<b>SECTION 8</b>	<b>ANALYSE .....</b>	<b>38</b>
<b>SECTION 9</b>	<b>RECOMMANDATIONS.....</b>	<b>42</b>
<b>SECTION 10</b>	<b>AUTEURS ET RÉVISEURS.....</b>	<b>46</b>
<b>SECTION 11</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>47</b>
<b>ANNEXE 1</b>	<b>SITES CONSULTÉS POUR LA RECHERCHE DE LITTÉRATURE GRISE.....</b>	<b>50</b>
<b>ANNEXE 2</b>	<b>STRATÉGIES DE RECHERCHE DANS LES BASES DE DONNÉES INDEXÉES .....</b>	<b>53</b>
<b>ANNEXE 3</b>	<b>SOMMAIRE DES ÉTUDES CLINIQUES DE PHASE II ET RÉSUMÉS D'ÉTUDE (RÉSULTATS POUR PATIENTS MSI-H OU DMMR SEULEMENT) .....</b>	<b>54</b>
<b>ANNEXE 4</b>	<b>CARACTÉRISTIQUES DES REVUES SYSTÉMATIQUES ET MÉTA-ANALYSES .....</b>	<b>60</b>
<b>ANNEXE 5</b>	<b>IMPACT BUDGÉTAIRE ET DONNÉES ÉCONOMIQUES .....</b>	<b>62</b>
<b>ANNEXE 6</b>	<b>ÉTUDES PHARMACOÉCONOMIQUES .....</b>	<b>66</b>

## **SECTION 1 INTRODUCTION**

---

Les tumeurs présentant une dysfonction du système de réparation des erreurs d'appariements de l'ADN, connue sous l'expression anglaise *deficient in DNA mismatch repair* (dMMR) représentent environ 14 à 16 % de tous les cancers diagnostiqués<sup>1</sup>. Elles ont une signature génétique unique, présentant 10 à 100 fois plus de mutations que les tumeurs n'ayant pas cette déficience<sup>3</sup>. Ces mutations sont des répétitions de courtes séquences d'ADN, nommés microsatellites, qui montrent un haut degré d'instabilité génomique de la cellule, que l'on appelle « instabilité microsatellitaire » ou IMS-élevée (plus connue sous le vocable anglophone de *Microsatellite Instability - high* [MSI-H]). Ces tumeurs surviennent chez des individus présentant soit des syndromes génétiques héréditaires, par exemple les patients porteurs du syndrome de Lynch (SL) ou, plus fréquemment, une mutation sporadique des gènes codant pour les protéines de réparation de l'ADN. La prévalence de dMMR varie grandement selon les types de cancers. On retrouve cette anomalie dans 17 à 33 % des cancers de l'endomètre, 9 à 22 % des cancers de l'estomac, 6 à 13 % des cancers colorectaux et moins fréquemment pour d'autres sites tumoraux (ex. : vessie, prostate, sein, rein, pancréas, poumon, thyroïde et sarcomes)<sup>2,4,5</sup>. Ces chiffres peuvent parfois varier en fonction de l'histologie et du stade de la maladie, et le statut MSI peut même avoir une incidence sur le pronostic de la maladie. Par exemple, les cancers du côlon avec une MSI représentent 15 % des CCR localisés et 5 % des formes métastatiques. Dans les CCR localisés de stade I et II, le statut MSI est un facteur de bon pronostic et de pronostic intermédiaire pour les stades III<sup>6</sup>. En revanche, c'est un facteur de mauvais pronostic pour les stades métastatiques, car l'expérience a démontré que les chimiothérapies conventionnelles sont moins efficaces pour ces patients<sup>7</sup>.

En ciblant le système immunitaire des patients, l'immunothérapie a pris une place prépondérante dans les traitements utilisés en oncologie ces dernières années. Ainsi, depuis le milieu de la décennie 2010, les anti-PD-1 ont montré leur efficacité dans le traitement de plusieurs tumeurs solides (mélanome, CPNPC, cancer du rein, etc.). Récemment, des sous-groupes de patients ayant des tumeurs avec MSI-H / dMMR ont montré une amélioration significative de la réponse clinique à la suite de l'administration d'un inhibiteur du PD-1<sup>8,9</sup>. Certains chercheurs ont soulevé l'hypothèse que les tumeurs avec MSI-H pourraient mieux répondre aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire grâce à une augmentation de néo-antigènes et un microenvironnement tumoral immunogène<sup>2</sup>. Les tumeurs MSI-H pourraient donc être considérées comme un facteur prédictif important de sensibilité à l'immunothérapie, que ce soit les anti-PD-1 comme le nivolumab et le pembrolizumab, les anti-PD-L1, par exemple le durvalumab, l'atézolizumab et l'avélumab et les inhibiteurs du CTLA-4, comme l'ipilimumab.

L'autorisation de mise en marché (AMM) par la Food and Drug Administration (FDA) en mai 2017 du pembrolizumab, basée sur un biomarqueur commun pour le MSI-H / dMMR sans égard au site de la tumeur, puis du nivolumab en juillet 2017 en monothérapie ou combiné à l'ipilimumab en juillet 2018 pour le CCR a pavé la voie pour cette nouvelle option de traitement. Par la suite, l'introduction de ce traitement dans les guides de pratique et la parution de résultats d'une analyse intermédiaire d'une étude de phase III (KEYNOTE-177, publiée le 3 décembre 2020)<sup>10</sup> font en sorte que cette avenue thérapeutique est de plus en plus sollicitée par les oncologues comme traitement de nécessité médicale particulière (NMP). Le PGTM a choisi de revoir les données probantes et d'émettre des recommandations afin d'optimiser le traitement et d'uniformiser les décisions dans les centres hospitaliers universitaires (CHU) lorsque la présence de dMMR ou de MSI-H est confirmée par des tests standardisés et validés. Il a également effectué une évaluation de l'impact économique pour les CHU du Québec.

## SECTION 2 QUESTION DÉCISIONNELLE ET QUESTION D'ÉVALUATION

---

### 2.1 *Question décisionnelle*

Doit-on utiliser les anti-PD-1 ou d'autres IPCI dans les CHU du Québec pour le traitement des tumeurs avec MSI-H ou dMMR sans égard au site tumoral d'origine?

### 2.2 *Questions d'évaluation*

Quelles sont l'efficacité et l'innocuité des IPCI pour le traitement des tumeurs avec MSI-H ou dMMR sans égard au site tumoral d'origine?

## SECTION 3 MÉTHODOLOGIE D'ÉVALUATION

---

### 3.1 Recherche documentaire

Une recherche de la littérature a été effectuée dans les bases de données Pubmed et EMBASE avec l'interface OVID. Une recherche ciblée sur internet de la littérature grise a aussi été réalisée sur certains sites (agences de réglementation et de technologies de la santé) (Annexe 1). Les bibliographies des études retenues ont aussi permis une recherche de publications sur le sujet. La recherche de littérature s'est limitée aux publications de langue anglaise et française et aux articles portant sur l'humain (Annexe 2). Les types de publication suivants ont été retenus : essai clinique randomisé de phase III, essai clinique de phase II, étude observationnelle (phase IV), guide de pratique, méta-analyse et revue systématique. La consultation des sites [canadiancancertrials.ca](http://canadiancancertrials.ca) et [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) ont permis le repérage des études cliniques en cours et leur descriptif.

Les mots clés suivants ont été appliqués à chacune des recherches : pembrolizumab, nivolumab, avelumab, atezolizumab, durvalumab, ipilimumab, MSI-high, *microsatellite instability*, *mismatch repair* et le terme déficient\* et *checkpoint inhibitors*. (Voir stratégie complète de recherche à l'annexe 2.)

### 3.2 Sélection et évaluation de l'admissibilité des publications

Un premier évaluateur a effectué la sélection des études et un deuxième l'a validée selon les critères d'inclusion et les limites spécifiées au tableau 1. En cas de désaccord, un troisième évaluateur était appelé à trancher.

### 3.3 Évaluation de la qualité des publications et extraction des données

La qualité des publications retenues a été évaluée par un premier évaluateur et validée par un deuxième. En cas d'absence de consensus, les désaccords ont été résolus par un troisième évaluateur. L'évaluation de la qualité méthodologique des publications conservées a été réalisée à l'aide des grilles habituellement utilisées par le PGTM et disponibles dans le *Guide méthodologique du PGTM* ([www.pgtm.qc.ca](http://www.pgtm.qc.ca)). Le diagramme du processus de sélection des documents peut être consulté à la section 6.1.

Un premier évaluateur a effectué l'extraction des données, qui a été validée par un deuxième à l'aide d'une grille spécifique à ce projet. Certaines études évaluées et retenues sont présentées à la section 6.1 et à l'annexe 3 sous forme de tableau.

**Tableau 1. Critères d'admissibilité et limites relatifs à l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité**

<b>Critères d'inclusion</b>		
<b>Population</b>	Population adulte porteuse d'une instabilité microsatellitaire élevée / déficience du système réparateur des erreurs d'appariements (MSI-H / dMMR)	
<b>Intervention</b>	Anti-PD-1 (pembrolizumab, nivolumab) Anti-PD-L1 (atézolizumab, durvalumab, avélumab) Anti-CTLA-4 (ipilimumab)	
<b>Comparateur(s)</b>	Chimiothérapie au choix de l'investigateur par type de cancer	
<b>Résultats (outcomes)</b>	Efficacité	
<b>Types de documents hiérarchisés en fonction de la force de la méthodologie</b>	Recherche par niveau : i. Rapports d'ETMIS, revues systématiques (RS) avec ou sans méta-analyse, guides de pratique, études cliniques randomisées (ECR) de phase III ii. Études cliniques (EC) de phase II iii. Études pharmacoéconomiques	
<b>Limites</b>		
Période : Aucune Langue : anglais et français	<b>Critères d'exclusion</b>	
	Étude avec moins de 10 patients présentant une MSI-H / dMMR	

## SECTION 4 INFORMATIONS GÉNÉRALES

---

Des recherches sur l'historique familial de patients présentant des CCR à un âge encore jeune (45-60 ans) a permis de déterminer un sous-type spécifique de CCR héréditaire caractérisé par une absence de polypes (*hereditary nonpolyposis colorectal cancer* [HNPCC]) qui était présent dans 2 à 8 % des CCR. Ces cancers avaient tous la particularité d'être caractérisés par des mutations dans les gènes du système de réparation des erreurs d'appariement (SRM) de l'ADN que l'on a nommé syndrome de Lynch (SL)<sup>11</sup>.

Les individus porteurs d'un SL, une anomalie génétique à caractère autosomal dominant, courent un risque élevé de développer un CCR (risque à vie de 30 à 70 %), un cancer de l'endomètre (risque à vie de 30 à 60 %) et d'autres cancers à un plus jeune âge, contrairement à la population en général. Les quatre gènes de réparation de l'ADN connus pour être associés au SL sont MLH1 (*mutL homolog 1*), MSH2 (*mutS homolog 2*), MSH6 (*mutS homolog 6*) et PMS2 (*postmeiotic segregation increased 2*). Une mutation dans un de ces gènes conduit à la perte de l'expression de la protéine de réparation des erreurs d'appariement de l'ADN et mène à une instabilité microsatellitaire (MSI). On retrouve une MSI dans environ 90 % des tumeurs des patients porteurs d'un SL. Le risque de cancer et l'âge auquel la maladie peut se déclarer dépendent de la mutation en cause<sup>12</sup>.

Le SRM est un mécanisme de surveillance de l'ADN qui permet de réparer préférentiellement les erreurs dans le brin nouvellement synthétisé lors de la réplication cellulaire. Ce système joue un rôle important dans la stabilité génomique en permettant de reconnaître et de réparer les mésappariements entre les bases d'ADN et les insertions / délétions pouvant être générées pendant la réplication de l'ADN. Une déficience de ce système est associée à une instabilité génomique caractérisée par une accumulation progressive de courtes séquences répétitives dans les régions non codantes de l'ADN, qui sont plus vulnérables à des erreurs de réplication et que l'on nomme « microsatellites ». Lorsque les gènes de SRM ont muté, la capacité à corriger les erreurs de réplication se perd et il en résulte une production de copies de microsatellites de longueur variable (MSI). Une instabilité microsatellitaire élevée, ou MSI-H, (de l'anglais *MicroSatellite Instability – High*) est un phénotype hypermutable qui permet à ces mutations de s'accumuler rapidement pour aboutir au développement de différentes tumeurs.

Par contre, certaines personnes peuvent également développer un dMMR à la suite d'une mutation sporadique et spontanée à l'un des quatre gènes de réparation de l'ADN, sans que cela ne soit dû à l'hérédité, et ce, avec les mêmes conséquences<sup>13</sup>.

Différentes méthodologies sont disponibles pour vérifier la présence ou non de MSI-H ou de dMMR. Les défauts dans le MSI sont détectés par réaction en chaîne de la polymérase (PCR). Quant au dMMR, on le mesure à l'aide d'une technique d'immunohistochimie (IHC) pour détecter l'absence ou la perte de l'une ou de plusieurs des quatre protéines (MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2) dans le noyau des cellules de la tumeur. Le test par IHC est plus facilement disponible que celui par PCR, mais les résultats seront fréquemment affectés par les conditions de fixation tissulaire. L'analyse MSI requiert du tissu normal en plus du tissu de la tumeur pour des fins de comparaison, mais ne sera pas affectée par la fixation tissulaire. Plusieurs études ayant comparé les deux méthodes ont démontré un haut niveau de concordance<sup>14</sup>. La recherche de mutations par séquençage direct complet du gène (*next generation sequencing* [NGS]) à l'aide de méthodes informatiques est relativement nouvelle et peut s'avérer une tâche ardue et coûteuse. Des techniques sont utilisées pour déterminer à l'avance les régions qui risquent le plus de contenir des mutations<sup>15</sup>. Le College of American

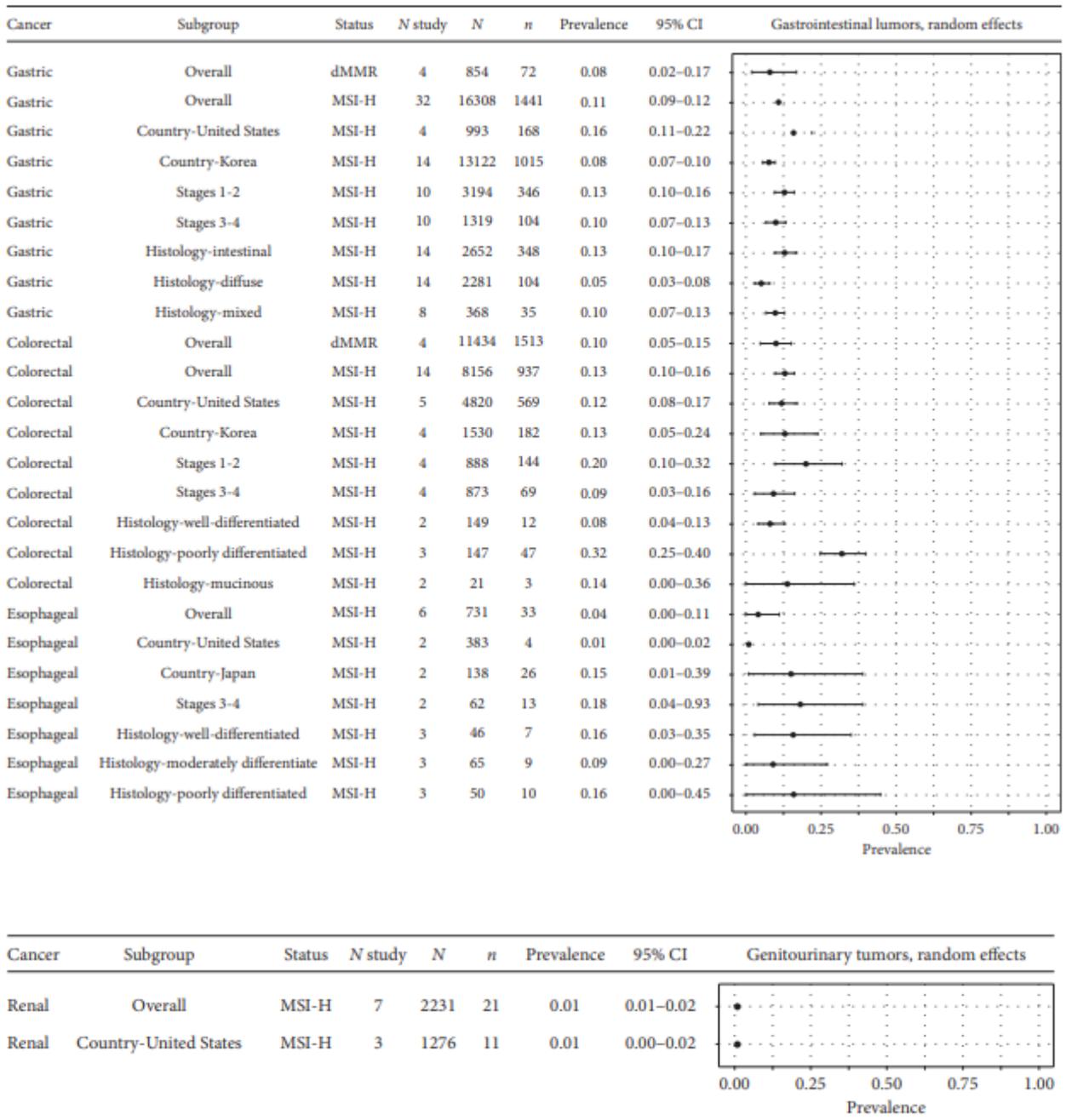
Pathologists est présentement en voie de publier des recommandations afin de déterminer quelles sont les modalités des tests permettant de prédire de façon rapide et précise le statut MSI / dMMR des patients.\*

Lorenzi et coll. ont publié en 2020 une revue systématique de la littérature portant sur l'ensemble des méta-analyses, revues systématiques et publications des dernières années afin d'avoir un portrait global de la prévalence de MSI-H et de dMMR par type de tumeur et d'histologie. Ils ont évalué l'admissibilité de plus de 1 176 publications. De ce nombre, 156 publications recensées entre 1999 et 2017 ont été incluses dans la revue<sup>1</sup>. La recherche a permis de mettre en commun les échantillons de 85 674 patients (et 25 types de cancers différents) (figure 1). Globalement, les auteurs ont conclu que la prévalence de MSI-H était estimée à 14 % (IC 95 %, 10 % - 19 %) lorsque l'on ne tenait pas compte des études génomiques et de 10 % (IC 95 %, 7 % - 14 %) lorsque celles-ci étaient prises en compte. La prévalence de dMMR, de son côté, était estimée à 16 % (IC95 %, 11 % - 22 %) pour l'ensemble des types de tumeurs. La figure 1, tirée de la méta-analyse de Lorenzi et al., montre la prévalence de MSI-H et de dMMR observée par type de cancer et subdivisée par région géographique, par stade de la maladie et par histologie.

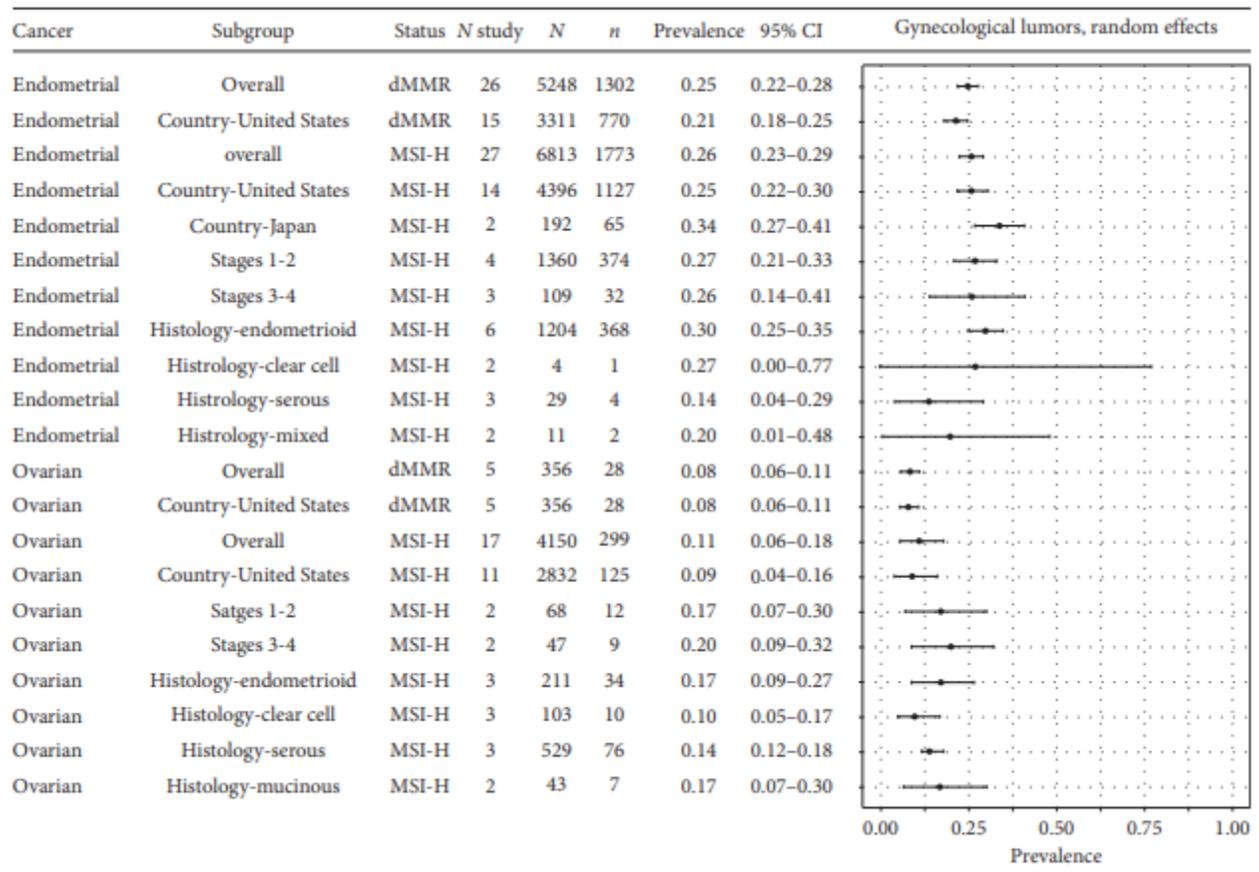
---

\* Selon l'information disponible au moment de la rédaction de ce document, la période de collecte de commentaires est terminée depuis le 13 mars 2020 et la publication des lignes directrices devrait être imminente. (<https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cap-guidelines/upcoming-cap-guidelines/mmr-and-msi-testing-in-patients-being-considered-for-checkpoint-inhibitor-therapy>)

Figure 1. Prévalence de MSI-H et de dMMR par type de cancer



**Rapport d'évaluation  
Inhibiteurs du point de contrôle immunitaire (IPCI) pour  
le traitement des tumeurs MSI-H / dMMR**



Tiré de : Lorenzi M, Amonkar M, Zhang J, et coll. *Epidemiology of Microsatellite Instability High (MSI-H) and Deficient Mismatch Repair (dMMR) in Solid Tumors: A Structured Literature Review*. J Oncol, Mars 2020 Article ID 1807929.

## SECTION 5 STATUT DU MÉDICAMENT

---

### 5.1 Indication – agences réglementaires

Tel que l'indiquent les monographies, l'approbation conditionnelle du pembrolizumab (Keytruda<sup>MD</sup>) par les agences réglementaires repose sur cinq études sans groupe témoin. Les patients de certaines études devaient avoir un cancer avec MSI-H ou dMMR alors que d'autres études avaient constitué un sous-groupe de patients porteurs d'une de ces déficiences après les avoir testées à la suite de l'amorce du traitement. Les auteurs ont déterminé 15 types de cancer parmi les 149 patients inclus dans ces études. Les cancers les plus communs étaient le CCR, le cancer de l'endomètre et le cancer gastrique<sup>15,16</sup>. Seule la FDA semble avoir autorisé l'utilisation du nivolumab (Opdivo<sup>MD</sup>), mais uniquement pour le CCR<sup>17,18</sup>.

#### 5.1.1 SANTÉ CANADA (SC)

Selon la version révisée en date du 12 mai 2020 de la monographie canadienne du pembrolizumab<sup>16</sup>, Keytruda<sup>MD</sup> bénéficie d'une autorisation de commercialisation sous conditions, en attendant les résultats d'études permettant d'attester son bienfait clinique pour le traitement en monothérapie des adultes atteints de l'un des cancers non résecables ou métastatiques associés à une forte instabilité microsatellitaire (IMS) ou à une déficience du système de réparation des mésappariements (SRM) suivants :

- *Cancer colorectal caractérisé par des tumeurs ayant progressé après un traitement avec une fluoropyrimidine, de l'oxaliplatine et de l'irinotécan ;*
- *Cancer de l'endomètre caractérisé par des tumeurs ayant progressé après un traitement antérieur et qui ne peut être traité d'aucune autre manière acceptable ;*

Dans son avis d'admissibilité, SC requiert les informations suivantes :

- *L'inscription de 63 patients supplémentaires à l'étude KEYNOTE-164 aux cohortes A et B, l'achèvement de l'étude au plus tard en septembre 2022 et un rapport final présenté à SC en mars 2023.*
- *Concernant le cancer de l'endomètre pour l'obtention d'une autorisation totale sans condition : l'inscription de patientes supplémentaires à l'étude KEYNOTE-158 au-delà des 24 patientes signalées pour un nombre total de 50 patientes avec un suivi d'au moins douze mois pour s'assurer de l'évolution des données. Cette condition devra être remplie au plus tard en septembre 2022 et un rapport final sera présenté à SC en mars 2023.*

Concernant les deux indications, SC requiert la présence de l'expression MSI-H ou tumeurs solides présentant un dMMR par un laboratoire expérimenté à l'aide d'un test autorisé au Canada.

SC indique également au manufacturier qu'il peut à nouveau proposer des types de cancers supplémentaires présentant un MSI-H ou dMMR avec au moins 20 patients d'inscrits. L'autorisation relative aux types de tumeurs dont l'efficacité du traitement se révèle suffisamment prometteuse sera envisagée à la fin de l'examen des résultats.

Aucun avis de conformité de SC n'a été trouvé pour le nivolumab, l'ipilimumab, le durvalumab, l'atézolizumab et l'avélumab dans ce contexte.

### **5.1.2 FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA)**

En date du 29 juin 2020, la FDA a approuvé l'utilisation du pembrolizumab pour le traitement de première intention du CCRm des patients présentant un MSI-H / dMMR.<sup>19</sup>

Avant cette approbation, l'usage du pembrolizumab<sup>15</sup> était également approuvé, entre autres, pour les indications suivantes :

- *Keytruda is indicated for the treatment of adult and pediatric patients with unresectable or metastatic, microsatellite instability-High (MSI-H) or mismatch deficient:*
  - *Solid tumors that have progressed following prior treatment and who have no satisfactory alternative treatment options, or*
  - *Colorectal cancer that has progressed following treatment with a fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan.*

Cette approbation fait suite à l'autorisation conditionnelle qui avait été octroyée en 2017<sup>\*\*</sup> par le processus d'approbation accélérée (*accelerated approval*) basé sur le taux et la durée de la réponse. Cette approbation était fondée sur les données de 149 patients, issues de cinq études différentes, qui à ce jour ne sont pas encore toutes publiées.

Le nivolumab en monothérapie a également fait l'objet d'une revue prioritaire et a été approuvé par la FDA le 31 juillet 2017 pour l'indication qui suit<sup>17</sup> :

- *Nivolumab is indicated for adult and pediatric (12 years and older) patients with microsatellite instability-high (MSI-H) or deficient mismatch repair (dMMR) metastatic colorectal cancer that has progressed following treatment with a fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan. This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate and duration of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trials.*

Puis le 10 juillet 2018, par le même processus accéléré, l'ipilimumab a été approuvé en combinaison avec le nivolumab<sup>21</sup> :

*Ipilimumab for use in combination with nivolumab for the treatment of patients 12 years of age and older with microsatellite instability-high (MSI-H) or deficient mismatch repair (dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC) that has progressed following treatment with a fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan.*

Aucun avis de conformité de la FDA n'a été trouvé pour le durvalumab, l'atézolizumab et l'avélumab dans ce contexte.

---

<sup>\*\*</sup> Le 23 mai 2017, la FDA publiait pour la première fois une annonce concernant l'approbation du pembrolizumab pour traiter les patients souffrant d'un cancer avec une caractéristique génétique spécifique, sans prise en compte de l'histopathologie de la tumeur. Cette approbation, dite *agnostic*, du pembrolizumab pour les tumeurs non hématologiques a pavé la voie à un séquençage du génome à la recherche de MSI et d'autres dMMR<sup>14, 20</sup>.

### **5.1.3 AGENCE EUROPÉENNE DES MÉDICAMENTS (AEM)**

En date du 11 décembre 2020, le Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), comité faisant partie de l'AEM, a émis une opinion favorable quant à l'utilisation du pembrolizumab en 1<sup>re</sup> intention de traitement pour les patients d'âge adulte avec un CCRm MSI-H / dMMR. La publication officielle d'une décision de l'AEM est imminente dans ce dossier.

## **5.2 Agences d'évaluation de médicaments**

### **5.2.1 ACMTS (AGENCE CANADIENNE DES MÉDICAMENTS ET DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ)**

L'ACMTS a publié à partir de l'été 2015, une série de documents portant sur la surveillance des membres de la famille des patients atteints d'un CCR ainsi que la façon de tester les personnes atteintes ou non d'un dMMR :

- *Rapid Response Report: Summary with critical appraisal (6 juillet 2015): Cancer surveillance for family members of patients with colorectal cancer with or without mismatch repair deficiency (dMMR): A review of the clinical evidence.*
- *Optimal use report (Septembre 2015): Mismatch repair deficiency testing for patients with colorectal cancer: A clinical and cost-effectiveness evaluation*
- *Optimal use report (Août 2016): DNA mismatch repair deficiency tumour testing for patients with colorectal cancer: A health technology assessment*
- *Optimal use report (Août 2016): DNA mismatch repair deficiency tumour testing for patients with colorectal cancer: Recommendations*
- *Optimal use report (Août 2016): DNA mismatch repair deficiency tumour testing for patients with colorectal cancer: Ethical issues*
- *IN BRIEF A summary of the Evidence (Décembre 2016): DNA mismatch repair deficiency tumour testing for patients with colorectal cancer: A review*

Le manufacturier a déposé une soumission en date du 30 novembre 2020 pour l'obtention d'un rapport d'examen en vue du remboursement du pembrolizumab pour l'indication de traitement de 1<sup>re</sup> intention du CCR non résecable ou métastatique associé à une forte MSI-H ou une dMMR chez l'adulte. Selon la mise à jour du site de l'ACMTS en date du 23 décembre 2020 le début de l'examen du dossier, avec un statut pré-AC, a été amorcée le 15 décembre 2020 et la recommandation provisoire transmise au fabricant est prévue pour la fin mai 2021. En date du 25 janvier 2021, le manufacturier n'a toujours pas présenté de demande concernant l'usage du pembrolizumab en monothérapie pour le traitement du cancer de l'endomètre ayant progressé à la suite d'un traitement et qui ne peut être traitée d'aucune autre manière acceptable.

### **5.2.2 INESSS (INSTITUT NATIONAL D'EXCELLENCE EN SANTÉ ET EN SERVICES SOCIAUX)**

L'INESSS a recommandé le pembrolizumab, le nivolumab, l'ipilimumab et certains anti-PD-L1 pour une multitude d'indications (voir le site internet de l'INESSS : <https://www.inesss.qc.ca/>). Le dossier est en cours d'évaluation selon un processus alignée avec Santé Canada, l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Ce processus vise à réduire les délais entre l'octroi de l'avis de conformité (AC)

et les recommandations que, pour le Québec, l'INESSS doit transmettre au MSSS au regard de l'inscription. Cette démarche a été enclenchée par le fabricant à l'automne 2020 puisqu'il remplissait, tel que requis, la condition préalable d'octroi d'un AC au cours des 180 prochains jours. L'INESSS a pu amorcer l'évaluation scientifique en décembre 2020 et pourra finaliser la recommandation lorsqu'elle aura en sa possession l'AC et la monographie officielle.

Pour la validité des tests pour déterminer le statut MSI des patients, le 12 avril 2013, l'INESSS a transmis un avis au ministre concernant la recherche, pour le cancer du côlon, de mutations germinales des gènes MSH6 et PMS2 par le test de la protéine tronquée (TPT) dans le cadre d'une analyse d'évaluation de biologie médicale. Les personnes ciblées étaient celles susceptibles d'être atteintes du SL. L'INESSS a également produit en 2015 une note informative concernant la validité et l'utilité cliniques des profils moléculaires obtenus à l'aide de technologies de séquençage de nouvelle génération (NGS). Les auteurs indiquent que cette technologie s'avère utile en raison de sa capacité à haut débit, mais que les résultats sont actuellement fragmentaires et les avantages cliniques rapportés ont été modestes. Cependant, ils mentionnent que les résultats préliminaires d'études en cours sont prometteurs et à terme, de nouvelles données guideront la prise en charge clinique des cancers<sup>22</sup>.

### **5.2.3 NICE (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE)**

En date de février 2017, NICE publiait ses recommandations sous le titre: « *Molecular testing strategies for Lynch syndrome in people with colorectal cancer Diagnostics guidance [DG27]* ». La recommandation principale était la suivante<sup>23</sup>:

- Offer testing to all people with colorectal cancer, when first diagnosed, using immunohistochemistry for mismatch repair proteins or microsatellite instability testing to identify tumours with deficient DNA mismatch repair, and to guide further sequential testing for Lynch syndrome. Do not wait for the results before starting treatment.

NICE a un dossier ouvert sur l'utilisation du pembrolizumab pour le traitement de première intention du CCR administré à des patients porteurs d'un MSI-H, dont la publication est prévue pour juin 2021: *Pembrolizumab for untreated metastatic colorectal cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency*.

## **5.3 Formulaires provinciaux et autres organismes**

### **5.3.1 LISTE DE MÉDICAMENTS DU QUÉBEC (RÉGIE DE L'ASSURANCE MALADIE DU QUÉBEC [RAMQ])**

Aucune recommandation ou autorisation spécifique en faveur de l'utilisation des IPCI pour le traitement des cancers MSI-H / dMMR n'a encore été publiée.

### **5.3.2 AUTRES PROVINCES CANADIENNES**

**CCO** (Cancer Care Ontario)

En 2015, le Program in Evidence-Based Care (PEBC) a réalisé une revue systématique (MOAC-3) afin d'évaluer l'efficacité de l'IHC, comparativement à l'instabilité microsatellitaire, comme outil de dépistage primaire pour diagnostiquer le SL ainsi que l'utilité de la mutation BRAF V600E et MLH1 promoter methylation status tumours comme marqueurs prédictifs du statut de mutation héréditaire MMR du CCR et du cancer de l'endomètre.

## Rapport d'évaluation Inhibiteurs du point de contrôle immunitaire (IPCI) pour le traitement des tumeurs MSI-H / dMMR

Le CCO a reconnu la valeur du nivolumab en combinaison avec l'ipilimumab (CCO\_NIVLIPIL\_GI\_CRC\_P) (mai 2019) puis du nivolumab comme traitement de maintien à raison de 4 cycles (CCO\_NIVLMNT\_GI\_CRC\_P) (novembre 2019) selon une catégorie de traitements autorisés en vertu de sa catégorie Evidence-Informed pour le traitement palliatif du cancer gastro-intestinal, plus précisément le traitement du CCRm avec MSI-H ou dMMR. Toutefois, la province ne rembourse pas ce type de traitement pour l'instant.

### **BCCA** (British Columbia Cancer Agency)

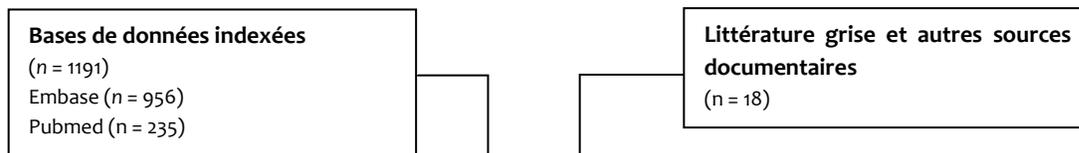
L'utilisation d'un IPCI n'est pas officiellement approuvée pour le traitement des cancers MSI-H, quel que soit le site de la tumeur.

## SECTION 6 RÉSULTATS DE LA RECHERCHE

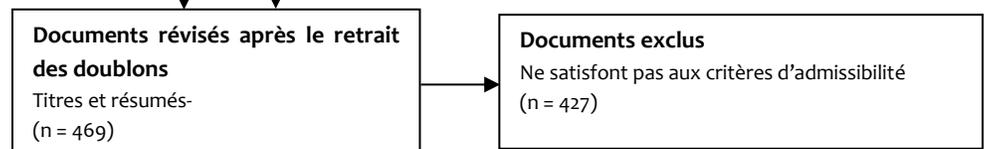
### 6.1 Études cliniques

Deux revues systématiques (RS) dont une méta-analyse, trois ECR de phase III, dont une avec une population présentant uniquement une MSI-H, et huit études cliniques de phase II ayant inclus au moins 10 patients souffrant de cancer MSI-H / dMMR ont été répertoriées. Seules les RS, les ECR de phase III et les EC de phase II publiées sont décrites plus en détail ci-dessous. Les EC de phase II disponibles seulement sous forme de résumés sont présentées dans un tableau résumé à l'annexe 3. Les caractéristiques des RS sont présentées à l'annexe 4.

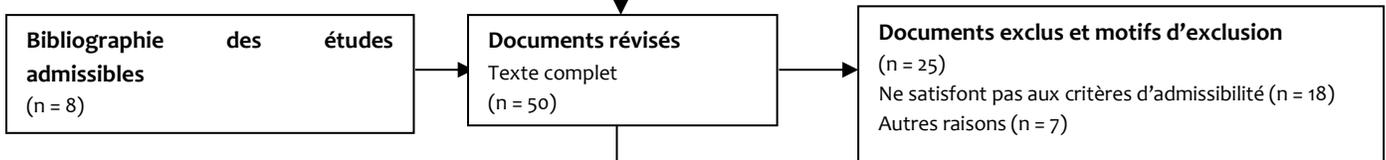
#### 1) Identification



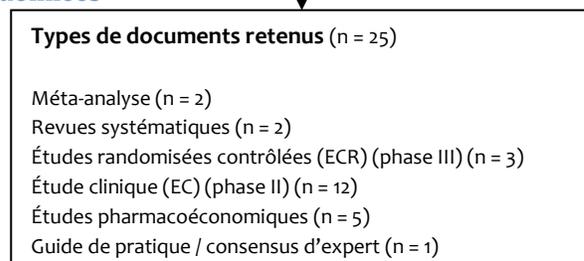
#### 2) Sélection



#### 3) Admissibilité et qualité



#### 4) Extraction des données



Recherche effectuée en mai 2020

### **6.1.1 DESCRIPTION DES ÉTUDES CLINIQUES RETENUES POUR L'ÉVALUATION DE L'EFFICACITÉ**

À la suite de l'approbation par la FDA basée sur cinq études comptant 149 patients, d'autres études sont venues soutenir ce concept qui démontre que la présence de biomarqueurs MSI-H / dMMR prédit la réponse aux IPCI dans une grande variété de cancers. Un résumé des résultats d'une étude de phase III publiée le 3 décembre 2020 est présenté dans la section qui suit. Deux autres ECR de phase III sont également décrites bien que l'une d'elles ne soit qu'un résumé. Ces études de Shitara et coll. ne portent pas strictement sur les patients avec MSI comme KEYNOTE-177, mais sur un sous-groupe de patients porteurs de ce biomarqueur inclus dans une étude de phase III.

### **6.1.2 ÉTUDE DE PHASE III**

#### **ANDRE T, SHIU K-K, KIM TW, ET COLL. PEMBROLIZUMAB VERSUS CHEMOTHERAPY FOR MICROSATELLITE INSTABILITY-HIGH/MISMATCH REPAIR DEFICIENT METASTATIC COLORECTAL CANCER: THE PHASE 3 KEYNOTE-177 STUDY.<sup>10</sup>**

Une étude internationale de phase III, randomisée, ouverte et commanditée par le manufacturier a évalué l'usage du pembrolizumab comparativement à la chimiothérapie en première intention du CCR de stade IV pour des patients souffrant de cancer MSI-H / dMMR (KEYNOTE-177) (NCT02563002). Cette étude a randomisé 307 participants traités soit par le pembrolizumab à dose fixe (200 mg toutes les trois semaines jusqu'à 35 cycles), soit par une chimiothérapie choisie par l'investigateur (mFOLFOX6, mFOLFOX6 + bévacizumab, mFOLFOX6 + cétuximab, FOLFIRI, FOLFIRI + bévacizumab ou FOLFIRI + cétuximab). Au moment de la progression, le passage au traitement par le pembrolizumab était possible à la suite d'un traitement de chimiothérapie. La principale hypothèse de l'étude supposait que le traitement par pembrolizumab prolongeait la SSP comparativement à la chimiothérapie. Les critères d'évaluation secondaires étaient la réponse tumorale objective et la SG. La fin de l'étude est estimée au 15 décembre 2021.

Les résultats de la seconde analyse intermédiaire de KEYNOTE-177, rapportés après 24 mois de suivi, ont été présentés de façon virtuelle le 28 mai 2020 à la rencontre annuelle de l'ASCO et publiés en date du 3 décembre 2020. Selon le protocole, deux analyses intermédiaires et une analyse finale étaient prévues. Les résultats de la 2e analyse intermédiaire qui devait avoir lieu après 209 progressions de la maladie / décès ou encore 2 ans après la fin de la randomisation (analyse finale de la SSP) sont décrits dans cette publication. Les auteurs ont calculé que cette façon de faire leur permettrait d'avoir une puissance de 98 % pour détecter un rapport de cote de 0,55 pour la SSP.

Un total de 153 patients ont été randomisé pour recevoir le pembrolizumab et 154 la chimiothérapie. Les groupes étaient plutôt homogènes (âge, localisation du cancer, traitement adjuvant reçu). Le seul facteur discordant était le statut de performance (ECOG = 0 : 49 % contre 55 % en faveur du groupe chimiothérapie). L'exposition médiane au traitement était de 11,1 mois dans le groupe pembrolizumab contre 5,7 dans le groupe chimiothérapie. Cinquante-sept patients du groupe pembrolizumab ont reçu 35 cycles et deux patients de ce groupe étaient encore en cours de traitement au moment de l'arrêt du suivi pour cette analyse. Après un suivi médian de 32,4 mois (écart de 24 à 48,3 mois), l'étude dénombre 125 décès, 56 pour le groupe pembrolizumab et 69 pour le groupe chimiothérapie.

À la lumière des résultats observés, le pembrolizumab utilisé en monothérapie en première intention de traitement a significativement réduit le risque de progression de la maladie ou de décès de 40 % (RRI = 0,60 [IC 95 %, 0,45 – 0,80; p = 0,0002]) et a doublé la SSP médiane, qui est passée à 16,5 mois au lieu de 8,2 mois avec le

traitement standard choisi par l'investigateur. À 12 et 24 mois, la SSP était de 55,3 % et de 48,3 % avec le pembrolizumab comparativement à 37,3 % et 18,6 % avec la chimiothérapie conventionnelle. Parce que les courbes de survie de Kaplan-Meier se croisent, l'hypothèse statistique des risques proportionnels a été enfreinte. Une analyse du temps de survie moyen restreint a donc été réalisée. Après 24 mois de suivi, il était de 13,7 mois (IC95 %, 12,0 à 15,4) dans le groupe pembrolizumab contre 10,8 mois (IC95 %, 9,4 à 12,2) dans le groupe chimiothérapie. La SSP était systématiquement plus longue avec le pembrolizumab qu'avec la chimiothérapie dans tous les principaux sous-groupes prédéfinis testés.

La réponse tumorale objective était estimée à 43,8 % pour le pembrolizumab comparativement à 33,1 % pour la chimiothérapie avec une réponse complète observée respectivement pour 11,1 % et 3,9 % des patients et une réponse partielle pour 32,7 % et 29,2 %. La durée médiane de la réponse n'était toujours pas atteinte pour le pembrolizumab (écart, 2,3 + à 41,4 +) alors qu'elle s'établissait à 10,6 mois avec la chimiothérapie (écart, 2,8 à 37,5 +). De plus, après un suivi de 24 mois, 83 % des patients ayant eu une réponse partielle ou complète sous pembrolizumab avaient une réponse durable comparativement à 35 % des patients traités par chimiothérapie.

L'analyse finale de la survie globale devrait avoir lieu après un total de 190 décès ou 12 mois après cette analyse intermédiaire donc, au plus tard, en février 2021. Cependant, le passage au traitement par le pembrolizumab était possible à la progression à la suite d'un traitement de chimiothérapie et 59 % des patients de ce groupe ont reçu un IPCI dans ce contexte. Cinquante-six patients ont été traités par le pembrolizumab et 35 autres par un autre anti-PD-1 ou un anti-PD-L1.

Le profil de tolérance s'est révélé plus favorable sous pembrolizumab avec 22 % d'évènements indésirables de grade 3 ou 4 contre 66 % sous chimiothérapie. Comme pour l'ensemble des inhibiteurs de PD-1, les principaux évènements indésirables de grade 3-4 avec le pembrolizumab étaient essentiellement les colites et les hépatites immunes.

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

- *L'étude KEYNOTE-177 est un essai de phase III d'un niveau de preuve élevé. Sa qualité méthodologique est bonne.*
- *La répartition des patients entre les groupes à l'étude et la stratification qui a été effectuée semble adéquate. Les patients du groupe chimiothérapie étaient peut-être plus en forme que les patients du groupe pembrolizumab. Plus de patients du groupe chimiothérapie avaient un score ECOG de 0 (55 contre 49%) ce qui aurait pu avantager le groupe chimiothérapie.*
- *La population étudiée est représentative de celle à traiter au Québec à ce stade de la maladie.*
- *Le traitement comparateur, soit la chimiothérapie de type FOLFOX ou FOLFIRI combinée ou non au bévacizumab ou au cétuximab (certains centres au Québec utilisent plutôt le panitumumab, un autre inhibiteur de l'EGFR dont l'efficacité est semblable au cétuximab), est jugé adéquat pour la population évaluée, ce traitement représentant le traitement standard de ce type de cancer au Québec.*
- *L'augmentation de la SSP présentée est importante et avantageuse pour la population de patients MSI-H / dMMR.*
- *En raison d'un « cross-over » important au moment de la progression dans l'étude, il sera difficile de conclure en une différence significative de la survie globale.*

***SHITARA K, OZGUROGLU M, ET COLL. KEYNOTE-061: PHASE 3 STUDY OF PEMBROLIZUMAB VS PACLITAXEL FOR PREVIOUSLY TREATED ADVANCED GASTRIC OR GASTROESOPHAGEAL JUNCTION CANCER (G/GEJ)<sup>24</sup>***

Les études KEYNOTE-012 et KEYNOTE-059 ont démontré une activité tumorale prometteuse et un profil d'effets indésirables pouvant être pris en charge pour les patients préalablement traités au pembrolizumab

pour un cancer gastrique ou de la jonction gastro-œsophagienne (G/JGE). L'étude KEYNOTE-061 est une étude multicentrique de phase III ouverte comparant le pembrolizumab au paclitaxel (1:1) pour des patients atteints d'un adénocarcinome G/JGE ayant progressé après une première intention de traitement avec un sel de platine et une fluoropyrimidine. Les objectifs primaires étaient la SG et la SSP des patients avec un score de PD-L1 combiné positif d'au moins un (*Combined positive score [CPS]  $\geq 1$* ). Parmi les 592 patients répondant aux critères d'inclusion, 395 avaient un score de PD-L1 CPS  $\geq 1$ , 194 ont reçu au moins une dose de pembrolizumab et 188, de paclitaxel. Après un suivi de 8 mois, le pembrolizumab n'a pas significativement prolongé la SG médiane qui était respectivement de 9,1 mois (IC 95 % 6,2 – 10,7) et de 8,3 mois pour le paclitaxel (IC 95 % 7,6 – 9) (RRI 0,82, IC 95 % 0,66 – 1,03 ;  $p = 0,0421$ ). Aucune amélioration n'a été notée pour la SSP et la réponse tumorale objective. La SSP médiane était de 1,5 mois (IC 95 % 1,4 – 2) avec le pembrolizumab et 4,1 mois (3,1 – 4,2) avec le paclitaxel (RRI 1,27, IC 95 % 1,03 – 1,57) et la réponse tumorale objective était respectivement de 15,8 % et 13,6 %. Cependant, la réponse était plus durable sous l'effet du pembrolizumab avec une médiane de 18 mois comparativement à 5,2 mois.

Dans une analyse *post-hoc* portant sur 27 des 592 patients porteurs d'un cancer à MSI-H (15 dans le groupe pembrolizumab et 12 dans le groupe paclitaxel), l'effet du traitement au pembrolizumab sur la SG était supérieur indépendamment du score de PD-L1 combiné (SG non atteinte (IC 95 % 5,6 mois – non atteinte) comparativement à 8,1 mois pour le paclitaxel (2 – 16,7) ; RRI 0,42, IC 95 % 0,13 – 1,31). Des réponses ont été observées chez sept (47 %) des quinze patients avec MSI-H dans le groupe pembrolizumab et deux (17 %) des douze patients dans le groupe paclitaxel.

Les auteurs ont conclu que le pembrolizumab n'améliorait pas de façon significative la SG comparativement au paclitaxel pour la population générale ayant un cancer G/JGE. Cependant, un avantage s'est révélé lors d'un suivi à long terme. L'effet du pembrolizumab était plus important pour les patients ayant un statut de performance selon l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0, une expression du PD-L1 plus élevée et ceux avec une tumeur à MSI-H.

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

- *L'étude KEYNOTE-061 est un essai de phase III d'un niveau de preuve élevé. Sa qualité méthodologique est bonne.*
- *La répartition des patients entre les groupes de l'étude initiale et la stratification qui a été effectuée semble adéquate, par contre peu de patients avec MSI-H ont été inclus à l'étude (15 dans le groupe pembrolizumab et 12 dans le groupe paclitaxel). Aucune information n'est disponible sur la répartition des patients dans ce sous-groupe.*
- *Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ils ont un âge médian entre 60 et 64 ans et sont majoritairement des hommes. La plupart des sujets ont un statut fonctionnel selon l'ECOG de 0 ou 1. La répartition selon l'expression du PD-L1 a été effectuée adéquatement dans chacun des groupes.*
- *Bien que la population étudiée soit majoritairement européenne, elle est somme toute représentative de celle à traiter au Québec à ce stade de la maladie.*
- *Le traitement comparateur, soit la chimiothérapie à base de paclitaxel, semble sous-optimal. En effet, la combinaison de paclitaxel et de ramucirumab aurait été un meilleur comparateur pour cette population. Cette combinaison figure à liste de médicaments Établissement de la RAMQ pour cette indication et à ce stade de la maladie.*
- *L'étude principale est négative, la SG pour la population à l'étude n'étant pas statistiquement différente entre le groupe expérimental et le groupe témoin.*

- *L'effet du pembrolizumab semble avantageux pour les patients avec MSI-H, mais devrait être évalué dans une étude spécifique pour cette population (répartition des patients inconnue entre les sous-groupes ; une étude de sous-groupe post-hoc devrait servir à générer de nouvelles hypothèses).*

***SHITARA K, VAN CUTSEM E, BANG YJ, ET COLL. PEMBROLIZUMAB WITH OR WITHOUT CHEMOTHERAPY VS CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH ADVANCED G/GEJ CANCER (GC) INCLUDING OUTCOMES ACCORDING TO MICROSATELLITE INSTABILITY-HIGH (MSI-H) STATUS IN KEYNOTE-062.<sup>25</sup>***

KEYNOTE-062 était une étude randomisée évaluant l'usage du pembrolizumab (P) en première intention de traitement comparativement au pembrolizumab combiné à une chimiothérapie (P + C) ou une chimiothérapie seule (C) pour les patients souffrant d'un cancer gastrique avancé HER2-négatif avec un score PD-L1 combiné positif d'au moins un (CPS  $\geq$  1). Les patients admissibles étaient répartis (1:1:1) à P 200 mg toutes les trois semaines pour un maximum de deux ans, P + C (cisplatine 80 mg/m<sup>2</sup> + 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup>/j aux jours 1 à 5 toutes les trois semaines [ou capécitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> BID aux jours 1 à 4 toutes les trois semaines selon le protocole local]) ou C + placebo toutes les trois semaines. Les résultats primaires portaient sur la SG pour les patients avec un CPS  $\geq$  1 et  $\geq$  10 pour le P + C comparée à la C et P comparée à la C et la SSP (selon RECIST v1.1; revue centrale) pour les patients avec un CPS  $\geq$  1 pour P + C comparativement à une chimiothérapie. L'objectif secondaire était la réponse tumorale (selon RECIST v1.1; revue centrale) pour les patients avec un CPS  $\geq$  1 pour P + C comparativement à la C. La date de fermeture pour procéder à l'analyse (*data cut-off*) était le 26 mars 2019. Sept cent soixante-trois (763) patients (281 avec un CPS  $\geq$  10) ont été randomisés à la combinaison P + C (n = 257), P (n = 256), ou C (n = 250). Le suivi médian était de 11,3 mois. Chez les patients avec un CPS  $\geq$  1, le P n'était pas inférieur à la C pour la SG selon les marges prédéfinies. Le pourcentage de patient en vie à 12 et 24 mois était de 46,9 % et de 26,5 % dans le groupe P et de 45,6 % et 19,2 % dans le groupe C. Chez les patients avec un score CPS  $\geq$  10, le P a prolongé la SG comparativement à la C (médiane de 17,4 comparativement à 10,8 mois; RRI 0,69; IC 95 0,49-0,97), mais n'a pas été testé selon le plan préétabli. Chez ces patients, le pourcentage de patient en vie à 12 et 24 mois était de 56,5 % et de 39,0 % dans le groupe P et de 46,7 % et 22,2 % dans le groupe C. La combinaison de P + C n'était pas supérieure à la C pour la SG des patients avec un CPS  $\geq$  1 ou  $\geq$  10, avec une tendance favorable pour la combinaison P + C. Dans une analyse exploratoire de sous-groupe de patients ayant des tumeurs MSI-H et un CPS  $\geq$  1 (n = 50), la SG médiane n'était pas atteinte pour le P comparativement à 8,5 mois pour la C (RRI 0,29 ; IC 95 % 0,11-0,81) et P + C comparativement à C (RRI 0,37 ; IC 95 % 0,14-0,97). La SSP était plus longue pour le P comparativement à la C (RRI 0,72 ; IC 95 % 0,31-1,68) et le P + C comparativement à la C (RRI 0,45 ; IC 95 % 0,18-1,11). La réponse tumorale objective était plus élevée avec le P (57 %) et la combinaison P + C (65 %) lorsqu'ils étaient comparés à la C (37 %). La durée médiane de la réponse objective était de 21,2 mois pour le P, non atteinte pour la combinaison P + C, alors qu'elle était de 7 mois pour la C. Les auteurs ont conclu que le P en première intention de traitement pour les patients atteints d'un cancer gastrique avancé n'était pas inférieur à la chimiothérapie en termes de SG des patients avec un CPS  $\geq$  1 et qu'il permettait une amélioration clinique notable de la SG pour les patients avec un CPS  $\geq$  10. La combinaison de P + C n'a pas démontré de résultats supérieurs sur la SG et la SSP pour les patients avec un CPS  $\geq$  1. Une grande augmentation de l'avantage clinique a été observée dans le petit sous-groupe de patients atteints de tumeurs avec MSI-H (voir résumé des principaux résultats dans le tableau 2). Le profil d'innocuité était favorable au P par rapport à la C et à la combinaison P + C avec respectivement 16,9 %, 73,2 % et 69,3 % d'effets indésirables de grade 3 et plus. Le profil d'effets indésirables avec le P était similaire à ce qui était déjà connu avec ce médicament.

**Tableau 2. Résumé des principaux résultats de l'étude KEYNOTE-062**

		Pembrolizumab (n = 256)	Chimiothérapie+ Pembrolizumab (n = 257)	Chimiothérapie seule (n = 250)
<b>CPS ≥ 1</b>	TR	14,8 %	48,6 %	37,2 %
	SSP	2,0 mois (1,5 – 2,8 mois)	6,9 mois (5,7-7,3 mois)	6,4 mois (5,7-7,0 mois)
	SG	10,6 mois (7,7-13,8 mois)	12,5 mois (10,8-13,9 mois)	11,1 mois (9,2-12,8 mois)
	Survie à 1 an	46,9 % (40,7 – 52,8 %)	52,9 % (46,6 % - 58,8 %)	45,6 % (39,3 % - 51,6 %)
<b>CPS ≥ 10 (n = 281)</b>	TR	25,0 %	53,0 %	37,8 %
	SSP	2,9 mois (1,6 – 5,4 mois)	ND	6,1 mois (5,3 – 6,9 mois)
	SG	17,4 mois (9,1-23,1 mois)	12,3 mois (9,5- 14,8 mois)	10,8 mois (8,5-13,8 mois)
	Survie à 1 an	56,5 % (45,8 -65,9 %)	50,5 % (40,3 % - 59,8 %)	46,7 % (36,1 % - 56,5 %)
<b>MSI-H et CPS ≥ 1 (n = 50)</b>	TR	57,1 %	64,7 %	36,8 %
	SSP	11,2 mois (1,5 mois - non atteinte)	Non atteinte (3,6 mois - non atteinte)	6,6 mois (4,4 – 8,3 mois)
	DOR	21,2 mois (2,8 – non atteinte)	Non atteinte (2,3 mois - non atteinte)	7,0 mois (2,0 – non atteinte)
	DOR de plus de 12 mois	71 %	70 %	43 %
	SG	Non atteinte (10,7 mois - non atteinte)	Non atteinte (3,6 mois - non atteinte)	8,5 mois (5,3 – 20,8 mois)

**Abréviations :** CPS - score PD-L1 combiné positif ; DOR : durée de la réponse ; MSI –H – instabilité microsatellitaire-H (*Microsatellite instability – High*); ND – Non disponible ; TR – Taux de réponse ; SG – Survie globale ; SSP – Survie sans progression.

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

- *L'étude KEYNOTE-062 est un essai de phase III d'un niveau de preuve élevé. Sa qualité méthodologique est bonne.*
- *La répartition des patients entre les groupes de l'étude initiale et la stratification qui a été effectuée semble adéquate, par contre peu de patients avec MSI-H (n = 50) ont été inclus à l'étude, 14 dans le groupe pembrolizumab, 17 dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et 19 dans le groupe*

chimiothérapie. Aucune information n'est disponible sur les caractéristiques et la répartition des patients dans ce sous-groupe.

- La population étudiée est représentative de celle à traiter au Québec à ce stade de la maladie.
- Le traitement comparateur, soit la chimiothérapie à base de cisplatine et de 5-Fluorouracil (ou de capécitabine) est jugé adéquat pour la population évaluée, ce traitement représentant le traitement standard de ce type de cancer au Québec.
- L'étude principale est négative, la SG pour la population à l'étude n'étant pas statistiquement différente entre le groupe expérimental et le groupe témoin.
- L'effet du pembrolizumab semble avantageux pour les patients avec MSI-H, mais devrait être évalué dans une étude spécifique pour cette population (répartition des patients inconnues entre les sous-groupes ; l'étude de sous-groupe post-hoc devrait servir à générer de nouvelles hypothèses).

### **6.1.3 ÉTUDE DE PHASE II**

#### ***LE DT, KIM TW, CUTSEM EV, ET COLL. PHASE II OPEN-LABEL STUDY OF PEMBROLIZUMAB IN TREATMENT-REFRACTORY, MICROSATELLITE INSTABILITY-HIGH/MISMATCH REPAIR-DEFICIENT METASTATIC COLORECTAL CANCER: KEYNOTE – 164<sup>26</sup>***

L'étude KEYNOTE – 164 est une étude ouverte, multicentrique, non randomisée qui avait pour but d'évaluer l'activité antitumorale du pembrolizumab pour des patients préalablement traités, atteints d'un CCR non résecable, localement avancé ou métastatique avec MSI-H et dMMR. L'objectif primaire était la réponse tumorale objective (réponse complète et partielle) et les objectifs secondaires, la durée de réponse, la SSP, la SG et l'innocuité. Un total de 124 patients (61 pour la cohorte A et 63 pour la cohorte B) présentant un CCR et un MSI-H / dMMR ont été admis dans l'étude. Au moment de la première évaluation, 40 (66 %) patients de la cohorte A avec au moins deux intentions de traitement antérieures et 42 (67 %) de la cohorte B (au moins une intention de traitement antérieure) avaient cessé le traitement pour cause de progression du cancer. Les taux de réponse étaient respectivement de 33 % (IC 95 %, de 21 % à 46 %) et 33 % (IC 95 %, de 22 % à 46 %) avec une durée de réponse médiane qui n'a pas été atteinte par les deux cohortes. De plus, 11 patients (18 %) de la cohorte A et 15 patients (24 %) de la cohorte B avaient également obtenu une stabilisation prolongée de la maladie. La SSP médiane était de 2,3 mois (IC 95 %, de 2,1 à 8,1 mois) et 4,1 mois (IC 95 %, de 2,1 à 18,9 mois). La SG médiane était de 31,4 mois (IC 95 %, de 21,4 mois à non atteinte) pour la cohorte A et non atteinte (IC 95 %, 19,2 mois – non atteinte) pour la cohorte B. Des réactions indésirables à médiation immunitaire (RIMI) de tous grades ont été recensées chez 13 patients (21 %) de la cohorte A et 23 patients (37 %) de la cohorte B, alors que les RIMI de grade 3-4 ont été observées chez quatre patients (7 %) de la cohorte A et deux patients (3 %) de la cohorte B. Aucun des patients n'est décédé des suites d'un effet indésirable attribué au médicament à l'étude. Les auteurs ont conclu que le pembrolizumab était efficace, qu'il procurait des avantages cliniques durables tout en ayant un profil d'effets indésirables pouvant être pris en charge pour les patients atteints d'un CCR MSI-H / dMMR.

#### ***MARABELLE A, LE DT, ASCIERTO PA, ET COLL. EFFICACY OF PEMBROLIZUMAB IN PATIENTS WITH NONCOLORECTAL HIGH MICROSATELLITE INSTABILITY/MISMATCH REPAIR – DEFICIENT CANCER: RESULTS FROM THE PHASE II KEYNOTE – 158 STUDY<sup>27</sup>***

L'étude KEYNOTE-158 présente des résultats concernant des patients préalablement traités, atteints de cancer avancé MSI-H / dMMR, non colorectal. Cette étude multicentrique (55 centres, 18 pays), non randomisée et

ouverte comportait 233 patients qui présentaient vingt-sept types de tumeurs différents, les plus communs étant les cancers de l'endomètre ( $n = 49$ ), gastriques ( $n = 24$ ), pancréatiques ( $n = 22$ ), cholangiosarcomes ( $n = 22$ ), intestin grêle ( $n = 19$ ) et ovaire ( $n = 15$ ). Les 82 autres patients présentaient divers autres types de tumeurs toutes MSI-H / dMMR. Tous les patients ont reçu le pembrolizumab à raison de 200 mg toutes les trois semaines. L'objectif primaire visait une réponse tumorale objective (réponse complète et partielle) évaluée par une revue radiologique centrale indépendante. Les objectifs secondaires concernaient la durée de la réponse, la SSP, la SG et l'innocuité. À la première évaluation, après une durée médiane de suivi de 13,4 mois (écart de 0,4 à 34,2 mois), la réponse tumorale objective s'était établie à 34,3 % (IC 95 %, de 28,3 à 40,8 %). De plus, 18 % des patients ont vu leur maladie se stabiliser, avec un taux d'avantages cliniques (réponse complète, réponse partielle ou stabilisation de la maladie) de 52,4 %. La durée médiane de la réponse n'avait pas encore été atteinte (écart de 2,9 à 31,3 et + depuis la dernière évaluation), 77,6 % des patients répondaient toujours au traitement après 24 mois. Une réponse complète a été plus fréquemment enregistrée pour le cancer de l'endomètre ( $n = 8$ ) et le cancer gastrique ( $n = 4$ ). La SSP médiane était de 4,1 mois (IC 95 %, 2,4 à 4,9 mois) et la SG médiane de 23,5 mois (IC 95 %, de 13,5 mois à non atteinte) avec 113 décès. Le taux de réponse des patientes souffrant d'un cancer de l'endomètre était de 57,1 % (IC 95 % 42,2 à 71,2), alors que la SSP était de 25,7 mois (IC 95 % de 4,9 à non atteint). La SG dans ce groupe de patientes n'était pas encore atteinte. Le taux de réponse des patients présentant un cancer de l'estomac était de 45,8 % (IC 95 % de 25,6 à 67,2 %), la SSP, de 11 mois (IC 95 % de 2,1 à non atteint), alors que la SG n'était toujours pas atteinte. Quatorze patients ont subi une RIMI de grade 3-4 et douze ont cessé le traitement à cause d'une RIMI. Les auteurs ont conclu à l'avantage clinique qui perdure avec l'usage du pembrolizumab pour les patients atteints d'un cancer non colorectal, non résecable ou métastatique à MSI-H / dMMR.

***KUBOTA Y, KAWAZOE A, SASAKI A, ET COLL. THE IMPACT OF MOLECULAR SUBTYPE ON EFFICACY OF CHEMOTHERAPY AND CHECKPOINT INHIBITION IN ADVANCED GASTRIC CANCER<sup>28</sup>***

Les auteurs ont évalué l'association entre les sous-types moléculaires du cancer gastrique avancé et l'efficacité d'une chimiothérapie ou d'un inhibiteur du point de contrôle immunitaire. Les patients atteints d'un cancer gastrique avancé et ayant reçu une chimiothérapie systémique d'octobre 2015 à juillet 2018 ont été analysés dans un seul centre si les données moléculaires étaient disponibles. L'efficacité de la stratégie thérapeutique standard de 1<sup>re</sup> (fluoropyrimidine + sels de platine +/- trastuzumab) ou de 2<sup>e</sup> intention (taxanes +/- ramucirumab) et l'usage subséquent d'un anti-PD-1 a été évaluée pour les patients répartis dans quatre sous-types moléculaires : dMMR, Epstein-Barr virus-positif (EBV+), Human epidermal growth factor receptor 2-positif (HER2+) et tous négatifs. Quatre cent dix patients ont été évalués : 5,9 % ( $n = 24$ ) avec dMMR, 4,1 % ( $n = 17$ ) avec EBV+, 13,7 % ( $n = 56$ ) avec HER2+ et 76,3 % ( $n = 313$ ) négatifs pour les trois biomarqueurs. La durée médiane de SSP des patients avec MSI-H et ayant reçu une chimiothérapie standard en 1<sup>re</sup> intention de traitement se situait à 4,2 mois et était inférieure à celle des 3 autres groupes de patients (respectivement 6, 7,5 et 7,6 mois). La réponse tumorale était de 31 % (contre 62 %, 60 % et 49 % dans les autres groupes). Des analyses multivariées ont montré une SSP plus courte et une réponse tumorale objective plus faible après une première chimiothérapie en présence de dMMR comparativement aux autres sous-types (RRI, 1,97 ; IC 95 %, 1,09-3,53 ;  $P = 0,022$ ). Parmi les 410 patients à l'étude, 110 ont reçu par la suite un anti-PD-1. Parmi ceux-ci, douze étaient porteurs d'un dMMR. La durée médiane de SSP de ces patients se situait à 13 mois (contre 3,7, 1,6 et 1,9 mois dans les autres groupes) et la réponse tumorale objective, à 58 % (contre 33 %, 7 % et 13 %). Les patients avec dMMR ont montré une SSP plus longue comparativement aux patients sans sous-types moléculaires (RRI, 0,14 ; IC 95 % : 0,06-0,36 ;  $P < 0,001$ ). Les auteurs ont conclu que la plupart des patients avec dMMR ont eu une réponse tumorale objective plus élevée et une SSP plus longue avec l'usage subséquent d'un anti-PD-1 plutôt qu'avec une chimiothérapie, ce qui favorise l'usage d'un inhibiteur du point de contrôle plus tôt dans le traitement.

***LE DT, URAM JN, WANG H, ET COLL. PD-1 BLOCKADE IN TUMORS WITH MISMATCH-REPAIR DEFICIENCY.<sup>8</sup>***

Le et coll. ont réalisé une étude de phase II (KEYNOTE – 016) évaluant l'usage du pembrolizumab pour 41 patients préalablement traités et atteints de carcinome métastatique avec ou sans dMMR. Le pembrolizumab était administré à raison de 10 mg/kg toutes les deux semaines aux patients souffrant d'un CCR avec dMMR (Cohorte A, n = 11 dont neuf avec le SL), sans dMMR (Cohorte B, n = 21 aucun SL) et non colorectal dMMR (Cohorte C, n = 9 dont quatre avec le SL). À l'exception d'un patient, tous avaient reçu au moins deux chimiothérapies pour le CCR (cohortes A et B) (médiane de quatre chimiothérapies) et au moins une chimiothérapie dans la cohorte C (médiane de deux). Les deux objectifs primaires étaient la réponse tumorale objective et le taux de SSP à 20 semaines liés à l'immunothérapie. Les résultats obtenus étaient respectivement de 40 % (quatre patients sur dix) et 78 % (sept patients sur neuf) pour le CCR avec dMMR, 0 % (0 sur 18 patients) et 11 % (deux patients sur 18) pour le CCR sans dMMR. La SSP médiane ainsi que la SG médiane n'étaient pas atteintes pour la cohorte de patients avec un CCR et dMMR alors que les valeurs étaient respectivement de 2,2 et cinq mois pour le CCR sans dMMR. Les patients souffrant d'un cancer non colorectal avec dMMR ont obtenu des résultats similaires à ceux des patients avec un CCR et dMMR (taux de réponse objective de 71 % [cinq patients sur sept] et taux de SSP de 67 % [quatre patients sur six]). Cette étude a favorisé l'hypothèse voulant que les tumeurs MSI-H / dMMR étaient sensibles au pembrolizumab. Ces résultats ont mené la FDA à octroyer la première AMM sans site tumoral spécifique.

***OVERMAN MJ, McDERMOTT R, LEACH JL, ET COLL. NIVOLUMAB IN PATIENTS WITH METASTATIC DNA MISMATCH REPAIR-DEFICIENT OR MICROSATELLITE INSTABILITY-HIGH COLORECTAL CANCER (CHECKMATE 142): AN OPEN-LABEL, MULTICENTRE, PHASE 2 STUDY.<sup>29</sup>***

CheckMate-142, étude de phase II multicentrique et ouverte, avait pour but d'évaluer le nivolumab pour des patients avec une confirmation histologique locale d'un CCR récurrent ou métastatique porteur de MSI-H / dMMR. Les 74 patients admissibles avaient progressé après au moins une intention de traitement avec une fluoropyrimidine et l'oxaliplatine ou l'irinotecan. L'objectif primaire était la réponse tumorale objective. Après un suivi médian de douze mois (IQR 8,6 – 18), 23 des 74 patients (31,1 %, IC 95 % 20,8-42,9) avaient atteint une réponse tumorale objective et 51 (69 %, IC 95 % 57-79) avaient une maladie contrôlée pendant au moins douze semaines. La durée médiane de la réponse n'était pas encore atteinte ; tous les 23 répondants étaient en vie et huit (35 %) avaient une réponse qui durait depuis au moins douze semaines. La SSP estimée par l'investigateur à douze mois était de 50,4 % (IC 95 % 38,1 % - 61,4 %) et la SG à 73,4 % (IC 95 % 61,5 % - 82,1 %). Neuf patients ont souffert d'un effet indésirable sévère (grade 3 ou 4) lié au médicament. Les auteurs ont conclu que le nivolumab procurait des réponses durables et un contrôle de la maladie pour des patients préalablement traités pour un CCR MSI-H / dMMR et que ce traitement pourrait être une nouvelle option pour cette population.

***OVERMAN MJ, LONARDI S, WONG KYM, ET COLL. DURABLE CLINICAL BENEFIT WITH NIVOLUMAB PLUS IPIILIMUMAB IN DNA MISMATCH REPAIR-DEFICIENT/MICROSATELLITE INSTABILITY – HIGH METASTATIC COLORECTAL CANCER (COHORTE DE CHECKMATE – 142).<sup>9</sup>***

L'étude CheckMate-142 a étudié de mai 2015 à septembre 2016 la combinaison du nivolumab et de l'ipilimumab pour les patients souffrant d'un CCR MSI-H / dMMR auprès d'une cohorte de 119 patients. La majorité des patients recrutés (76 %) avaient reçu au préalable au moins deux intentions de traitement. Le traitement reposait sur le nivolumab 3 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg toutes les trois semaines (quatre doses) suivi du nivolumab 3 mg/kg toutes les deux semaines. L'objectif primaire était la réponse tumorale objective évaluée par l'investigateur et d'autres objectifs comportaient la SSP et la SG. La réponse tumorale objective était de 55

% (IC 95 %, de 45,2 à 63,8), 3,4 % des patients avec une réponse complète et 51,3 % avec une réponse partielle, après un temps de suivi médian de 13,4 mois. Le taux de patients ayant obtenu un contrôle de la maladie d'au moins douze semaines a été de 80 % (IC 95 %, 71,5 à 86,6). La durée médiane de la réponse n'était pas atteinte avec une proportion respective de SSP et de SG à douze mois de 71 % et 85 %. Des effets indésirables de grade 3 à 4 sont survenus chez 32 % des patients et pouvaient être pris en charge selon les auteurs. Le taux de réponse des patients (13 %) qui avaient cessé la médication était semblable à celui de la population globale à l'étude (63 %). En comparant indirectement ces résultats avec l'usage d'un anti-PD-1 en monothérapie (CheckMate-142 et KEYNOTE-164), les auteurs ont conclu que la combinaison était une nouvelle option prometteuse pour le traitement du CCR métastatique MSI-H / dMMR avec un taux de réponse plus élevé et un profil d'innocuité pouvant être pris en charge.

***AZAD NS, GRAY RJ, OVERMAN MJ, ET COLL. NIVOLUMAB IS EFFECTIVE IN MISMATCH REPAIR-DEFICIENT NONCOLORECTAL CANCERS: RESULTS FROM ARM Z1D-A SUBPROTOCOL OF THE NCI-MATCH (EAY131) STUDY.<sup>30</sup>***

L'étude du National Cancer Institute Molecular Analysis for Therapy Choice (NCI-MATCH), la plus large étude nationale d'oncologie à ce jour dite "de précision" (> 1 100 sites), rassemblant des patients atteints de tumeurs malignes réfractaires ou qui ont subi une rechute, a appliqué à des patients des thérapies ciblées basées sur la signature génétique des tumeurs dans des études parallèles de phase II. Puisque l'anti-PD-1 nivolumab avait déjà démontré une activité contre le CCR dMMR, l'hypothèse voulant qu'il ait une activité sur des tumeurs autres que colorectales a été retenue. Les patients admissibles ont subi une biopsie de la tumeur en vue d'un dépistage des mutations. Les patients atteints d'un CCR dMMR étaient exclus. Deux pour cent (2 %) des 4 902 patients, soit 99 patients évalués, avaient une dMMR. Quarante-deux de ces patients ont été randomisés pour recevoir un traitement. Les cancers les plus fréquents étaient l'adénocarcinome de l'endomètre (n = 13), l'adénocarcinome de la prostate (n = 5) et le carcinosarcome utérin (n = 4). La réponse tumorale objective était de 36 % (15/42 patients) (IC 90 %, de 23,5 % à 49,5 %) et l'avantage clinique était de 47 %. Une estimation du taux de SSP à 6-, 12- et 18- mois était respectivement de 51,3 % (IC 90 %, de 38,2 à 64,5), 46,2 % (IC 90 %, de 33,1 à 59,3) et 31,4 % (IC 90 %, de 18,7 à 44,2). La survie médiane globale se chiffrait à 17,3 mois. Les auteurs ont conclu que le nivolumab avait une activité prometteuse pour les cancers autres que colorectaux avec une grande variété d'histopathologies et porteurs d'une dMMR.

***KONSTANTINOPOULOS PA, LUO W, LIU JF, ET COLL. PHASE II STUDY OF AVELUMAB IN PATIENTS WITH MISMATCH REPAIR DEFICIENT AND MISMATCH REPAIR PROFICIENT RECURRENT/PERSISTENT ENDOMETRIAL CANCER. (JCO 2019)<sup>31</sup>***

Cette étude de phase II a évalué l'avélumab, un anti-PD-L1, dans deux cohortes de patients atteints d'un cancer de l'endomètre (CE) : une première cohorte dMMR / POLE (polymérase ε), définie par la perte d'expression immunohistochimique d'une ou de plusieurs protéines de réparation des erreurs d'appariement (dMMR) et/ou mutation documentée dans le domaine exonucléase de POLE; et une seconde cohorte avec un système de réparation des erreurs d'appariement fonctionnel et une expression immunohistochimique normale de toutes les protéines (pMMR pour *proficient mismatch repair*). Toutes les patientes avaient reçu au moins un traitement de 1<sup>re</sup> intention et plus de 70 % avaient reçu deux intentions de traitement ou davantage. Les critères d'évaluation principaux étaient le taux de réponse objective (TRO) et la SSP à six mois (SSP6). L'avélumab était administré à raison de 10 mg/kg par voie intraveineuse toutes les deux semaines jusqu'à la progression de la maladie ou à une toxicité inacceptable. Trente-trois patientes ont participé à l'étude. Aucune patiente porteuse d'une mutation au gène POLE n'a été incluse dans l'étude. La cohorte pMMR a été fermée à la première

analyse intermédiaire en raison de l'inefficacité du traitement dans cette cohorte : une seule des seize patientes avait obtenu une réponse et ne présentait pas de progression à six mois. La cohorte dMMR a atteint le critère d'évaluation principal prédéfini de quatre réponses (une complète et trois partielles) après l'enrôlement dans l'étude de seulement 17 patientes (dont 15 qui ont commencé le traitement à l'avélumab) (TRO = 26,7 %; IC 95 %, de 7,8 à 55,1) et six réponses SSP6 (SSP6 = 40 % ; IC 95 %, de 16,3 à 66,7), dont quatre n'ayant toujours pas progressé à la fermeture des données. En plus des quatre patientes ayant obtenu une réponse, six patientes ont vu leur maladie se stabiliser. Des réponses ont été observées en l'absence d'expression de PD-L1. L'innocuité était liée à ce qui est déjà connu pour cette classe de médicaments avec un taux d'effets indésirables de grade 3 de 19,4 %. Aucune des patientes à l'étude n'a rapporté d'effets indésirables de grade 4 ou n'est décédée des suites du traitement. Selon les auteurs, l'avélumab a montré une activité prometteuse dans le CE dMMR quel que soit le statut PD-L1. L'IHC permettant l'évaluation du statut MMR est un outil utile pour la sélection des patients. L'activité de l'avélumab dans les CE pMMRP / non-POLE est faible.

#### **6.1.4 DESCRIPTION DES MÉTA-ANALYSES ET REVUES SYSTÉMATIQUES RETENUES POUR L'ÉVALUATION DE L'EFFICACITÉ**

##### ***CHEN C, ZHANG F, ZHOU N, GU, ET COLL. EFFICACY AND SAFETY OF IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS IN ADVANCED GASTRIC OR GASTROESOPHAGEAL JUNCTION CANCER: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS.<sup>32</sup>***

L'objectif de cette publication était d'évaluer l'efficacité et l'innocuité des IPCI pour le traitement du cancer G/JGE. Les articles publiés en anglais jusqu'au 30 septembre 2018 ont été trouvés à l'aide de PubMed, Cochrane Library, Embase, Web of Science. Les résultats d'efficacité et d'innocuité ont été analysés à l'aide d'une méta-analyse. Un total de 2 003 patients provenant de neuf essais cliniques a été examiné. Dans la population globale, le traitement par les anti-PD-1 n'avait pas d'effet sur le taux de réponse globale (TRG) et le taux d'avantages cliniques (TAC) de la maladie, mais avait amélioré la SG à 12 et 18 mois (RR, 1,79  $p = 0,013$ ; 2,20  $p = 0,011$ ) et prolongé la durée de la réponse (Ratio de survie médian de 3,27  $p < 0,001$ ). La réponse tumorale objective des patients avec PD-L1 (+) était supérieure à celle des patients avec PD-L1 (-) (RR, 4,31  $p < 0,001$ ). Cinq de ces études ont analysé le statut MSI des participants. Le TRG et le TAC des patients avec une MSI-H étaient respectivement de 55 % et 74,8 % alors que ceux des patients sans MSI-H étaient de 16,6 % et 34,4 %. Quand les patients avec MSI-H étaient comparés au groupe témoin, le risque relatif (RR) du TRG était de 2,80  $p = 0,142$ . Lorsque les patients avec MSI-H étaient comparés aux patients sans MSI-H, le RR du TRG et du TAC était respectivement de 3,40 (IC 95 % 2,18 - 5,31 ;  $p < 0,001$ ) et de 2,26 (IC 95 % 1,37 - 3,73 ;  $p = 0,001$ ). Les effets indésirables liés au traitement de grade 3 et supérieurs les plus fréquents étaient la fatigue, une élévation de l'enzyme hépatique aspartate aminotransférase, une hépatite, une pneumonite, une colite et l'hypopituitarisme. L'incidence de ces effets indésirables était moindre qu'avec la chimiothérapie (RR = 0,64  $p < 0,001$ ;  $\geq$  grade 3 RR = 0,37  $p < 0,001$ ). L'incidence d'effets indésirables au moins de grade 3 des anti-PD-1/PD-L1 était moindre que celle pour les anti-CTLA-4 (11,7 % vs 43,9 %). Les auteurs ont conclu que les IPCI pouvaient améliorer quelques paramètres de survie, mais pas tous, des patients atteints d'un cancer G/JGE avancé ou métastatique avec des avantages modestes et moins d'effets indésirables. Les anti-PD-1 / PD-L1 étaient plus efficaces pour les patients avec PD-L1+, MSI-H, EBV+ ou TMB (tumor mutational burden) élevé. La méta-analyse a démontré que l'efficacité des anti-PD-1 pour les patients avec MSI-H était significativement meilleure que celle pour les patients sans MSI-H, ce qui pourrait augmenter la réponse tumorale objective de 3,4 fois et la durée de la réponse de 2,26 fois.

*PETRELLI F, GHIDINI M, GHIDINI A, ET COLL. OUTCOMES FOLLOWING IMMUNE CHECKPOINT INHIBITOR TREATMENT OF PATIENTS WITH MICROSATELLITE INSTABILITY-HIGH CANCERS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS.<sup>33</sup>*

L'objectif de cette publication visait à évaluer l'activité des IPCI en termes de réponse tumorale objective, taux de contrôle de la maladie, SG et SSP pour les patients atteints de cancer avec MSI-H. Les auteurs ont retenu les articles publiés jusqu'en décembre 2019, qui évaluaient les IPCI pour le traitement des tumeurs avancées avec MSI-H. Les articles ont été retrouvés à l'aide des bases de données PubMed, EMBASE et Cochrane Library. Les études prospectives et rétrospectives de langue anglaise fournissant des données de suivi de l'efficacité ont été retenues. L'objectif principal était la réponse tumorale objective. Les objectifs secondaires étaient la SSP médiane, la SG médiane, le taux des patients vivants à un, deux et trois ans et les taux d'avantages cliniques (calculés par la somme des réponses tumorales objectives [complète ou partielle] et les maladies stables). Au total, 939 patients (issus de 14 études) ont été analysés. La réponse tumorale objective était de 41,5 % (IC 95 %, 34,9 - 48,4). Le taux d'avantages cliniques était de 62,8 % (IC 95 % 54,5 - 70,3). Le résultat médian de SSP regroupé était de 4,3 mois (IC 95 %, 3 - 6,8 mois). La SG médiane était de 24 mois (IC 95 %, 20,1 - 28,5 mois). Les taux de SG à un et deux ans étaient respectivement de 75,6 % (IC 95 %, 61,8 - 85,5) et 56,5 % (IC 95 %, 46 - 66,4). Puisqu'une seule étude a présenté les données de SG à trois ans, aucune analyse de données regroupées n'a été effectuée. Les auteurs ont conclu que pour les patients atteints d'un cancer MSI-H préalablement traité, les IPCI étaient associés à une activité élevée indépendante du type de tumeur et du médicament utilisé. Pour ces patients avec MSI-H / dMMR, la présence du dMMR pourrait avoir une valeur prédictive de l'activité de l'immunothérapie.

## **6.2 Études en cours**

En date du 22 juin 2020, une soixantaine d'études portant sur les cancers avec MSI-H sont répertoriées sur le site [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), dont quatre de phase III (y compris KEYNOTE-177 qui est fermée au recrutement) et une quarantaine d'études de phase II. De ce nombre, la quasi-totalité évalue l'utilisation de l'un ou l'autre des IPCI, seul ou en combinaison avec la chimiothérapie ou une thérapie ciblée. Parmi ces études, citons-en une de phase III avec le nivolumab avec ou sans ipilimumab pour le traitement du CCRm, une autre portant sur le sintilimab (un nouvel agent ciblant le PD-1) pour le traitement néo-adjuvant du CCR et enfin avec l'atézolizumab, un anti-PD-L1, en combinaison ou non avec mFOLFOX6/bévacizumab ou l'atézolizumab en monothérapie en 1<sup>re</sup> intention de traitement pour les patients atteints d'un CCRm avec dMMR (COMMIT).

## **6.3 Consensus et avis d'experts**

Une revue des sites web de différents groupes d'experts en oncologie a permis de dégager les informations présentées dans cette section. Plus de détails concernant les sites consultés sont disponibles à l'annexe I. De plus, un regroupement d'experts s'est réuni en octobre 2019 afin de proposer des recommandations pour optimiser la prise en charge des patients atteints d'une tumeur MSI-H / dMMR. Ces recommandations ont été publiées par Yoshino et coll. en 2020.<sup>34</sup>

### **ASCO (American Society of Clinical Oncology)**

L'ASCO publie régulièrement des mises à jour de ses lignes directrices pour le traitement de plusieurs cancers.

En mars 2020, l'ASCO publiait de nouvelles lignes directrices de traitement du CCR avec une stratification en quatre couches, soit de base, limité, renforcé et maximal, selon le niveau des ressources (financières [des patients] et des installations hospitalières) disponibles. Ainsi, pour les patients avec un cancer MSI-H / dMMR et

des « ressources maximales », l'Association recommande l'utilisation des IPCI en première intention ou dans les intentions subséquentes si ces médicaments n'ont pas pu être donnés dans les intentions de traitement antérieures<sup>35</sup>.

De plus, en 2018, l'Association publiait de nouvelles lignes directrices pour le traitement du cancer du pancréas métastatique pour lequel il est maintenant recommandé d'offrir le pembrolizumab en 2<sup>e</sup> intention de traitement aux patients présentant une tumeur MSI-H / dMMR<sup>36</sup>.

### **ESMO** (European Society of Medical Oncology)

L'ESMO recommande que soient testés les patients ayant reçu un diagnostic de CCR avant l'âge de 50 ans, ceux qui présentent plus d'un cancer habituellement associé au SL, peu importe l'âge, ceux qui ont moins de 60 ans et sont atteints d'un CCR avec une histologie suspecte ou ceux qui ont une histoire familiale de SL confirmée ou fortement suspecte.

La recherche, effectuée le 7 mai 2020, parmi les sites tumoraux présentés sur le site web d'ESMO n'a pas permis de retrouver des recommandations concernant l'usage d'un anti-PD-1 pour le traitement d'une tumeur avec MSI-H / dMMR. Notons que la mise à jour de certains sites tumoraux n'a pas été effectuée depuis 2013.

### **NCCN** (National Comprehensive Cancer Network)

Les lignes directrices du NCCN sont un ensemble complet de directives détaillant les décisions de prise en charge séquentielle et les interventions qui s'appliquent actuellement à 97 % des cancers affectant les patients aux États-Unis. De plus, des lignes directrices distinctes fournissent des recommandations sur certains thèmes principaux portant sur la prévention et le dépistage du cancer ainsi que des considérations sur les soins de soutien. Les directives du NCCN fournissent des recommandations basées sur les meilleures preuves disponibles au moment où elles sont publiées.

Le NCCN recommande que tout nouveau cas de CCR et de l'intestin grêle, tous les cancers récidivants de l'endomètre, du col ou des ovaires, ainsi que tous les cancers de l'estomac, de la vésicule et des voies biliaires, du pancréas, les tumeurs neuroendocrines et les cancers de la prostate au stade métastatique pouvant potentiellement être candidats aux anti-PD-1 (Score ECOG ≤ 2), soient testés pour le MSI-H / dMMR.

Parmi les différents sites tumoraux pouvant présenter des tumeurs MSI-H, les traitements suivants sont recommandés par le NCCN (en date du 7 mai 2020) :

**Tableau 3. Traitement du MSI-H / dMMR par site tumoral recommandé par le NCCN**

Site tumoral	Pembrolizumab	Nivolumab
Colorectal	Oui (1 <sup>re</sup> intention)	Oui (1 <sup>re</sup> intention en monothérapie ou en combinaison avec l'ipilimumab)
Endomètre	Oui (1 <sup>re</sup> intention)	Non
Estomac	Oui (2 <sup>e</sup> intention)	Non
Vésicule biliaire et	Oui (1 <sup>re</sup> ou 2 <sup>e</sup> intention)	Non

Site tumoral	Pembrolizumab	Nivolumab
Cholangiocarcinome		
Pancréas	Oui (1 <sup>re</sup> intention si non-candidat à un traitement plus agressif ou en 2 <sup>e</sup> intention)	Non
Ovaires	Oui (2 <sup>e</sup> intention)	Non
Intestin grêle	Oui (2 <sup>e</sup> intention)	Oui (2 <sup>e</sup> intention en monothérapie ou en combinaison avec l'ipilimumab)
Col de l'utérus	Oui (2 <sup>e</sup> intention)	Non
Tumeurs neuroendocrines	Oui (2 <sup>e</sup> intention)	Non
Prostate métastatique	Oui (2 <sup>e</sup> intention ou plus)	Non

***YOSHINO T, PENTHEROUKAKIS G, MISHIMA S, ET COLL. JSCO-ESMO-ASCO-JSMO-TOS: INTERNATIONAL EXPERT CONSENSUS RECOMMENDATIONS FOR TUMOUR-AGNOSTIC TREATMENTS IN PATIENTS WITH SOLID TUMOURS WITH MICROSATELLITE INSTABILITY OR NTRK FUSIONS.<sup>34</sup>***

En octobre 2019, une réunion a eu lieu au Japon. Elle regroupait dix-neuf experts de la Japan Society of Clinical Oncology (JSCO), de l'ESMO, de l'ASCO et de la Taiwan Oncology Society (TOS). Un des volets de cette réunion était de se concentrer sur les nouvelles connaissances acquises concernant les biomarqueurs pour le MSI-H / dMMR et leur valeur de prédiction portant sur l'efficacité d'une immunothérapie par les anti-PD-1 / anti-PD-L1 à travers une grande variété de tumeurs solides. Le but de cette réunion était de développer des recommandations issues d'un consensus international d'experts pour l'usage de traitement dit « agnostique » (sans diagnostic). Selon ces experts, ces recommandations deviendraient une référence pour la pratique clinique, pour l'industrie pharmaceutique dans la préparation des protocoles de recherche, pour les comités d'éthique dans leur approbation des protocoles de recherche et pour les agences règlementaires qui doivent se prononcer sur l'approbation des médicaments avec un accent particulier mis sur les tests diagnostiques et la sélection des patients.

Le document présente l'opinion de 19 experts sondés à l'aide de six questions cliniques formulées au préalable et approuvées par les experts. Une recherche de la littérature a été effectuée à l'aide des bases de données PubMed et Cochrane pour étoffer chaque recommandation émise à chaque question ainsi que le niveau de preuve pour la soutenir et le grade de la recommandation. Le principal constat qui ressort de cette collaboration internationale concernant le traitement est le suivant : pour les patients atteints d'une tumeur solide présentant un MSI-H / dMMR, l'immunothérapie devrait être offerte lorsqu'il n'y a pas d'autres options satisfaisantes appropriées selon le contexte clinique. La figure 2 tirée de la publication de Yoshino et coll. à la suite du consensus international énumère les recommandations concertées des 19 experts invités<sup>34</sup>.

Figure 2. Recommandations pour la prise en charge des tumeurs à MSI-H / dMMR

<b>Table 2. Summary of the expert recommendations for the treatment of patients with MSI/dMMR solid tumours</b>	
<b>CQ1. Should all patients with solid tumours be tested for MSI/MMR?</b>	
1-1	Patients with <b>advanced (unresectable or metastatic)</b> solid tumours <b>with a high incidence</b> of MSI/dMMR should be tested for their MSI/MMR status. [LoE: III, GoR for testing: A, LoA: A = 100%]
1-2	Patients with advanced ( <b>unresectable or metastatic</b> ) solid tumours with a <b>low incidence of MSI/dMMR</b> should be <b>considered</b> for MSI/MMR testing. [LoE: III, GoR for testing: B, LoA: A = 100%]
1-3	Patients with <b>localised resectable non-colorectal tumours</b> <b>should not</b> be considered for MSI/MMR testing outside of a clinical trial, <b>unless Lynch syndrome is clinically suspected</b> . [LoE: V, GoR for testing: D, LoA: A = 100%]
<b>CQ2. When is the optimal timing for tests for MSI/MMR?</b>	
MSI/MMR should be tested before or during the standard treatment of advanced ( <b>unresectable or metastatic</b> ) solid tumours. [LoE: V, GoR: A, LoA: A = 100%]	
<b>CQ3. Which tests are recommended for determining MSI/MMR status?</b>	
3-1	IHC is highly recommended for testing. [LoE: III, GoR for testing: A, LoA: A = 100%]
3-2	PCR is recommended for testing <b>either upfront or when IHC is equivocal or not available</b> . [LoE: III, GoR for testing: B, LoA: A = 75%, B = 25%]
3-3	<b>Validated NGS</b> is recommended for testing <b>either upfront or when IHC is equivocal or not available</b> . [LoE: III, GoR for testing: B, LoA: A = 75%, B = 25%]
<b>CQ4. What is the appropriate biospecimen for testing for MSI/MMR?</b>	
Formalin-fixed, paraffin-embedded tissue blocks are appropriate for testing. [LoE: V, GoR: A, LoA: A = 100%]	
<b>CQ5. Which treatment is recommended for MSI/dMMR patients?</b>	
PD-1/PD-L1 inhibitors are strongly recommended for patients with MSI/dMMR tumours. [LoE: III, GoR: A, LoA: A = 100%]	
<b>CQ6. Where in the treatment algorithm should immunotherapy be used in MSI/dMMR solid tumours?</b>	
<b>We recommend immunotherapy for patients with MSI/dMMR during the course of their therapy when no other satisfactory treatment options exist depending on the clinical context.</b> [LoE: III, GoR: A, LoA: A = 100%]	

dMMR, deficient in (DNA) mismatch repair; GoR, grade of recommendation; IHC, immunohistochemistry; LoA, level of agreement; LoE, level of evidence; MSI, microsatellite instability; MMR, mismatch repair; NGS, next generation sequencing; PCR, polymerase chain reaction; PD-1 programmed (cell) death protein-1; PD-L1, programmed death ligand-1.

Tiré de : Yoshino T, Pentheroudakis G, Mishima S, et coll. JSCO-ESMO-ASCO-JSMO-TOS: international expert consensus recommendations for tumour-agnostic treatments in patients with solid tumours with microsatellite instability or NTRK fusions. Ann Oncol 2020;31(7):861-872.

## SECTION 7 SOMMAIRE DES DONNÉES ÉCONOMIQUES

Les données budgétaires estimées pour les CHU du Québec et les données pharmacoéconomiques retrouvées à l'aide de la recherche de la littérature sont présentées aux annexes 5 et 6. Puisque les anti-PD-L1 (atézolizumab, durvalumab, avélumab) ne sont pas encore approuvés aux États-Unis, en Europe ou au Canada pour le traitement des cancers MSI-H / dMMR, ils ont été exclus du tableau, mais leurs prix sont tout de même similaires aux anti-PD-1.

**Tableau 4. Comparaison des coûts de traitement**

Médicament	Posologie*	Coût** par mg (\$)	Coût total Pour 6 semaines (\$)
<b>Nivolumab</b> (Opdivo <sup>MD</sup> )	3 mg/kg <i>ad</i> max. de 240 mg toutes les deux semaines <b>Ou</b> 6 mg/kg <i>ad</i> max. de 480 mg toutes les quatre semaines	19,55 \$/mg	Patient de 50 kg : 8 797,50 \$ Patient de 70 kg : 12 316,50 \$ Patient de 80 kg : 14 076 \$ Patient de 100 kg : 14 076 \$
<b>Pembrolizumab</b> (Keytruda <sup>MD</sup> )	2 mg/kg <i>ad</i> max. de 200 mg toutes les trois semaines <b>Ou</b> 4 mg/kg <i>ad</i> max. de 400 mg toutes les six semaines	44 \$/mg	Patient de 50 kg : 8800 \$ Patient de 70 kg : 12 320 \$ Patient de 80 kg : 14 080 \$ Patient de 100 kg : 17 600 \$
<b>Ipilimumab</b> (Yervoy <sup>MD</sup> )	3 mg/kg toutes les trois semaines en combinaison avec Nivolumab 1 mg/kg <b>Ou</b> 1 mg/kg toutes les trois semaines en combinaison avec Nivolumab 3 mg/kg Pour quatre cycles (douze semaines)	116 \$/mg	<b>Dose de 3 mg/kg :</b> Patient de 50 kg : 34 800 \$ Patient de 70 kg : 48 720 \$ Patient de 80 kg : 55 680 \$ Patient de 100 kg : 69 600 \$ <b>Dose de 1 mg/kg :</b> Patient de 50 kg : 11 600 \$ Patient de 70 kg : 16 240 \$ Patient de 80 kg : 18 560 \$ Patient de 100 kg : 23 200 \$

\*Les posologies retenues dans ce tableau ne représentent pas celles des monographies, mais celles proposées par le PGTM<sup>37, 38</sup> et l'INESSS<sup>39</sup>

\*\* Prix vérifiés le 5 mai 2020 dans Pharmaclik (achat direct)

## SECTION 8 ANALYSE

---

Les cancers MSI-H / dMMR se retrouvent dans une quantité importante de sites tumoraux différents et les données qui appuient l'utilisation des IPCI varient grandement d'une indication à l'autre.

### *CANCER COLORECTAL (CCR)*

Le CCRm est le site tumoral pour lequel les données d'utilisation du pembrolizumab et du nivolumab sont les plus étoffées, avec la publication d'une étude de phase III portant sur le traitement de première intention, deux études de phase II, une étude de sous-groupe et une méta-analyse.

En effet, les résultats de l'étude KEYNOTE-177 montrent que le pembrolizumab réduit de façon significative le risque relatif de progression ou de décès de 40 % et que la SSP médiane doublait par rapport à la chimiothérapie pour atteindre 16,5 mois, alors que la SG médiane n'était pas encore atteinte. Le taux de réponse était également meilleur par rapport à la chimiothérapie (43,8 % contre 33,1 %).

Par contre, plus de patients ont démontré une progression de leur maladie avec le pembrolizumab qu'avec la chimiothérapie (29,4 % contre 12,3 %) que l'on voit surtout dans les 6 à 7 premiers mois de traitement. Après un croisement initial des courbes de Kaplan-Meier de SSP, une séparation prononcée des courbes du pembrolizumab et de la chimiothérapie a été observée, ce qui indique un bénéfice significatif à long terme avec le pembrolizumab. En plus, la différence de temps de survie moyen restreint, une analyse statistique complémentaire de la SSP, réalisée lorsque l'hypothèse des risques proportionnels est enfreinte, a favorisé le pembrolizumab. Parce que l'effet du traitement peut changer au fil du temps lorsque l'hypothèse des risques proportionnels n'est pas respectée, l'évaluation de l'effet du traitement doit tenir compte de plusieurs facteurs, y compris les rapports de risque pour la SSP, la durée médiane de SSP, le taux de SSP au fil du temps et la durée moyenne de survie pour refléter la totalité des données. Les différences de ces facteurs étaient systématiquement favorables pour le pembrolizumab par rapport à la chimiothérapie. Ces données confirment les bienfaits du pembrolizumab chez les patients atteints d'un CCRm MSI-H / dMMR.

L'analyse de la survie globale n'a pas encore eu lieu. Elle devrait avoir lieu un an après la dernière analyse intermédiaire. Cependant, le passage au traitement par le pembrolizumab était possible à la progression à la suite d'un traitement de chimiothérapie et 59 % des patients de ce groupe ont reçu un IPCI dans ce contexte. En effet, cinquante-six patients ont été traités par le pembrolizumab et 35 autres par un autre anti-PD-1 ou un anti-PD-L1, ce qui risque de compliquer l'analyse finale de la survie globale du traitement de pembrolizumab pour cette population.

Les études de phase II réalisées sur le pembrolizumab, le nivolumab et la combinaison ipilimumab / nivolumab pour des populations en 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> intention de traitement montrent des résultats qui vont dans le même sens, quoique le niveau de preuve des données soit moins élevé.

L'ampleur des résultats de l'étude KEYNOTE-177 ont fait en sorte que le pembrolizumab a été approuvé par la FDA et obtenu un avis favorable du CHMP de l'AEM comme traitement de première intention pour cette indication. Par ailleurs, il a été prouvé que les patients avec MSI-H / dMMR répondent moins bien au traitement conventionnel à base de fluorouracil que les patients avec des tumeurs plus stables sur le plan génétique (les tumeurs présentant une stabilité microsatellitaire [MSS] ou encore les tumeurs avec une faible instabilité microsatellitaire [MSI-L pour MSI-low]). Actuellement, le traitement au pembrolizumab pour le cancer colorectal MSI-H / dMMR ayant progressé après un traitement comprenant une fluoropyrimidine, de l'oxaliplatine et de l'irinotécan est approuvé au Canada.

### **CANCER DE L'ENDOMETRE (CE)**

Aucune étude de phase III n'a été réalisée pour des patientes présentant spécifiquement un CE. Les résultats publiés pour cette population proviennent de trois études de phase II, une avec le pembrolizumab ( $n = 49$ ), une avec le nivolumab ( $n = 13$ ) et une avec l'avélumab ( $n = 15$ ) et une méta-analyse.

Dans les études de phase II portant sur le pembrolizumab et le nivolumab, les patientes étaient amalgamées parmi un ensemble de patientes atteintes d'un cancer autre que colorectal MSI-H / dMMR. Les études ont enregistré une réponse complète plus fréquente des patientes atteintes du CE. Huit des 49 patientes de l'étude sur le pembrolizumab ont obtenu une réponse complète. Le TRO de la population globale dans cette étude était de 34,3 % et de 36 % dans l'étude sur le nivolumab. La SG médiane des patientes de l'étude traitées au pembrolizumab était de 23,5 mois, alors qu'elle était de 17,3 mois pour celles traitées au nivolumab. Puisque les populations n'étaient pas comparées de façon spécifique, il ne faut pas tirer de conclusion sur l'efficacité d'un traitement par rapport à l'autre, la composition de chacune des études en termes d'âge, de statut fonctionnel, de type de tumeurs et de stade de la maladie pouvant varier.

Dans l'étude portant sur l'avélumab, quatre des 15 patientes ayant entrepris le traitement ont obtenu une réponse (une complète et trois partielles) (taux de réponse de 26,7 %), de plus, quatre patientes ont vu leur maladie se stabiliser avec un avantage clinique de 53,3 %. Six patientes n'avaient pas progressé à six mois (SSP6 = 40 %), dont quatre n'ayant toujours pas progressé à la fermeture des données.

L'utilisation du pembrolizumab pour cette indication est approuvée de façon conditionnelle par SC comme traitement de 2<sup>e</sup> intention pour les patientes qui ne peuvent subir aucun autre traitement de manière acceptable.

### **AUTRES SITES TUMORAUX**

Les données sur l'utilisation des anti-PD-1 dans les autres sites tumoraux proviennent de résultats de sous-groupes de deux études de phase III, quatre études de phase II et deux revues systématiques avec des méta-analyses.

Les deux études de phase III évaluaient l'apport du pembrolizumab comparativement et ajouté à la chimiothérapie conventionnelle pour des patients aux prises avec un cancer G/JGE. Dans les deux études, les résultats relatifs au pembrolizumab pour la population globale n'étaient pas concluants et les auteurs ont donc tenté de faire ressortir l'avantage de la molécule pour traiter les cancers MSI-H / dMMR par des analyses supplémentaires de sous-groupes. Dans la première étude, 27 des 592 patients étaient porteurs du MSI-H / dMMR (quinze patients dans le groupe pembrolizumab et douze dans le groupe témoin), alors que dans la seconde étude 50 des 763 patients avaient un cancer MSI-H / dMMR, mais la répartition entre les groupes n'a pu être retrouvée dans la publication. Dans les deux études, il nous a été impossible d'évaluer la comparabilité entre le groupe traitement et le groupe témoin, donc la validité des résultats n'a pu être confirmée. Par contre, les résultats semblent à première vue en faveur de l'utilisation du pembrolizumab pour les patients avec MSI-H / dMMR. Cependant, les résultats devraient être validés dans une étude évaluant spécifiquement l'apport de l'anti-PD-1 pour les patients porteurs d'un cancer MSI-H / dMMR.

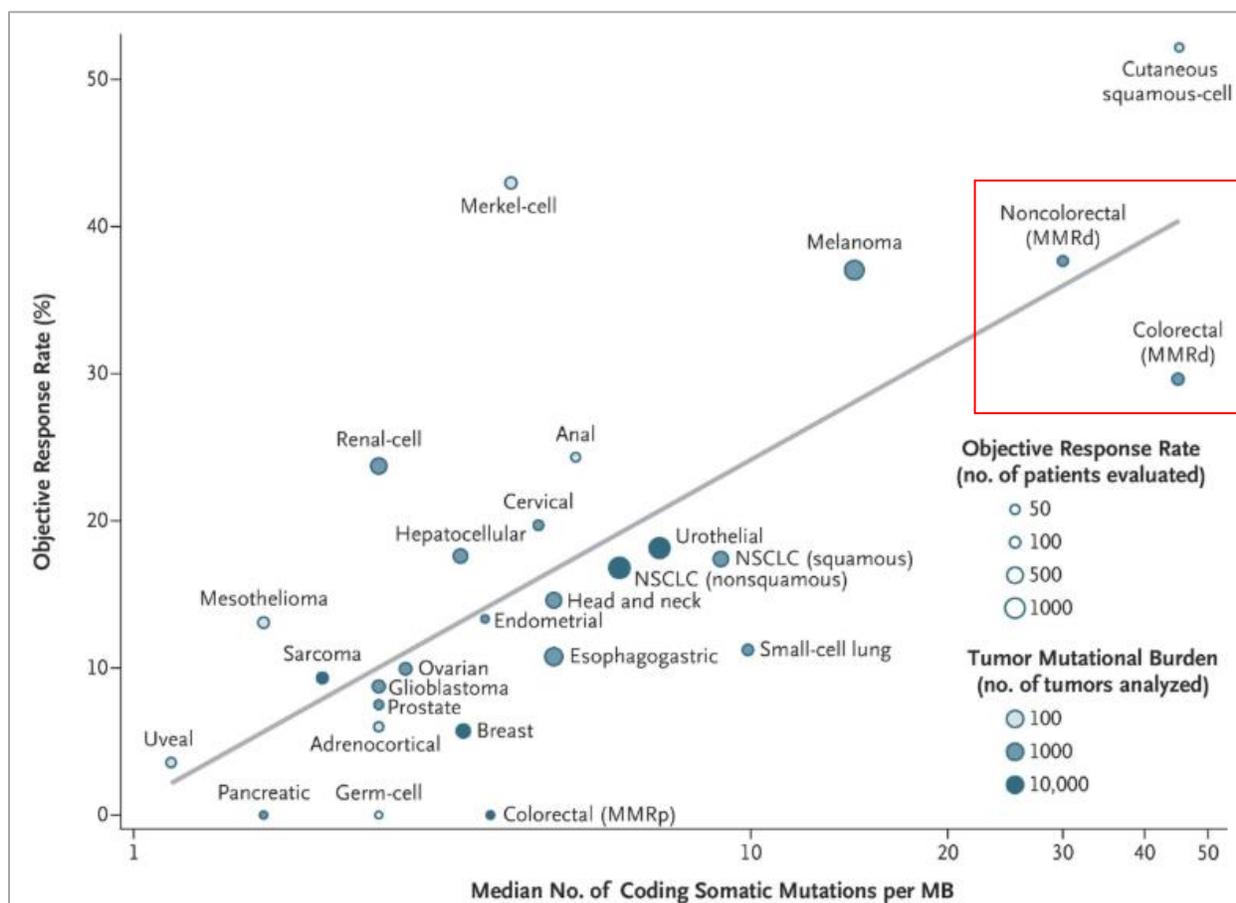
Les résultats des études de phase II sont un amalgame de différentes tumeurs autres que colorectales, rassemblées dans un *basket study*. Ici aussi, les résultats semblent intéressants, mais il est difficile de conclure si un groupe, plutôt qu'un autre bénéficie davantage des anti-PD-1. Par contre, dans l'étude KEYNOTE-158, les patients avec un cancer de l'endomètre et de l'estomac MSI-H / dMMR semblaient tirer profit de l'utilisation du pembrolizumab avec un taux de réponse pour les patientes atteintes d'un CE de 57,1 % (IC 95 % de 42,2 à 71,2), une SSP de 25,7 mois (IC 95 % de 4,9 à non atteinte) alors que la SG n'était pas encore atteinte. Du côté des

patients présentant un cancer de l'estomac, le taux de réponse était de 45,8 % (IC 95 % de 25,6 à 67,2), la SSP, 11 mois (IC 95 % de 2,1 à non atteinte), alors que la SG n'était toujours pas atteinte.

Rappelons que la FDA a approuvé l'utilisation du pembrolizumab en 2<sup>e</sup> intention de traitement ou au-delà pour tous les patients atteints d'un cancer MSI-H / dMMR pour qui les autres traitements usuels ne seraient pas une option satisfaisante.

En résumé, les taux de réponse aux anti-PD-1, d'environ 30 à 40 %, des patients atteints d'un cancer MSI-H / dMMR se comparent avantageusement aux taux de réponse observés dans les indications déjà approuvées pour ces médicaments, comme le rapportent Yarchoan et coll.<sup>40</sup> dans le graphique suivant.

**Figure 3. Taux de réponse objectif des anti-PD-1 pour le traitement des différents cancers**



**Figure** tirée de: Yarchoan M, Hopkins A, Jaffee EM. Tumor Mutational Burden and Response Rate to PD-1 Inhibition. *N Engl J Med* 2017;377(25):2500-2501.

Cependant, il est important de noter que d'autres biomarqueurs sont présentement à l'étude afin de mieux cerner l'efficacité du traitement par un IPCI. Il est important de savoir que les anti-PD-1 pour les patients avec MSI-H / dMMR ont des taux de réponse qui avoisinent les 30 à 40 %, donc une portion de patients est réfractaire à cette approche. Sans entrer dans les détails, les biomarqueurs comme les *tumour infiltrating lymphocytes* (TILs) et *tumor mutational burden* (TMB) ont surtout été analysés dans le contexte du CCRm et pourraient constituer une autre pièce du casse-tête. Dans ces études, les chercheurs tentent de mieux définir les caractéristiques des patients qualifiés de « super » répondeurs et ceux clairement réfractaires au traitement<sup>41</sup>. De plus, comme pour le MSI-H, la FDA a approuvé le 16 juin dernier l'usage du pembrolizumab

pour une seconde indication basée sur la présence d'un biomarqueur, soit pour les patients présentant une tumeur non résecable ou métastatique avec un TMB élevé (TMB-H égal ou supérieur à 10 mutations par mégabase)<sup>42</sup>.

Toutes ces innovations dans les nouvelles thérapies ciblées, et bien d'autres à venir, offrent des possibilités intéressantes pour l'avenir des soins contre le cancer. Cependant, la majorité de ces médicaments ont des coûts importants. Ce n'est que dans de rares circonstances, où l'avantage pour la survie est important, comme dans le cas du pembrolizumab et des autres anti-PD-1 pour traiter des cancers MSI-H, que ces agents très dispendieux peuvent être potentiellement rentables (voir annexe 6). Le coût des médicaments est un facteur de plus en plus important à prendre en considération avec le coût des soins de santé qui continue de grimper. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déterminer les patients qui en bénéficieront le plus, car le prix est un frein à leur utilisation.

Les lignes directrices du NCCN sur le cancer de la prostate ont récemment été modifiées pour inclure la prise en compte des tests MSI-H / dMMR et du traitement par le pembrolizumab pour le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration MSI-H / dMMR en deuxième intention et plus. Cependant, dans son approbation pour le pembrolizumab, la FDA n'a pas défini la manière dont le statut MSI-H / dMMR doit être évalué et aucune orientation détaillée n'est fournie dans le cadre des directives nationales. Certains tests de séquençage de nouvelle génération peuvent démontrer le statut MSI-H / dMMR en interrogeant les locus microsatellites pour rechercher des preuves de MSI, en déterminant des mutations et des altérations du nombre de copies dans les gènes associés à MMR ou en inférant le TMB, une caractéristique phénotypique des tumeurs MSI-H / dMMR.

En cette période de transition vers une médecine de précision avec de plus en plus de biomarqueurs, comme le MSI-H / dMMR, le gène de fusion NTRK (*Natural killer cell triggering receptor*) et la recherche de mutations spécifiques (ex. : ALK [*Anaplastic lymphoma kinase*], EGFR [*Epidermal growth factor receptor*], ROS1 [*ROS proto-oncogene 1*]), les études en oncologie s'éloignent du modèle usuel des études de phase III avec plus d'une centaine de patients pour chaque indication pour faire des *basket studies*, des *umbrella studies* et des *master protocols*. Il risque d'être de plus en plus difficile d'évaluer la pertinence de l'utilisation des médicaments dans ce contexte et les façons de les évaluer seront appelées à changer. L'INESSS a déjà commencé à réfléchir à cette nouvelle réalité comme en fait foi une affiche présentée par Tremblay ME et Larouche K au dernier congrès de l'ACMTS intitulée : *The new paradigm : Basket studies in oncology*<sup>43</sup>.

## SECTION 9 RECOMMANDATIONS

---

### 9.1 Faits à considérer

- Le présent rapport d'évaluation ne porte que sur la place des inhibiteurs du point de contrôle immunitaire (IPCI) pour le traitement des tumeurs caractérisées par une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H). Ces médicaments ne font pas partie des options thérapeutiques actuellement recommandées pour le traitement des tumeurs sans instabilité microsatellitaire (microsatellite instability-low [MSI-L] ou microsatellite stable [MSS]). Il est à noter que plusieurs critères d'utilisation des anti-PD-1 sont inscrits à la Liste des médicaments – Établissements à titre de traitement de référence pour différents cancers ; la présence ou l'absence d'une instabilité microsatellitaire élevée ne change en rien la prise en charge pour ces indications.
- Il y a une forte logique scientifique et biologique à l'utilisation de l'immunothérapie pour traiter les cancers présentant un MSI-H / dMMR. En effet, il a été démontré que les cellules de ces tumeurs dMMR présentent à leur surface un nombre élevé de ligands PD-L1, ce qui en fait une cible pour les médicaments agissant sur le point de contrôle immunitaire.
- Puisqu'il est difficile de regrouper un nombre suffisant de patients avec un type de cancer présentant le MSI-H / dMMR, les données cliniques sont surtout issues d'études de phase II et d'études de sous-groupes. Cependant, elles semblent prometteuses. Une étude de phase 3, KEYNOTE-177, menée spécifiquement auprès de patients atteints d'un CCRm MSI-H / dMMR montre une augmentation de la survie sans progression cliniquement significative du pembrolizumab par rapport à la chimiothérapie comme traitement de 1<sup>re</sup> intention pour cette population.
- Les IPCI, notamment les anti-PD-1 pembrolizumab et nivolumab, sont couramment utilisés depuis quelques années et les cliniciens ont pu développer une certaine expertise dans la reconnaissance et la prise en charge des effets indésirables liés à ces molécules.
- Le profil risques / avantages des anti-PD-1 pour les tumeurs MSI-H / dMMR est favorable avec un taux de réponse similaire et parfois supérieur à ce que l'on voit dans les indications déjà approuvées.
- Un traitement d'immunothérapie plutôt que de chimiothérapie plus précocement dans le parcours de soins des patients permettrait à ceux-ci d'éviter de s'exposer aux risques d'effets secondaires supplémentaires en lien avec les traitements de chimiothérapie. Ceci pourrait avoir un impact considérable sur la qualité de vie des patients. De plus, les patients dont la maladie progresse rapidement bénéficieraient plus précocement d'un IPCI.
- Le nivolumab, qui présente le même mécanisme d'action que le pembrolizumab, apporterait un avantage semblable malgré un niveau de preuve moindre que pour le pembrolizumab, mais il n'y a pas assez de données probantes, à l'heure actuelle, pour se positionner sur l'utilisation du nivolumab, ainsi que des anti-PD-L1 (durvalumab, atézolizumab et avélumab) et sur la combinaison d'ipilimumab et de nivolumab.

## AVIS SCIENTIFIQUE DU PGTM

**À la lumière des données disponibles pour l'utilisation des IPCI en présence de tumeurs avec MSI-H / dMMR, le comité scientifique du PGTM :**

- Recommande l'utilisation du pembrolizumab comme traitement de 1<sup>re</sup> intention du cancer colorectal MSI-H / dMMR avancé, non résecable ou métastatique ;
- Considère que les patients avec un CCRm MSI-H / dMMR ayant progressé sous chimiothérapie puissent recevoir le pembrolizumab en traitement de 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> intention s'ils n'ont jamais reçu d'immunothérapie pour le traitement de leur CCRm ;
- Recommande l'utilisation du pembrolizumab pour le traitement de 2<sup>e</sup> intention ou plus du cancer de l'endomètre MSI-H / dMMR au stade avancé, non résecable ou métastatique ;
- Considère l'utilisation du pembrolizumab pour le traitement de 2<sup>e</sup> intention ou plus du cancer gastrique / jonction gastro-œsophagienne ou autres cancers non hématologiques MSI-H / dMMR au stade avancé, non résecable ou métastatique s'il n'y a pas d'autres traitements satisfaisants ;
- Recommande que la posologie du pembrolizumab soit en mg/kg jusqu'au maximum établi, selon les récentes recommandations du PGTM et de l'INESSS ;
- Recommande, lorsque disponible, d'enrôler les patients dans une étude clinique portant sur le traitement des cancers avec MSI-H / dMMR afin d'approfondir l'état des connaissances sur le sujet.

## 9.2 Faits supplémentaires à considérer

- Selon la dernière monographie, seul le pembrolizumab bénéficie d'une autorisation de commercialisation avec conditions de Santé Canada pour le traitement en monothérapie des adultes atteints de cancers non résecables ou métastatiques colorectaux (ayant progressé après un traitement avec une fluoropyrimidine, de l'oxaliplatine et de l'irinotécan) ou de l'endomètre (ayant progressé après un traitement antérieur et qui ne peut être traité d'aucune autre manière acceptable) associés à une forte instabilité microsatellitaire (MSI-H) ou à une déficience du système de réparation des mésappariements (dMMR).
- L'usage du pembrolizumab en traitement du cancer colorectal non résecable ou métastatique avec MSI-H / dMMR est présentement à l'étude en 1<sup>re</sup> intention d'un CCRm MSI-H / dMMR selon un processus d'évaluation alignée avec Santé Canada, l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) et l'INESSS. Ce processus vise à réduire les délais entre l'octroi de l'avis de conformité (AC) et les recommandations, pour le Québec, que l'INESSS doit transmettre au MSSS au regard de l'inscription. Cette démarche a été enclenchée par le fabricant à l'automne 2020 puisqu'il remplissait, tel que requis, la condition préalable d'octroi d'un AC pour une période de 180 jours. L'INESSS a pu amorcer l'évaluation scientifique en décembre 2020 et pourra finaliser la recommandation lorsqu'elle aura en sa possession l'AC et la monographie officielle.
- Seuls les résultats finaux pour la SSP, hypothèse principale de l'étude KEYNOTE-177, ont été publiés à ce jour après 24 mois de suivi et la fin de l'étude est estimée au 15 décembre 2021. Bien que l'analyse finale de la SG puisse avoir lieu en février 2021 pour une éventuelle publication, les résultats seront contaminés à la suite d'un passage, permis, de 59 % des patients recevant une chimiothérapie à un IPCI. Il sera donc difficile

## Rapport d'évaluation Inhibiteurs du point de contrôle immunitaire (IPCI) pour le traitement des tumeurs MSI-H / dMMR

de conclure en une différence significative de la SG. Selon la « Table of surrogate endpoints » à la base des approbations des médicaments par la FDA, celle-ci reconnaît que la SSP puisse être un indicateur approprié de la SG chez les patients atteints d'un CCR.

- Le statut MSI-H / dMMR existe dans une multitude de tumeurs solides. Même si le pourcentage de patients par site tumoral demeure assez bas, lorsqu'il est pris dans sa totalité, le nombre de patients peut devenir important. Certains auteurs estiment que le MSI-H / dMMR est présent dans environ 14 à 16 % de tous les cancers diagnostiqués. Ces chiffres varient grandement selon le site tumoral et le stade du cancer. Les plus grosses populations porteuses de MSI-H / dMMR seront probablement celle atteinte de CCRm, dont environ 5 % des patients pourraient être porteurs, et celle atteinte du cancer de l'endomètre, dont jusqu'à 33 % des patientes qui pourraient en être porteuses.
- Les médicaments agissant sur le point de contrôle immunitaire sont très onéreux. Le coût annuel du pembrolizumab et du nivolumab par patient avoisine les 100 000 \$. Le coût de l'ipilimumab, lorsqu'il est administré avec le nivolumab, peut atteindre 25 000 \$ à 140 000 \$ pour quatre doses, en fonction de la dose administrée (1 ou 3 mg/kg) et du poids du patient.
- L'impact budgétaire est difficile à évaluer en raison de la grande incertitude concernant la population totale qui pourrait bénéficier de ce traitement. Ce nombre pourrait être fort important lorsque l'on considère le sous-groupe de patients potentiels atteints d'un cancer MSI-H / dMMR, le coût de traitement individuel des anti-PD-1 et des combinaisons d'anti-PD-1 / anti-CTLA-4 ainsi que la durée du traitement pour ces patients. Par exemple, l'exposition médiane au traitement était de 11 mois pour l'étude KEYNOTE-177. Si nous extrapolons cette donnée à l'ensemble des patients MSI-H / dMMR, cela pourrait représenter des dépenses supplémentaires d'environ 105 000 \$ par patient.
- Pour le traitement de 1<sup>re</sup> intention du CCRm, si on retient l'hypothèse qu'entre 3 et 5 % des nouveaux cas seraient MSI-H / dMMR, on estime à environ 35 à 60 le nombre de cas par année au Québec. L'impact financier annuel pour le traitement de ces 35 à 60 patients avec le pembrolizumab plutôt qu'une combinaison de FOLFOX ou FOLFIRI avec le bévacizumab ou le cétuximab serait d'environ 2,87 à 4,92 M \$ pour le Québec (en soustrayant le coût des traitements actuels).
- En tenant compte de l'estimation du nombre total de cas et en supposant un coût par patient semblable à celui évalué pour les patients avec un CCRm MSI-H / dMMR d'environ 105 000\$ par patient pour un traitement de pembrolizumab (11,1 mois (16 cycles)), l'impact financier pour les 4 CHU adultes serait d'environ 3,5 à 5,3 M\$.
- Il existe une certaine controverse au sujet du meilleur test disponible pour déterminer le statut MSI-H / dMMR des tumeurs. Il sera important de suivre l'évolution du dossier afin de s'assurer que les meilleurs tests seront réalisés pour assurer une détection optimale du statut MSI-H / dMMR.

### AVIS DU PGTM APRÈS L'ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

Le comité exécutif du PGTM reconnaît la valeur scientifique des données probantes. Cependant, considérant la position actuelle de Santé Canada, qu'aucune évaluation n'a encore été réalisée par l'INESSS ni l'ACTMS et les données économiques, **en présence de tumeurs avec MSI-H / dMMR**, le PGTM :

- Recommande qu'une demande de médicament de nécessité médicale particulière soit complétée pour tous les nouveaux patients présentant une tumeur avec MSI-H / dMMR afin que l'usage du pembrolizumab soit analysé au cas par cas jusqu'à ce qu'une décision d'inclure ou non cette indication à la liste des médicaments - Établissements de la RAMQ soit publiée ;
- Recommande de documenter le test utilisé pour confirmer le statut MSI-H / dMMR des tumeurs traitées par immunothérapie ;
- Recommande qu'une analyse descriptive de l'utilisation des IPCI pour le traitement des tumeurs MSI-H / dMMR en vie réelle soit effectuée dans 24 à 36 mois pour s'assurer de l'efficacité du traitement ;
- Recommande que le pembrolizumab, lorsqu'administré en présence de tumeurs avec MSI-H / dMMR, soit donné pour un maximum de 2 ans selon les modalités de dosage déjà approuvées par le PGTM et l'INESSS.

## SECTION 10 AUTEURS ET RÉVISEURS

---

### Rédaction du document PGTM

Chantal Guévremont, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Ghislain Bérard, CIUSSS de l'Estrie - CHUS

### Révision du document PGTM

Nathalie Marcotte, CHU de Québec – Université Laval

### Révision d'expert

Nathalie Letarte, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Dr Raghu Rajan, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

### Titre du document

Rapport d'Évaluation des inhibiteurs du point de contrôle immunitaire (IPCI) pour le traitement des tumeurs avec instabilité microsatellitaire élevée/déficience du système de réparation des erreurs d'appariements (MSI-H / dMMR)

### Révisé et approuvé par le comité scientifique du PGTM le 28 janvier 2021.

Les membres du comité scientifique du PGTM n'ont rapporté aucun conflit d'intérêt lors de la préparation de ce document

### Membres du comité scientifique :

Ghislain Bérard, CIUSSS de l'Estrie - CHUS

Dre Louise Deschênes, CHU de Québec – Université Laval

Dr Paul Farand, CIUSSS de l'Estrie - CHUS

Dr Daniel Froment, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Dr Philippe Ovetckine, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ)

Chantal Guévremont, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Nathalie Marcotte, CHU de Québec – Université Laval

Élaine Pelletier, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ)

Dr Raghu Rajan, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

France Varin, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

### Révisé et approuvé par le comité exécutif du PGTM le 26 mars 2021.

Disponible sur le site web du PGTM : [www.pgtm.qc.ca](http://www.pgtm.qc.ca)

## SECTION 11 BIBLIOGRAPHIE

- 1- Lorenzi M, Amonkar M, Zhang J, et coll. Epidemiology of Microsatellite Instability High (MSI-H) and Deficient Mismatch Repair (dMMR) in Solid Tumors: A Structured Literature Review. *J Oncol Mars* 2020 (march), Article ID 1807929, 17 pages.
- 2- Dudley JC, Lin MT, Le DT, et coll: Microsatellite instability as a biomarker for PD-1 blockade. *Clin Cancer Res* 2016; 22:813-820.
- 3- [The Cancer Genome Atlas Network](#), Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer, *Nature* 2012; 487: 330–337.
- 4- Yan L, Zhang W. Precision medicine becomes reality-tumor type-agnostic therapy. *Cancer Commun (Lond)* 2018; 38:6.
- 5- Le DT, Durham JN, Smith KN, et coll. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017; 357:409-413.
- 6- Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et coll. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3219–3226.
- 7- Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, et coll. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. *Clin Cancer Res* 2014 ; 20 : 5322–5330.
- 8- Le DT, Uram JN, Wang H, et coll. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015;372(26):2509-2520.
- 9- Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, et coll. Durable Clinical Benefit with Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(8):773-779.
- 10- Andre T, Shiu K-K, Kim TW, et coll. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high/mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer: The phase 3 KEYNOTE-177 study. *N Engl J Med* 2020; 383:2207-18.
- 11- Lynch HT, de la Chapelle A. Genetic susceptibility to nonpolyposis colorectal cancer. *J Med Genet* 1999; 36: 801–818.
- 12- Lynch HT, Lynch PM, Lanspa SJ, Snyder CL, Lynch JF, Boland CR. Review of the Lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications. *Clin Genet* 2009;76(1):1-18.
- 13- Li K, Luo H, Huang L, Luo H, Zhu X. Microsatellite instability: a review of what the oncologist should know. *Cancer Cell Int* 2020; 20:16.
- 14- Jorgensen JT. When biomarkers define a drug indication. *Expert Review of Molecular Diagnostics* 2018; 18 (4): 315-317.
- 15- Merck & Co. Inc, Keytruda® Prescribing Information. Pembrolizumab U.S. Product Information. Last updated: April 2020. Whitehouse Station, NJ 08889, USA. Disponible au : [https://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/k/keytruda/keytruda\\_pi.pdf](https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/k/keytruda/keytruda_pi.pdf).
- 16- Merck Canada Inc. Keytruda® - Monographie canadienne pembrolizumab. version du 12 mai 2020, consultée en ligne le 16 juin 2020, disponible au : [https://www.merck.ca/static/pdf/KEYTRUDA-PM\\_F.pdf](https://www.merck.ca/static/pdf/KEYTRUDA-PM_F.pdf).
- 17- Bristol-Myers Squibb Company, Opdivo® Prescribing Information. Nivolumab U.S. Product Information. Last updated: April 2019. Princeton, NJ 08543, USA. Disponible au : [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/125554s070lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125554s070lbl.pdf).
- 18- La société Bristol-Meyer Squibb Canada. Opdivo® Nivolumab –Monographie canadienne nivolumab version 2 juin 2020, consultée en ligne le 16 juin 2020, disponible au : [https://www.bms.com/assets/bms/ca/documents/productmonograph\\_fr/OPDIVO\\_FR\\_PM.pdf](https://www.bms.com/assets/bms/ca/documents/productmonograph_fr/OPDIVO_FR_PM.pdf).
- 19- U.S. Food and Drug Administration. FDA approves pembrolizumab for first-line treatment of MSI-H/dMMR colorectal cancer. 29 juin 2020. Disponible au : <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-pembrolizumab-first-line-treatment-msi-hdmmr-colorectal-cancer>
- 20- Lemery S, Keegan P, Pazdur R. First FDA approval agnostic of cancer site: When a biomarker defines the indication. *N Engl J Med* 2017; 377:1409-1412.
- 21- Bristol-Myers Squibb Company, Yervoy® Prescribing Information. Ipilimumab U.S. Product Information. Last updated: March 2020. Princeton, NJ 08543, USA. Disponible au : [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/125377s108lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125377s108lbl.pdf)
- 22- INESSS Note informative : Séquençage génétique des cancers. Disponible au : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Oncologie/INESSS\\_Sequencage\\_genetique.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Oncologie/INESSS_Sequencage_genetique.pdf)
- 23- NICE guidance on Molecular testing strategies for Lynch syndrome in people with colorectal cancer. Disponible au : <https://www.nice.org.uk/guidance/dg27>

## Rapport d'évaluation Inhibiteurs du point de contrôle immunitaire (IPCI) pour le traitement des tumeurs MSI-H / dMMR

- 24- Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, et coll. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2018; 392 (10142):123-133.
- 25- Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, et coll. Efficacy and safety of Pembrolizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone for patients with first-line, advanced gastric cancer – The KEYNOTE – 062 Phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2020; 6 (10): 1571-1580.
- 26- Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, et coll. Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164. *J Clin Oncol* 2020;38(1):11-19.
- 27- Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et coll. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol* 2020;38(1):1-10.
- 28- Kubota Y, Kawazoe A, Sasaki A, et coll. The Impact of Molecular Subtype on Efficacy of Chemotherapy and Checkpoint Inhibition in Advanced Gastric Cancer. *Clin Cancer Res* 2020; 26: 3784-90.
- 29- Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et coll. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study [published correction appears in *Lancet Oncol*. 2017 Sep;18(9): e510]. *Lancet Oncol* 2017;18(9):1182-1191.
- 30- Azad NS, Gray RJ, Overman MJ, et coll. Nivolumab Is Effective in Mismatch Repair-Deficient Noncolorectal Cancers: Results from Arm Z1D-A Subprotocol of the NCI-MATCH (EAY131) Study. *J Clin Oncol* 2020;38(3):214-222.
- 31- Konstantinopoulos PA, Luo W, Liu JF, et coll. Phase II Study of Avelumab in Patients With Mismatch Repair Deficient and Mismatch Repair Proficient Recurrent/Persistent Endometrial Cancer. *J Clin Oncol* 2019;37(30):2786-2794.
- 32- Chen C, Zhang F, Zhou N, et coll. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncoimmunology* 2019;8(5): e1581547.
- 33- Petrelli F, Ghidini M, Ghidini A, Tomasello G. Outcomes Following Immune Checkpoint Inhibitor Treatment of Patients with Microsatellite Instability-High Cancers: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2020;6(7):1068-1071.
- 34- Yoshino T, Pentheroudakis G, Mishima S, et coll. JSCO-ESMO-ASCO-JSMO-TOS: international expert consensus recommendations for tumour-agnostic treatments in patients with solid tumours with microsatellite instability or NTRK fusions. *Ann Oncol* 2020;31(7):861-872.
- 35- Chiorean EG, Nandakumar G, Fadelu T, et coll. Treatment of Patients With Late-Stage Colorectal Cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline. *JCO Glob Oncol* 2020; 6:414-438.
- 36- Sohal DPS, Kennedy EB, Khorana A, et coll. Metastatic Pancreatic Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018;36(24):2545-2556.
- 37- PGTm. Pembrolizumab (Keytruda<sup>MC</sup>) - Quelle stratégie posologique devrait-on privilégier : dose en fonction du poids, dose fixe ou dose en fonction du poids avec dose maximale? Septembre 2018. Disponible en ligne au : [http://pgtm.org/documentation/FSW/Pembrolizumab\\_Strat%C3%A9gie%20posologique.pdf](http://pgtm.org/documentation/FSW/Pembrolizumab_Strat%C3%A9gie%20posologique.pdf)
- 38- PGTm. Nivolumab (Opdivo<sup>md</sup>) – Quelle stratégie posologique devrait-on privilégier: dose en fonction du poids, dose fixe ou dose en fonction du poids avec dose maximale? Septembre 2018. Disponible en ligne au : [http://pgtm.org/documentation/FSW/Nivolumab\\_Strat%C3%A9gie%20posologique.pdf](http://pgtm.org/documentation/FSW/Nivolumab_Strat%C3%A9gie%20posologique.pdf)
- 39- INESSS. Choix de la posologie du nivolumab et du pembrolizumab – Guides et normes. Septembre 2020. Disponible en ligne au : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/INESSS\\_Nivolumab\\_Pembrolizumab\\_rapport.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/INESSS_Nivolumab_Pembrolizumab_rapport.pdf)
- 40- Yarchoan M, Hopkins A, Jaffee EM. Tumor Mutational Burden and Response Rate to PD-1 Inhibition. *N Engl J Med* 2017;377(25):2500-2501.
- 41- Loupakis F, Depetris I, Biondi P, et coll. Prediction of benefit from checkpoint inhibitors in mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer: Role of tumor infiltrating lymphocytes. *The Oncologist* 2020; 25:481-487.
- 42- Dennis, M. FDA approves second biomarker-based indication for Merck & Co,'s Keytruda. Firstword Pharma. June 17th, 2020. <https://www.firstwordpharma.com/node/1733304>
- 43- Tremblay ME, Larouche K. (membres de l'Institut national d'excellence en santé et services sociaux [INESSS]) (2020, Juillet). The new paradigm: Basket studies in oncology. Communication présentée au congrès virtuel de CADTH / ACMTS. Affiche disponible au: [https://symposium.cadth.ca/wp-content/uploads/2020/07/Poster\\_1744.pdf](https://symposium.cadth.ca/wp-content/uploads/2020/07/Poster_1744.pdf)
- 44- Graham L, Montgomery RB, Cheng HH, et coll. Mismatch repair deficiency in metastatic prostate cancer (PC): Response to PD-1 blockade and standard therapies. *J Clin Oncol* 2020;38 (6 suppl). Doi: [http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2020.38.6\\_suppl.194](http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2020.38.6_suppl.194)
- 45- Lenz HJ, Lonardi S, Zagonel V, et coll. Nivolumab (NIVO) + low-dose ipilimumab (IPI) as first-line (1L) therapy in microsatellite instability-high/DNA mismatch repair deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC):

**Rapport d'évaluation  
Inhibiteurs du point de contrôle immunitaire (IPCI) pour  
le traitement des tumeurs MSI-H / dMMR**

- J Clin Oncol Clinical update 2019.
- 46- Tournigand C, Flechon A, Oudard S, et coll. High level of activity of nivolumab anti-PD-1 immunotherapy and favorable outcome in metastatic/refractory MSI-H non-colorectal cancer: results of the MSI cohort from the French AcSé program. *Ann Oncol* 2019;30(Suppl\_5): mdz253-065.
  - 47- Brenner DR, Weir HK, Demers AA, Ellison LF, et coll. Projected estimates of cancer in Canada in 2020. *CMAJ* March 02 2020; 192(9): E199-E205.
  - 48- Chu JN, Choi J, Ostvar S, et coll. Cost-effectiveness of immune checkpoint inhibitors for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2019;125(2):278-289.
  - 49- Barrington DA, Dilley SE, Smith HJ, Straughn JM Jr. Pembrolizumab in advanced recurrent endometrial cancer: A cost-effectiveness analysis. *Gynecol Oncol* 2019;153(2):381-384.
  - 50- Ott PA, Bang YJ, Berton-Rigaud D, et coll. Safety and antitumor activity of pembrolizumab in advanced programmed death ligand 1-positive endometrial cancer : results from the KEYNOTE-028 study. *J Clin Oncol* 2017; 35: 2535-2541.
  - 51- Virik K, Biagi JJ, Wilson RB. Potential drug cost impact of nivolumab (N) in Canada in patients with DNA mismatch repair deficient (dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2018 (february 01); 36 (4\_suppl):797.
  - 52- Virik K, Wilson RB. Potential drug cost impact of dual agent immunotherapy (DAIO) with nivolumab (N) plus ipilimumab (I) in patients with DNA mismatch repair deficient (dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC) in Canada. *Ann of Oncol* 2018 ;29 (suppl\_8): viii400-viii441.
  - 53- Lauren B, Ostvar S, Silver E, et coll. Cost-Effectiveness Analysis of Biomarker-Guided Treatment for Metastatic Gastric Cancer in the Second-Line Setting. *J Oncol* 2020 February; 6349:1-10.

## ANNEXE 1 SITES CONSULTÉS POUR LA RECHERCHE DE LITTÉRATURE GRISE

### Agences réglementaires

Santé Canada	<a href="https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/avis-conformite/conditions/keytruda-avis-admissibilite-218779.html">https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/avis-conformite/conditions/keytruda-avis-admissibilite-218779.html</a>
Food and Drug Administration (FDA)	<a href="https://www.fda.gov/">https://www.fda.gov/</a> <a href="https://www.fda.gov/drugs/development-resources/table-surrogate-endpoints-were-basis-drug-approval-or-licensure">https://www.fda.gov/drugs/development-resources/table-surrogate-endpoints-were-basis-drug-approval-or-licensure</a>
Agence européenne du médicament (EMA)	<a href="https://www.ema.europa.eu/en">https://www.ema.europa.eu/en</a> <a href="https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-medicinal-products-human-use-chmp">https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-medicinal-products-human-use-chmp</a>

### Agences d'évaluation des médicaments

Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS)	<a href="https://cadth.ca/fr/pembrolizumab-keytruda-dans-le-traitement-du-cancer-de-lendometre-associe-une-deficience-du-systeme">https://cadth.ca/fr/pembrolizumab-keytruda-dans-le-traitement-du-cancer-de-lendometre-associe-une-deficience-du-systeme</a> <a href="https://www.cadth.ca/fr/pembrolizumab-keytruda-dans-le-traitement-du-cancer-colorectal-associe-une-deficience-du-systeme-de">https://www.cadth.ca/fr/pembrolizumab-keytruda-dans-le-traitement-du-cancer-colorectal-associe-une-deficience-du-systeme-de</a>
Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)	<a href="https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Oncologie/INESSS_Sequencage_genetique.pdf">https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Oncologie/INESSS_Sequencage_genetique.pdf</a> <a href="https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/medicaments-evaluation-aux-fins-dinscription.html">https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/medicaments-evaluation-aux-fins-dinscription.html</a>
Ontario Health Technology Advisory Committee(OHTAC)	<a href="https://www.hqontario.ca/Evidence-to-Improve-Care/Health-Technology-Assessment/Ontario-Health-Technology-Advisory-Committee">https://www.hqontario.ca/Evidence-to-Improve-Care/Health-Technology-Assessment/Ontario-Health-Technology-Advisory-Committee</a>
National institute for health and Care Excellence (NICE)	<a href="https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta-10420/documents/draft-scope-post-referral">https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta-10420/documents/draft-scope-post-referral</a>

Programme pancanadien d'évaluation  
des anticancéreux (PPEA)

[https://www.cadth.ca/fr/rapports?keywords=&result\\_type%5B%5D=report&sort=field\\_date%3Avalue-desc&amount\\_per\\_page=10&email=&page=1](https://www.cadth.ca/fr/rapports?keywords=&result_type%5B%5D=report&sort=field_date%3Avalue-desc&amount_per_page=10&email=&page=1)

Formulaires provinciaux et autres organismes	
Régie d'assurance maladie du Québec – Liste des médicaments disponibles en établissement	<a href="https://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/a-propos/liste-medicaments-fournis-etablissement">https://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/a-propos/liste-medicaments-fournis-etablissement</a>
Cancer Care Ontario (CCO)	<a href="https://www.cancercareontario.ca/en/drugformulary/regimens/monograph/58366">https://www.cancercareontario.ca/en/drugformulary/regimens/monograph/58366</a> <a href="https://www.cancercareontario.ca/en/drugformulary/regimens/monograph/52696">https://www.cancercareontario.ca/en/drugformulary/regimens/monograph/52696</a>
BC Cancer Agency (BCCA)	<a href="http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-drug-manual">http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-drug-manual</a>
Études cliniques	
Base de données des études cliniques menées autour du monde	<a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a> <a href="http://canadiancancertrials.ca">canadiancancertrials.ca</a>
Groupes d'experts	
American Society of Clinical Oncology (ASCO)	<a href="https://www.asco.org/">https://www.asco.org/</a>
European Society of Medical Oncology (ESMO)	<a href="https://www.esmo.org/">https://www.esmo.org/</a>
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	<a href="https://www.nccn.org/">https://www.nccn.org/</a>

## ANNEXE 2 STRATÉGIES DE RECHERCHE DANS LES BASES DE DONNÉES INDEXÉES

**Ovid:** (“microsatellite instability” or MSI-H or “mismatch-repair deficient”) and (avelumab or pembrolizumab or ipilimumab or nivolumab or atezolizumab or durvalumab)).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word]

**PubMed:** (“microsatellite instability” OR MSI-H OR “mismatch-repair deficient”) and (avelumab OR pembrolizumab OR ipilimumab OR nivolumab OR atezolizumab OR durvalumab)

Recherche effectuée pour références en anglais ou en français publiées entre 1974 et le 26 mai 2020.

### ANNEXE 3 SOMMAIRE DES ÉTUDES CLINIQUES DE PHASE II ET RÉSUMÉS D'ÉTUDE (RÉSULTATS POUR PATIENTS MSI-H OU DMMR SEULEMENT)

Auteurs-Année	N	Méthodologie	Population	Posologie et durée	Résultats
Le et al. <sup>26</sup> (2020) KEYNOTE - 164	1243 <b>Cohorte A = 61</b> <b>Cohorte B = 63</b>	Étude de phase II, sans groupe comparatif	Patients atteints de CCRm avec MSI-H / dMMR  <b>Cohorte A</b> = patients ayant reçu une fluoropyrimidine, l'oxaliplatine et l'irinotecan avec ou sans anticorps monoclonal anti-VEGF / EGFR  <b>Cohorte B</b> = patients ayant reçu au moins une intention de traitement antérieure	Pembrolizumab 200 mg IV toutes les trois semaines jusqu'à progression ou jusqu'à concurrence de 35 cycles	Suivi médian de la cohorte A = 31,3 mois et cohorte B = 24,2 mois  <b>TR:</b> Cohorte A = 33 % (IC 95 %, 21 % à 46 %) Cohorte B = 33 % (IC 95 %, 22 % à 46 %)  <b>SSP:</b> Cohorte A = 2,3 mois (IC 95 %, 2,1 à 8,1 mois) Cohorte B = 4,1 mois (IC 95 %, 2,1 à 18,9 mois)  <b>SG:</b> Cohorte A = 31,4 mois (IC 95 %, 21,4 mois à non atteinte) Cohorte B = Non atteinte (IC 95 %, 19,2 mois – non atteinte)  <b>RIMI</b> de grade 3-4 : Cohorte A = 7 % Cohorte B = 3 %
Marabelle et al. <sup>27</sup> (2019) KEYNOTE - 158	233	Étude de phase II, sans groupe comparatif	patients atteints de cancer non colorectal avancé, préalablement traités avec MSI-H / dMMR de 27 types de cancer différents (répartis en cohorte, de	Pembrolizumab 200 mg IV toutes les trois semaines jusqu'à progression ou jusqu'à concurrence de 35 cycles	Suivi médian = 13,4 mois  <b>TR</b> = 34,3 % (IC 95 %, 28,3 à 40,8 %)  <b>SSP</b> = 4,1 mois (IC 95 %, 2,4 à 4,9 mois)  <b>SG</b> = 23,5 mois (IC 95 %, 13,5 mois à non atteinte)  Effets indésirables : 14,6 %, dont 1 décès secondaire à une pneumonie

Auteurs-Année	N	Méthodologie	Population	Posologie et durée	Résultats
			A à K)		RIMI de grade 3-4 : 6 % (dont 2 RIMI de grade 4)
Kubota et al. (2020) <sup>28</sup>  (Résumé)	24	Étude de phase II, sans groupe comparatif	Patients atteints d'un cancer gastrique	Traitement anti-PD-1 (non spécifié dans le résumé)	<p>La population dMMR représente 5,9 % de la population de l'étude :</p> <p>Dans l'étude, les patients recevaient de façon séquentielle la première intention de traitement standard de 5-FU + Cisplatine ± trastuzumab, puis une 2<sup>e</sup> intention de taxane ± ramucirumab avant de recevoir le traitement d'anti-PD-1.</p> <p>Seuls douze des 24 patients dMMR ont reçu le traitement à base d'anti-PD-1.</p> <p><b>TR</b> = 58,3 % (pour six des douze patients, le traitement était toujours en cours au moment de la fermeture de la collecte)</p> <p><b>SSP</b> = 13 mois</p> <p>(83 % des patients avec dMMR ont eu une SSP plus longue avec l'anti-PD-1 qu'avec la chimiothérapie reçue antérieurement)</p>
Le et al. <sup>8</sup> (2015)	20  <b>Cohorte A = 11</b>	Étude de phase II, sans groupe comparatif	<p>Patients atteints d'un carcinome métastatique</p> <p><b>Cohorte A</b> = CCRm MSI-H ou dMMR</p> <p><b>Cohorte C</b> = non CCRm</p>	Pembrolizumab 10 mg/kg toutes les deux semaines	<p>Suivi médian de 36 semaines pour la cohorte A et de 21 semaines pour la cohorte C.</p> <p><b>TR</b> : Cohorte A = 40 % (IC 95 %, 12 % à 74 %) Cohorte C = 71 % (IC 95 %, 29 % à 96 %)</p> <p><b>SSP</b> : Cohorte A = Non atteinte</p>

Auteurs-Année	N	Méthodologie	Population	Posologie et durée	Résultats
	<p><b>Cohorte C = 9</b></p> <p><b>Cohorte B = 21</b></p> <p>(Mais aucun MSI-H)</p>		<p>MSI-H ou dMMR</p> <p><b>Cohorte B</b> = tumeurs non MSI-H ni dMMR ou sans sous-type moléculaire</p>		<p>Cohorte C = 5,4 mois (IC 95 %, 3 à non atteinte)</p> <p><b>SG :</b> Cohorte A = Non atteinte Cohorte C = Non atteinte</p> <p>Aucun nouveau signal d'innocuité n'est rapporté</p> <p>Pour les patients de la cohorte B (n = 21) qui n'inclutait aucun patient MSI-H ou dMMR, le TR est de 0 %</p>
Graham et al. (2020) <sup>44</sup>  Résumé	17	Étude de phase II, sans groupe comparatif	Patients atteints d'un carcinome de la prostate métastatique	Pembrolizumab (dose et fréquence non spécifiées)	<p>Suivi médian = 33,6 mois</p> <p><b>TR :</b> (défini par une diminution de la PSA de 50 % par rapport au niveau de base) = 53 %</p> <p><b>SSP :</b> Non atteinte (IC 95 %, 1,87 mois à non atteinte)</p> <p><b>SSP à six mois</b> = 64,1 % (IC 95 %, 33,7 % à 83,4 %)</p> <p><b>SG :</b> Non atteinte</p> <p>Sept des huit patients ayant répondu sont encore sous traitement après un suivi médian de 12 mois.</p>
Overman et al. (2017) <sup>29</sup>  CheckMate-142	74	Étude de phase II, multicentrique, ouverte, sans groupe comparatif	<p>Patients atteints de cancer non colorectal avec</p> <p>MSI-H / dMMR avancé, préalablement traités</p>	Nivolumab 3 mg/kg toutes les deux semaines jusqu'à progression	<p>Suivi médian = 12 mois (IQR 8,6 – 18 mois)</p> <p><b>TR</b> = 31,1 % (IC 95 %, 20,8 à 42,9 %)</p> <p><b>SSP</b> = 14,3 mois (IC 95 %, 4,3 mois à non atteinte)</p> <p><b>SSP à douze mois</b> = 50 % (IC 95 %, 38 à 61 %)</p>

Auteurs-Année	N	Méthodologie	Population	Posologie et durée	Résultats
					<p><b>SG</b> à douze mois = 73 % (IC 95 %, 62 à 82 %)</p> <p>36 des 74 patients (49 %) étaient encore sous traitement à la fermeture de l'étude</p>
<p>Lenz et al. (2018)<sup>45</sup></p> <p>Résumé</p>	45	Étude de phase II, sans groupe comparatif	<p>Patients atteints de cancer non colorectal avec</p> <p>MSI-H / dMMR avancé, non préalablement traités</p> <p>(Cohorte de CheckMate 142)</p>	<p>Nivolumab 3 mg/kg toutes les deux semaines + Ipilimumab 1 mg/kg toutes les six semaines jusqu'à progression</p>	<p>Suivi médian = 13,8 mois (écart : 9 – 19 mois)</p> <p><b>TR</b> = 60 % (IC 95 %, 44 % à 74 %)</p> <p><b>RC</b> = 7 %</p> <p><b>RP</b> = 53 %</p> <p><b>MS</b> = 24 %</p> <p>Taux de contrôle de la maladie (RC, RP, MS) = 84 %</p> <p>Durée de la réponse médiane : Non atteinte (IC 95 %, 11,5 mois à non atteinte)</p> <p><b>SSP</b> : Non atteinte (IC 95 %, 14,1 mois à non atteinte)</p> <p><b>SSP</b> à douze mois = 77 % (IC 95 %, 62,0 % à 87,2 %)</p> <p><b>SG</b> : Non atteinte</p> <p><b>SG</b> à douze mois = 83 % (IC 95 %, 67,6 % à 91,7 %)</p> <p><b>RIMI</b> grade 3-4 = 16 %</p>
<p>Azad et al.<sup>30</sup> (2020)</p>	42	Étude de phase II, ouverte, sans groupe comparatif	Patients atteints d'un cancer non colorectal avec	<p>Nivolumab 3 mg/kg toutes les deux semaines d'un cycle de 28 jours. Après 4 cycles,</p>	<p>Sur 4 902 patients, 99 (2 %) présentaient un dMMR.</p> <p>Des 99 patients identifiés, 42 ont nécessité un traitement.</p>

Auteurs- Année	N	Méthodologie	Population	Posologie et durée	Résultats
			MSI-H / dMMR avancé, ayant progressé avec le traitement standard en lien avec le type histologique	Nivolumab 6 mg/kg toutes les quatre semaines	<p>(Treize endomètres, cinq prostates, quatre carcinomes de l'utérus, trois œsophages ou de la jonction œsophagienne, trois cholangiocarcinomes, trois cancers du sein, un cancer pancréatique neuroendocrinien et dix patients avec cancers « autre »)</p> <p>Suivi médian = 17,3 mois</p> <p><b>TR</b> = 36 % (IC 95 %, 23,5 % à 49,5 %)</p> <p><b>RC</b> = 7 %</p> <p><b>RP</b> = 29 %</p> <p><b>MS</b> = 21 %</p> <p>Taux de contrôle de la maladie (RC, RP, MS) = 57 %</p> <p><b>SSP</b> : 6,3 mois</p> <p><b>SSP</b> à six mois = 51,3 % (IC 95 %, 38,2 % à 64,5 %)</p> <p><b>SSP</b> à douze mois = 46,2 % (IC 95 %, 33,1 % à 59,3 %)</p> <p><b>SSP</b> à dix-huit mois = 31,4 % (IC 95 %, 18,7 % à 44,2 %)</p> <p><b>SG</b> : 17,3 mois</p> <p><b>RIMI</b> grade 4 = 7,1 %</p>
Tournigand et al. <sup>46</sup> (2019)	50	Étude de phase II, ouverte	Patients atteints d'un cancer non colorectal métastatique ou	Nivolumab 240 mg toutes les deux semaines pour un	Les principaux sites étaient cancer de l'endomètre (n = 17), gastrique (n = 10), intestin grêle (n = 7), pancréas (n = 5), biliaire (n = 4), urothélial (n = 2), ovaire (n = 2) et

Auteurs-Année	N	Méthodologie	Population	Posologie et durée	Résultats
			réfractaire avec MSI-H / dMMR préalablement traités	maximum de deux ans	sein (n = 2). Nombre médian de cycle par patient = 12,9 TR = 42 % (IC 95 %, 28,2 % à 56,8 %) RC = 4 % RP = 38 % MS = 32 % Taux de contrôle de la maladie (RC, RP, MS) = 74 % SSP : Non atteinte SSP à six mois = 58,9 % (IC 95 %, 46,5 % à 74,6 %) SG : Non atteinte. SG à six mois = 80,3 % (IC 95 %, 69,5 % à 92,8 %)
Konstanti nopoulos et al. <sup>31</sup>	31  Cohorte dMMR = 15	Étude de phase II, ouverte, sans groupe comparatif  Compre- nant 2 cohortes	Patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre récidivant  Cohorte 1 = dMMR ou POLE muté  Cohorte 2 = pMMR	Avélumab 10 mg/kg toutes les deux semaines jusqu'à progression	Cohorte 2 arrêtée pour inefficacité après 1 seule réponse sur 16 patientes (groupe non dMMR)  Cohorte 1 : TR = 26,7 % (IC 95 % : 7,8 – 55,1)  PFS à 6 mois = 40,0 % (IC 95 % : 16,3 – 66,7)  Effets indésirables de tous grades = 71 %  Effets indésirables de grade 3-4 = 19,4 %

**Lexique :** CCRm = Cancer colorectal métastatique; IC = Intervalle de confiance; IQR = Intervalle interquartile; MS = Maladie stable; MSI-H / dMMR = *Microsatellite instability high / deficient Mismatch Repair*; pMMR = *proefficient Mismatch repair*; POLE = polymérase epsilon ( $\epsilon$ ); RIMI = Réaction indésirable à médiation immunitaire; RC = Réponse complète; RP = Réponse partielle; SG = Survie globale; SSP = Survie sans progression; TR = Taux de réponse

## ANNEXE 4 CARACTÉRISTIQUES DES REVUES SYSTÉMATIQUES ET MÉTA-ANALYSES

Premier auteur, Année de publication, Pays	Description des études, Nombre d'études incluses, Objectifs	Caractéristiques de la population	Intervention et Comparateur	Issues cliniques et durée de suivi
Chen et al. 2019 Chine	<p><b>9 essais cliniques (N = 2003 patients [écart = 18 – 592])</b></p> <p>4 ECR (3 études de phase 3 et 1 de phase 2), 4 études cliniques de phase 2 avec un seul bras et 1 étude de phase 1b avec un seul bras</p> <p>5 études ont évalué la population avec MSI-H</p> <p>3 études ont évalué le taux de réponse de la population MSI-H vs MSS</p> <p>3 études ont évalué les taux de contrôle de la maladie de la population MSI-H vs MSS</p>	<p>Adultes préalablement traités pour un cancer localement avancé non résecable ou métastatique de l'estomac ou de la jonction gastro-œsophagienne ; ECOG = 0 - 1</p>	<p><b>Intervention (N = 9)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2 : nivolumab</li> <li>- 4 : pembrolizumab</li> <li>- 1 : avélumab</li> <li>- 1 : ipilimumab</li> <li>- 1 : tremelimumab</li> </ul> <p><b>Comparateur (N = 4)</b></p> <p>Dans les 4 ECR, les comparateurs:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1 ECR : placebo</li> <li>1 ECR : paclitaxel</li> <li>1 ECR : paclitaxel ou irinotécan</li> <li>1 ECR : Soins de soutien</li> </ul>	<p><b>Objectifs :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Survie globale</li> <li>Survie sans progression</li> <li>Taux de réponse objectif</li> <li>Taux de contrôle de la maladie</li> <li>Durée de la réponse</li> </ul> <p>Ces objectifs ont été évalués sur la population totale, puis en fonction du statut PD-L1 (positif ou négatif) et du statut de l'instabilité microsatellitaire (MSI-H ou MSS)</p> <p>Taux de réponse de la population MSI-H vs MSS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux de réponse : 55 % vs 16,6 %</li> <li>- RR = 3,4 (IC 95 % = 2,18 – 5,31)</li> </ul> <p>Taux de contrôle de la maladie de la population MSI-H vs MSS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux de réponse : 74,8 % vs 34,4 %</li> <li>- RR = 2,26 (IC 95 % = 1,37 – 3,73)</li> </ul> <p><b>Innocuité :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Effets indésirables liés au traitement</li> <li>Effets indésirables liés au traitement (grade ≥ 3)</li> <li>Effets indésirables spécifiques liés au traitement</li> </ul>

Premier auteur, Année de publication, Pays	Description des études, Nombre d'études incluses, Objectifs	Caractéristiques de la population	Intervention et Comparateur	Issues cliniques et durée de suivi
Petrelli et al. 2020 Italie	<b>14 essais cliniques (N = 939 patients [écart = 11 – 233])</b> 2 ECR de phase 3, 10 études cliniques de phase 2 avec un seul bras, 1 étude de phase 1-2 avec un seul bras, 1 étude observationnelle et 1 étude prospective (méthodologie non spécifiée)	Adultes avec cancer MSI-H localement avancé non résecable ou métastatique ; préalablement traités (Cancer : colorectal, endomètre, prostate, utérus, œsophage, sein, gliome, pancréas, intestin grêle, jonction gastro-œsophagienne, voies biliaires)	<b>Intervention*</b> - 3 : nivolumab - 5 : pembrolizumab - 1 : avélumab - 2 : durvalumab - 2 : ipilimumab + nivolumab - 1 : pembrolizumab + chimiothérapie - 1 : anti-PD-1 non spécifié  *les 2 cohortes de l'étude KEYNOTE-062 ont été traitées comme 2 populations différentes  <b>Comparateur :</b> Dans les 2 ECR, les comparateurs étaient le traitement de chimiothérapie standard	<b>Objectif primaire :</b> Taux de réponse objectif (n = 14 essais cliniques) - 41,5 % (IC 95 % = 34,9 – 48,4 %) <b>Objectifs secondaires :</b> Survie globale médiane (n = 5 essais cliniques) - 24 mois (IC 95 % = 20,1 – 28,5 mois) Survie sans progression médiane (n = 7 essais cliniques) - 4,3 mois (IC 95 % = 3 – 6,8 mois) Taux de patients en vie à 1, 2 et 3 ans - 1 an (n = 7 essais cliniques) : 75,6 % (IC 95 % = 61,8 – 85,5 %) - 2 ans (n = 6 essais cliniques) : 56,5 % (IC 95 % = 46 – 66,4 %) - 3 ans : Non fait, car rapporté dans un seul essai clinique Taux de contrôle de la maladie (n = 13 essais cliniques) - 62,8 % (IC 95 % = 54,5 – 70,3 %)

## ANNEXE 5      IMPACT BUDGÉTAIRE ET DONNÉES ÉCONOMIQUES

Les mutations entraînant des MSI-H / dMMR sont présentes dans un grand nombre de sites tumoraux. Malheureusement cette réalité semble trop récente pour que des registres précis de ces patients soient disponibles. Afin d'estimer les nombres de cas potentiels, nous avons combiné les données sur le cancer de Statistiques Canada et sur la prévalence de l'instabilité microsatellitaire dans les différents types de cancer rapportés dans les études et méta-analyses sur le sujet, le nombre de nouveaux diagnostics annuels de patients qui pourraient être porteurs d'une tumeur MSI-H / dMMR. Pour l'instant ces chiffres ne représentent pas nécessairement le nombre de patients à traiter à l'aide d'un IPCI. Le montant annuel par patient selon les différents traitements est, quant à lui, décrit à la section 8 du document principal.

### Estimation des nouveaux cas de cancer MSI-H en 2020 au Canada et au Québec par type de cancer

Type de cancer	Estimation du nombre de nouveaux cas de cancer au Canada en 2020*	Estimation du nombre de nouveaux cas de cancer au Québec en 2020**	Instabilité microsatellitaire (IMS)		
			Prévalence MSI-H***	Estimation du nombre de nouveaux cas de cancer MSI-H au Canada en 2020	Estimation du nombre de nouveaux cas de cancer MSI-H au Québec en 2020
Colorectal	26 900	6 080	15 %	4 035	910
Colorectal métastatique	5 380	1 216	3-5 %	160-270	35 - 60
Estomac	4 200	950	15 %	630	140
Duodénum et ampoule de Vater	Non rapportée		Jusqu'à 10 %		
Œsophage	2 400	540	5 %	120	27
Endomètre	Non rapportée		Jusqu'à 33 %		
Ovaires	3 100	700	10 %	310	70
Col de l'utérus	1 350	305	5 %	68	15
Sein	27 700	6 260	Moins que 1 %	277	62
Pancréas	6 000	1 355	Moins que 1 %	Moins que 60	Moins que 14

Type de cancer	Estimation du nombre de nouveaux cas de cancer au Canada en 2020*	Estimation du nombre de nouveaux cas de cancer au Québec en 2020**	Instabilité microsatellitaire (IMS)		
			Prévalence MSI-H***	Estimation du nombre de nouveaux cas de cancer MSI-H au Canada en 2020	Estimation du nombre de nouveaux cas de cancer MSI-H au Québec en 2020
Carcinome sébacé (Sebaceous skin tumor)	Non rapportée		25 %		
Gliome	Non rapportée		0 à 33 %		
Prostate	23 300	5 200	Jusqu'à 12 %	Jusqu'à 2 300	Jusqu'à 630

\* Selon : Estimations prévues de cancer au Canada en 2020, CMAJ, le 2 mars 2020; 192: E199-205<sup>47</sup> \*\*Estimations au Québec faites en multipliant le nombre de cas au Canada par le pourcentage de la population québécoise au Canada à partir des statistiques au 1<sup>er</sup> juillet 2019. (Site internet de Statistique Canada: <https://www150.statcan.gc.ca/t1/tbl1/fr/tv.action?pid=1710000501>)\*\*\*Selon Lorenzi M, Amonkar M, Zhang J et al. Epidemiology of Microsatellite Instability High (MSI-H) and Deficient Mismatch Repair (dMMR) in Solid Tumors: A Structured Literature Review. *Journal of Oncology*, Mars 2020, Article ID 1807929, 17 pages<sup>1</sup>.

L'analyse de l'impact budgétaire pour l'ajout d'un traitement par un IPCI dans chacun des types de cancer est une tâche difficile considérant la difficulté d'obtenir les données de prévalence réelle pour chacun des cancers, du nombre de patients atteignant une 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> intention de traitement et le prix réel des médicaments utilisés couramment par indication que l'immunothérapie est appelée à remplacer. Dans le tableau ci-haut, à l'exception des cancers du sein, le colorectal, gastrique et certains cancers de l'ovaire, tous les autres types de cancer sont traités avec de la chimiothérapie, et la plupart des médicaments incluent dans les protocoles de traitement sont maintenant génériques et moins onéreux. Pour les quatre types de cancer mentionnés, des agents biologiques, assez coûteux, sont combinés à la chimiothérapie comme le trastuzumab pour certains cancers du sein (environ 1 460 \$ par cycle de trois semaines), le bévacizumab ou le cétuximab pour le cancer colorectal (respectivement environ 1 455 \$ et 1 330 \$ par cycle de deux semaines), le bévacizumab pour certains cancers de l'ovaire (environ 4 365 \$ par cycle de trois semaines) et le ramucirumab pour le cancer de l'estomac et de la jonction gastro-œsophagienne (environ 7 260 \$ par cycle de quatre semaines). L'impact de l'utilisation de l'immunothérapie pourrait être amenuisé en partie par une diminution de l'utilisation des agents biologiques. Par contre, dépendamment de la position qui sera donné à l'immunothérapie dans l'algorithme de traitement de ces cancers, les agents biologiques pourraient être administrés avant ou après l'immunothérapie. Il n'y aurait alors qu'un déplacement des coûts des agents biologiques et un ajout de l'impact financier de l'immunothérapie.

Des études en cours ou à venir associent l'immunothérapie à la chimiothérapie, aux agents biologiques, aux thérapies ciblées et même à des combinaisons de toutes ces différentes thérapies.

Si nous considérons l'immunothérapie comme un ajout à la thérapie actuelle et le temps d'exposition médian au pembrolizumab dans l'étude Keynote-177, soit de 11,1 mois, le coût médian supplémentaire serait d'environ 105 600 \$ par patient (prix d'une dose de pembrolizumab de 6 600\$ par cycle toutes les trois semaines pendant environ 16 cycles (ou 11,1 mois)).

### ***IMPACT FINANCIER EN TRAITEMENT DE 1<sup>RE</sup> INTENTION DU CCRm***

Considérant seulement la 1<sup>re</sup> intention de traitement du CCRm à partir des données de KEYNOTE-177 :

- Temps d'exposition médian à la chimiothérapie = 5,7 mois, soit environ 12 cycles toutes les deux semaines
- Temps d'exposition médian au pembrolizumab = 11,1 mois, soit environ 16 cycles toutes les trois semaines

Pour un patient de 72,5 kg, et 1,8 m<sup>2</sup> :

- Coût pour un cycle de chimiothérapie FOLFIRI ou FOLFOX + bévacizumab biosimilaire = 1 975 \$ par cycle toutes les 2 semaines
- Coût pour un cycle de chimiothérapie FOLFIRI ou FOLFOX + cétuximab = 1 850 \$ par cycle toutes les deux semaines
- Coût pour un cycle de pembrolizumab = 6 600 \$ par cycle toutes les trois semaines
  
- Pour un traitement complet selon la durée médiane d'exposition de l'étude KEYNOTE-177 :
  - o Chimiothérapie + agent biologique pour une période de 5,7 mois (douze cycles) = environ 22 200 à 23 700 \$
  - o Pembrolizumab pour une période de 11,1 mois (16 cycles) = environ 105 600 \$
  - o Soit une différence d'environ 82 000 \$ par patient

Si on retient l'hypothèse qu'il y aurait 3 et 5 % des nouveaux cas de cancer colorectaux MSI-H / dMMR, on estime à environ 35 à 60 cas par année au Québec. L'impact financier annuel du traitement de ces 35 à 60 patients avec le pembrolizumab plutôt qu'une combinaison de FOLFOX ou FOLFIRI avec le bévacizumab ou le cétuximab serait d'environ 2,87 à 4,92 millions de \$ pour le Québec.

**IMPACT FINANCIER DANS LES CHU**

Une autre donnée d'intérêt pourrait être l'impact financier que pourrait représenter l'ajout de l'utilisation du pembrolizumab pour le traitement de 3 des cancers pour lesquels le nombre de patients MSI-H risque d'être les plus élevés, soit le cancer colorectal métastatique, le cancer de l'estomac et le cancer de l'endomètre.

Pour estimer l'impact financier, nous avons demandé à chacun des centres de fournir une estimation du nombre de cas qui pourrait se présenter avec un cancer MSI-H par année. Ces chiffres ont pu être obtenus en questionnant des registres, les logiciels de prescription ou les cliniciens et, en l'absence d'un registre national des cancers, demeurent des estimations.

Estimation du nombre de nouveaux cas de cancers dans les CHU

	CCRm 1 <sup>re</sup> ligne	Estomac 2 <sup>e</sup> ligne	Endomètre 2 <sup>e</sup> ligne
CHU 1 *	102	15	14
CHU 2 **			
CHU 3 ***	138	33	8
CHU 4 ****	32	13	5

Estimation du Nombre de nouveaux cas de cancers MSI-H dans les CHU

	CCRm 1 <sup>re</sup> ligne	Estomac 2 <sup>e</sup> ligne	Endomètre 2 <sup>e</sup> ligne
Prévalence MSI-H	3 à 5%	15%	33%
CHU 1*	5 à 6	1 à 2	5 à 6
CHU 2**	5 à 6	2 à 3	3 à 4
CHU 3***	4 à 7	3 à 6	2 à 4
CHU 4****	1 à 2	1 à 2	1 à 2
Total	15 à 21	7 à 13	11 à 16

\*Données tirées d'un registre

\*\*Estimation

\*\*\*Données tirées de registre

\*\*\*\*Données tirées du logiciel utilisé en oncologie

En tenant compte de l'estimation du nombre total de cas et en supposant un coût par patient semblable à celui évalué plus haut pour les patients avec un CCRm MSI-H d'environ 105 600\$ par patient pour un traitement de pembrolizumab (11,1 mois (16 cycles)), l'impact financier pour les 4 CHU adultes serait d'environ 3,5 à 5,3 M\$.

## ANNEXE 6 ÉTUDES PHARMACOÉCONOMIQUES

La recherche de littérature réalisée selon les paramètres décrits à l'annexe 2 a permis de trouver cinq publications dont deux résumés de Virik et coll. décrits brièvement.

### *CHU JN, CHOI J, OSTVAR S, ET COLL. COST-EFFECTIVENESS OF IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS FOR MICROSATELLITE INSTABILITY-HIGH / MISMATCH REPAIR-DEFICIENT METASTATIC COLORECTAL CANCER.<sup>48</sup>*

Conception du modèle : Traitement de 3<sup>e</sup> intention. Une cohorte de transition d'état, ou modèle de Markov, a été construite dans TreeAge Pro (TreeAge, Williamstown, Massachusetts). La simulation dans l'analyse de cas de base comparait les traitements au nivolumab, à l'ipilimumab et au nivolumab, à la trifluridine et au tipiracil. La durée du cycle de Markov était d'une semaine. La cohorte simulée a été suivie sur un horizon de durée de vie. Dans toutes les cohortes de traitement, le patient pouvait rester dans le même état avec une maladie stable, avoir une réponse durable (rémission), progresser vers une thérapie de 4<sup>e</sup> intention ou des soins palliatifs, mourir d'un effet indésirable de la thérapie, mourir du cancer ou mourir d'une mort naturelle pour l'âge et le sexe. Les coûts étaient basés sur la littérature publiée et convertis en dollars américains de 2017 avec l'indice des prix à la consommation (US Bureau of Labor Statistics) et le fichier Medicare Average Sales Price Drug Pricing File en supposant un poids moyen de 70 kg et une surface corporelle moyenne de 1,86 m<sup>2</sup>.

Les principaux résultats de l'analyse étaient les années de vie non ajustées (SG), les années de vie pondérées par la qualité gagnée (QALY) et le rapport coût-efficacité différentiel (ICER) par QALY entre les stratégies de traitement concurrentes. Le seuil principal de consentement à payer (CAP) a été fixé à 100 000 \$US / QALY, bien que d'autres valeurs aient été explorées dans une analyse de sensibilité. Toutes les stratégies ont été trouvées et une frontière d'efficacité a été créée pour déterminer la stratégie rentable au seuil de CAP.

Une analyse du cas de base utilisant les meilleures estimations pour tous les paramètres du modèle a été effectuée. Des analyses de sensibilité déterministes unidirectionnelles ont été effectuées sur une large gamme de valeurs pour étudier les effets des changements des paramètres du modèle sur les résultats estimés.

L'analyse exploratoire des CCR MSI-H / dMMR traités en première intention a comparé la combinaison ipilimumab et nivolumab, le nivolumab en monothérapie et le mFOLFOX6 combiné au cétuximab. Les caractéristiques des états de santé se définissaient ainsi : (1) vivant avec une maladie sous traitement de 1<sup>re</sup> intention, (2) vivant avec une réponse durable sous traitement de 1<sup>re</sup> intention, (3) vivant avec une maladie sous traitement de 2<sup>e</sup> intention et au-delà, et (4) mort. Dans toutes les cohortes de traitement, le patient pouvait rester dans le même état avec une maladie stable, bénéficier d'une réponse durable (rémission), progresser vers une chimiothérapie de 2<sup>e</sup> intention, mourir d'un effet indésirable de la thérapie, mourir du cancer ou mourir de mort naturelle pour l'âge et le sexe. Tous les patients dont le traitement de 1<sup>re</sup> intention échouait étaient censés en recevoir un de 2<sup>e</sup> intention.

Dans l'analyse de la thérapie de 3<sup>e</sup> intention, l'ipilimumab et le nivolumab étaient la stratégie la plus efficace, mais la trifluridine et le tipiracil étaient la stratégie la plus rentable d'un point de vue pharmacoéconomique. Une analyse de sensibilité probabiliste du modèle de cas de base a révélé que la combinaison trifluridine et tipiracil était la thérapie la plus rentable dans 98 % des 1 000 microsimulations effectuées. La trifluridine et le tipiracil étaient également la stratégie rentable dans le modèle standard.

La réduction de la durée d'entretien du nivolumab à seulement deux ans (comme avec le pembrolizumab pour le CPNPC) a changé la thérapie optimale en termes de rentabilité. À la frontière de l'efficacité, la combinaison ipilimumab et nivolumab dominaient faiblement le nivolumab en monothérapie, et la thérapie combinée était

## Rapport d'évaluation Inhibiteurs du point de contrôle immunitaire (IPCI) pour le traitement des tumeurs MSI-H / dMMR

rentable comparativement à la trifluridine et au tipiracil avec un ICER de 22 700 \$US / QALY. Une analyse de sensibilité a révélé que l'ipilimumab et le nivolumab deviendraient également la stratégie rentable si le prix du nivolumab diminuait de moitié, et coûterait donc 3 000 \$US par dose (environ 14 \$US/mg de médicament). Une augmentation du CAP à plus de 170 000 \$US / QALY a également fait de l'association ipilimumab et nivolumab un traitement rentable. Cette combinaison de même que le nivolumab en monothérapie sont demeurés plus efficaces que la trifluridine et le tipiracil dans toutes les gammes définies par les analyses de sensibilité déterministes.

Dans le modèle de traitement de 1<sup>re</sup> intention, le traitement qui combinait l'ipilimumab et le nivolumab était la stratégie la plus efficace, mais aucun traitement d'immunothérapie n'était rentable comparativement à l'association mFOLFOX6 et cétuximab. Par contre, la réduction de la durée d'entretien du nivolumab à deux ans faisait en sorte que le mFOLFOX6 associé au cétuximab devenait la stratégie de traitement de loin la plus coûteuse (plus chère et moins efficace). L'association ipilimumab et nivolumab était la stratégie la plus rentable par rapport au nivolumab seul (ICER, 6 800 \$US / QALY). L'ipilimumab et le nivolumab étaient également rentables si le prix du nivolumab diminuait à environ 3 000 \$US par dose (environ 14 \$US/mg de médicament). Une analyse de sensibilité n'a trouvé aucun changement dans les paramètres par lesquels le mFOLFOX6 et le cétuximab sont devenus plus efficaces que le traitement par inhibiteur du point de contrôle ou par lesquels le nivolumab est devenu plus efficace que l'ipilimumab et le nivolumab en combinaison. Le coût du mFOLFOX6 et du bévacizumab a été étudié dans l'analyse de sensibilité au coût des médicaments de chimiothérapie et n'a modifié la stratégie optimale d'aucun modèle. L'analyse de sensibilité probabiliste du modèle de base a révélé que la combinaison mFOLFOX6 et cétuximab était la thérapie la plus rentable dans 93 % des 1 000 microsimulations. À un CAP supérieur à 180 000 \$US / QALY, la combinaison ipilimumab et nivolumab serait le traitement le plus rentable.

### *BARRINGTON DA, DILLEY SE, SMITH HJ, STRAUGHN JM JR. PEMBROLIZUMAB IN ADVANCED RECURRENT ENDOMETRIAL CANCER: A COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS.<sup>49</sup>*

Avec plus de 60 000 nouveaux cas par an, le CE est le cancer gynécologique le plus courant aux États-Unis. Les auteurs ont estimé que sur les 60 000 cas, environ 15 % récidiveront et le traitement de chimiothérapie de première intention de plus de la moitié de ces patientes échouera. Pour les besoins de leur modèle, ils ont estimé que la population cible comprenait environ 4 400 patientes.

Pour comparer la rentabilité du pembrolizumab avec deux autres traitements, soit la doxorubicine liposomale pégylée (PLD) et le bevacizumab, deux modèles de rentabilité distincts ont été créés (un pour les patientes avec MSI-H et un pour les patientes sans MSI-H). Ils ont considéré que toutes les patientes recevraient six cycles de la combinaison paclitaxel et carboplatine comme traitement de 1<sup>re</sup> intention. Aux fins du modèle, le nombre médian de cycles du bras PLD était de trois et le nombre médian de cycles du bras bevacizumab était de cinq. Bien que le nombre de cycles médian de pembrolizumab utilisé dans l'étude de Le et al.<sup>5</sup> n'était pas encore publié au moment de la publication de leur modèle, les auteurs avaient estimé que les patientes recevraient une médiane de huit cycles comme dans la plupart des études portant sur l'immunothérapie. Pour les besoins de la présente évaluation, seul le modèle concernant les cancers MSI-H sera analysé. D'après les données publiées, environ 17 à 28 % des CE avancés / récurrents sont des MSI-H. Dans leur modèle, les auteurs ont utilisé, de façon prudente, 17 %. La SG aux différents traitements à deux ans a été estimée sur la base de données publiées précédemment. La SG à deux ans utilisés pour les patientes avec MSI-H traitées au pembrolizumab était de 64 %, alors que pour la PLD et le bevacizumab, les auteurs ont utilisé respectivement 20 % et 40 %.

## Rapport d'évaluation Inhibiteurs du point de contrôle immunitaire (IPCI) pour le traitement des tumeurs MSI-H / dMMR

Concernant l'analyse de coût-efficacité, le coût a été défini comme le coût total par cohorte de traitement et l'efficacité en nombre de survivants à deux ans. Les auteurs ont choisi cette définition de l'efficacité, car la SG médiane n'avait pas été atteinte dans l'étude de Le et al.<sup>5</sup> Les auteurs ont calculé des ICER pour comparer le coût par survivante à deux ans pour les patientes qui ont reçu du pembrolizumab par rapport à la PLD et au bevacizumab. Les auteurs ont supposé un seuil standard de CAP de 100 000 \$US par année de vie, ou 200 000 \$US par deux ans de SG. Afin de tenir compte de l'incertitude de leur modèle, ils ont effectué des analyses de sensibilité univariées sur le nombre de cycles administrés, l'efficacité et le coût du pembrolizumab. Les coûts des molécules utilisées par cycle étaient les suivants :

Traitement	Coût / cycle	Survie MSI-High à deux ans	Survie Sans MSI-High à deux ans
Pembrolizumab	9 026 \$US	64 %	50 %
Bevacizumab	7 585 \$US	40 %	40 %
Doxorubicine liposomale pégylée (PLD)	2 509 \$US	20 %	20 %

Les résultats du modèle ont montré que dans la cohorte MSI-H, il en coûterait 57,9 millions de dollars (M \$US) de pembrolizumab pour 507 survivants à deux ans. Comparativement, la PLD aurait coûté six millions de dollars et aurait fait 158 survivants, tandis qu'il en aurait coûté 30,5 M \$US pour le bevacizumab et 317 survivants. Selon le modèle employé par les auteurs, l'ICER pour le pembrolizumab par rapport au PLD serait de 147 249 \$US, ce qui est inférieur au seuil prédéterminé de consentement à payer de 200 000 \$US par survivant à deux ans.

Selon les auteurs, les données tirées de l'étude de phase Ib de Ott et coll.<sup>50</sup> ont montré que certaines patientes atteintes d'un CE récurrent auraient une réponse robuste au pembrolizumab. Cette réponse semble être plus forte lorsque les cancers affichent un déficit du SRM. Bien que ces résultats soient prometteurs, le pembrolizumab coûte cher. Les investigateurs ont démontré que, par rapport à la PLD en monothérapie et au bevacizumab, le pembrolizumab était rentable (lorsque le CAP était inférieur à 200 000 \$US pour deux ans) pour les CE récurrents MSI-H avec un ICER de 147 249 \$US par survivant de deux ans. Le pembrolizumab est resté rentable jusqu'à dix cycles de traitement et tant que son efficacité était supérieure à 57 %. Le pembrolizumab n'était pas rentable pour les patientes sans MSI-H.

### *VIRIK K, BIAGI JJ, WILSON RB. POTENTIAL DRUG COST IMPACT OF NIVOLUMAB (N) IN CANADA IN PATIENTS WITH DNA MISMATCH REPAIR DEFICIENT (dMMR) METASTATIC COLORECTAL CANCER (mCRC).<sup>51</sup>*

L'essai de phase II CheckMate-142 portant sur des patients atteints d'un CCRm dMMR récidivant a montré des réponses durables et un contrôle de la maladie dans un certain nombre de sous-groupes, y compris celui des tumeurs porteuses de mutation BRAF.

Les auteurs ont estimé les coûts du nivolumab seul pour les nouveaux cas de CCRm diagnostiqués en 2017, qui seraient traités au Canada lors d'une rechute. Les auteurs ont également fait une estimation des coûts pour le traitement de première intention au nivolumab, en prévision que cela devienne une option future. Le coût du nivolumab par patient a été calculé sur la base de l'indication du traitement, du nombre médian de cycles et de la dose / du schéma standard. L'analyse a été effectuée en dollars canadiens (\$) et impliquait l'administration

## Rapport d'évaluation Inhibiteurs du point de contrôle immunitaire (IPCI) pour le traitement des tumeurs MSI-H / dMMR

complète du médicament, sans complication ou effet indésirable. Le coût du nivolumab a été obtenu à partir de l'évaluation du PPEA pour le cancer du poumon.

Le coût du nivolumab par patient traité est estimé à 91 667 \$. Le coût du nivolumab pour les patients en traitement de deuxième et de troisième intention (antérieurement traités par chimiothérapie) varie respectivement de 23,6 millions de dollars (M\$) – 36,4 M\$ et 12,7-17,7 M\$. Quant au nivolumab en traitement de 1<sup>re</sup> intention pour les patients avec un CCRm de novo dMMR, l'impact se situe entre 24,6 et 49,1 M\$ pour l'ensemble du Canada. Les auteurs ont conclu que le coût de l'immunothérapie pour le traitement du CCRm avec dMMR alourdirait potentiellement de manière importante le fardeau financier du système public de santé canadien. De plus, l'évolution des données, telles que la durée de traitement prolongée ainsi que l'usage potentiel de l'immunothérapie en première intention de traitement pourraient ajouter au fardeau budgétaire déjà estimé.

### *VIRIK K, WILSON RB. POTENTIAL DRUG COST IMPACT OF DUAL AGENT IMMUNOTHERAPY (DAIO) WITH NIVOLUMAB (N) PLUS IPILIMUMAB (I) IN PATIENTS WITH DNA MISMATCH REPAIR DEFICIENT (dMMR) METASTATIC COLORECTAL CANCER (mCRC) IN CANADA.<sup>52</sup>*

Le même groupe d'auteurs a fait sensiblement la même évaluation qu'avec le nivolumab en monothérapie. À partir des résultats de CheckMate-142, ils ont évalué l'impact potentiel de l'utilisation du traitement combiné de nivolumab et d'ipilimumab pour les patients avec dMMR. Le coût estimé pour la combinaison nivolumab et ipilimumab était de 131 040 \$ par patient. Si 65 % des patients avaient reçu de la chimiothérapie en première intention, ils ont estimé que l'impact serait de 32,9 à 50,7 M\$ en traitement de 2<sup>e</sup> intention et entre 17,8 et 24,7 M\$ en 3<sup>e</sup> intention.

Pour son utilisation en traitement de 1<sup>re</sup> intention, ils ont évalué que seulement 65 % de la population serait apte à recevoir la double thérapie dans cette indication et que l'impact s'élèverait entre 22,8 et 45,7 M\$ pour l'ensemble du Canada.

### *LAUREN B, OSTVAR S, SILVER E, ET COLL. COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF BIOMARKER-GUIDED TREATMENT FOR METASTATIC GASTRIC CANCER IN THE SECOND-LINE SETTING.<sup>53</sup>*

Le but de cette étude pharmacoéconomique était d'évaluer l'efficacité et la rentabilité du traitement du cancer gastrique (CG) métastatique en 2<sup>e</sup> intention. Les auteurs avaient construit un modèle d'analyse décisionnelle de Markov à l'aide des données de différentes études cliniques.

Leur modèle comparait le pembrolizumab en monothérapie à l'association ramucirumab / paclitaxel pour tous les patients et le pembrolizumab pour les patients en fonction du statut MSI ou de l'expression de PD-L1. La monothérapie au paclitaxel et les meilleurs soins de soutien pour tous les patients servaient de comparateurs supplémentaires. Les coûts des médicaments, de l'administration du traitement, du suivi et de la gestion des événements indésirables ont été estimés du point de vue du payeur américain. Les principaux critères d'évaluation étaient les années de vie pondérées par la qualité (QALY) et les ratios coût-efficacité supplémentaires (ICER) avec un seuil de consentement à payer de 100 000 \$US / QALY sur 60 mois. Les critères d'évaluation secondaires étaient les années de vie non ajustées (survie) et les coûts. Des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes ont été effectuées pour évaluer l'incertitude du modèle.

La stratégie la plus efficace était le pembrolizumab pour les patients atteints de MSI-H et le ramucirumab / paclitaxel pour tous les autres patients, en ajoutant respectivement 3,8 mois et 2 mois ajustés en fonction de la

## Rapport d'évaluation Inhibiteurs du point de contrôle immunitaire (IPCI) pour le traitement des tumeurs MSI-H / dMMR

qualité par rapport au paclitaxel. Cependant, cette stratégie a abouti à un ICER prohibitif de 1 074 620 \$US / QALY. La seule stratégie rentable était la monothérapie au paclitaxel pour tous les patients, avec un ICER de 53 705 \$US / QALY.

Les auteurs ont conclu que les traitements de chimiothérapie et d'immunothérapies ciblées pour les patients avec un CG métastatique en 2<sup>e</sup> intention améliorent considérablement la survie non ajustée et ajustée en fonction de la qualité, mais ne sont pas rentables aux prix actuels des médicaments.

Ils ont également ajouté que leur analyse était basée sur les biomarqueurs et les traitements actuellement disponibles. La découverte de biomarqueurs est un domaine d'investigation en évolution et les futurs biomarqueurs qui améliorent la précision de la sélection des traitements pourraient améliorer à la fois l'efficacité et la rentabilité de nouvelles stratégies. Bien que l'approche basée sur les biomarqueurs évaluée dans leur analyse actuelle n'atteignait pas le seuil de volonté de payer par rapport à la rentabilité, la capacité de définir plus précisément le groupe de traitement optimal pourrait continuer à réduire l'ICER à un point où ces thérapies pourraient être rentables.