

## Recommandation en vue du remboursement

# Pembrolizumab (Keytruda)

**Indication :** Dans le traitement adjuvant du cancer du poumon non à petites cellules de stade IB (T2a d'au moins 4 cm), II ou IIIA chez l'adulte ayant subi une résection tumorale complète et une chimiothérapie à base de sels de platine.

**Promoteur :** Merck Canada.

**Recommandation finale :** Rembourser sous réserve de conditions.

# Résumé

## Quelle est notre recommandation concernant le remboursement de Keytruda?

L'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC) recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Keytruda dans le traitement adjuvant du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) de stade IB (tumeur d'un diamètre de 4 cm ou plus), II ou IIIA, exprimant le ligand de mort cellulaire programmée 1 (PD-L1, de l'anglais programmed death ligand 1) dans un pourcentage de cellules tumorales (PCT) inférieur à 50 %, selon un test validé, chez l'adulte ayant subi une résection tumorale complète et une chimiothérapie à base de sels de platine, sous réserve de certaines conditions.

### Qui est admissible?

Keytruda ne doit être remboursé que chez les personnes de 18 ans et plus qui ont reçu un diagnostic de CPNPC de stade IB (tumeur d'un diamètre de 4 cm ou plus), II ou IIIA exprimant le PD-L1 dans un PCT inférieur à 50 % selon une évaluation pathologique, qui ont subi une résection tumorale complète et une chimiothérapie à base de sels de platine, et qui sont en assez bonne santé (bon indice fonctionnel). Keytruda ne doit pas être remboursé chez les personnes qui ont reçu une radiothérapie ou chez qui une radiothérapie est prévue avant ou après une intervention chirurgicale, ou chez celles qui reçoivent d'autres médicaments avant une intervention chirurgicale visant à réduire la taille d'une tumeur ou à freiner sa propagation. De plus, Keytruda ne doit pas être remboursé chez les personnes qui ont déjà reçu un traitement par d'autres médicaments modifiant le fonctionnement du système immunitaire.

### Quelles sont les conditions de remboursement?

Keytruda ne doit être remboursé que s'il est prescrit par une personne clinicienne possédant une expertise de la prise en charge du cancer du poumon, et si son prix est réduit.

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

- Les données probantes issues d'un essai clinique montrent que le traitement adjuvant par Keytruda est plus bénéfique que le placebo, en ce sens qu'il prolonge la vie ou retarde la récurrence de la maladie.
- Keytruda pourrait répondre à certains des besoins importants exprimés par les patients et patientes, comme d'empêcher ou de retarder la récurrence de la maladie, d'avoir des effets secondaires maîtrisables et de maintenir la qualité de vie liée à la santé (QVLS).

# Résumé

- À la lumière de l'évaluation menée par CDA-AMC sur les données d'économie de la santé, Keytruda ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Une réduction du prix est donc requise.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Keytruda devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics environ 32 millions de dollars sur les trois prochaines années.

## Autres renseignements

### **Qu'est-ce que le cancer du poumon non à petites cellules?**

Le CPNPC est le type de cancer du poumon le plus courant, représentant près de 90 % de tous les cas répertoriés au Canada. Le CPNPC se caractérise par une croissance anormale des cellules qui tapissent les poumons ou les voies respiratoires, qui forment des tumeurs. Le cancer de stade I, II ou IIIA est dit « de stade précoce », ce qui signifie que les tumeurs ne se sont pas propagées à d'autres parties du corps.

### **Besoins non comblés en contexte de cancer du poumon non à petites cellules**

Dans le cas du CPNPC de stade précoce, l'intervention chirurgicale est à visée curative. Cependant, la récurrence du cancer est possible chez certaines personnes ayant subi une chirurgie; par conséquent, il existe un besoin d'options thérapeutiques pour empêcher cette récurrence.

### **Combien coûte Keytruda?**

Le traitement par Keytruda devrait coûter environ 8 800 \$ par cycle de 28 jours, par personne.

## Recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA (CEEP) recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser le pembrolizumab dans le traitement adjuvant du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) de stade IB (tumeur de stade 2a d'un diamètre de 4 cm ou plus), II ou IIIA, exprimant le ligand de mort cellulaire programmée 1 (PD-L1) dans un pourcentage de cellules tumorales (PCT) inférieur à 50 %, selon un test validé, chez l'adulte ayant subi une résection tumorale complète et une chimiothérapie à base de sels de platine, sous réserve des conditions énoncées au [tableau 1](#).

## Justification

Un essai clinique randomisé (ECR) de phase III mené à triple insu (KEYNOTE-091) montre que le traitement adjuvant par le pembrolizumab pendant environ 1 an (18 doses) entraîne une amélioration de la survie sans maladie (SSM) comparativement au placebo et à la surveillance active chez l'adulte présentant un CPNPC de stade IB (T2a d'au moins 4 cm), II ou IIIA ayant subi une résection tumorale complète et une chimiothérapie adjuvante, et dont les tumeurs expriment PD-L1 dans un PCT inférieur à 50 %. Après une durée de suivi médiane de 46,6 mois, la SSM médiane (c.-à-d. le temps écoulé avant la récurrence de la maladie, l'apparition d'une nouvelle tumeur ou le décès) est de 51,7 mois (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 39,0 à 70,4) chez le groupe ayant reçu le pembrolizumab et de 34,5 mois (IC à 95 % de 23,3 à 46,4) chez celui ayant reçu le placebo (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,72; IC à 95 % de 0,58 à 0,89;  $P < 0,001$ ). Les estimations de la probabilité de SSM selon l'analyse de Kaplan-Meier (KM) dans les groupes du pembrolizumab et du placebo sont de 67,2 % (IC à 95 % de 61,9 à 71,9) contre 55,0 % (IC à 95 % de 49,7 à 60,0) à 24 mois; et de 51,2 % (IC à 95 % de 45,2 à 56,9) contre 42,4 % (IC à 95 % de 36,7 à 47,9) à 48 mois, respectivement. De plus, le profil d'événements indésirables du pembrolizumab est considéré comme maîtrisable et semblable aux effets secondaires connus des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire.

Les patients et patientes expriment le besoin d'avoir des traitements qui prolongent la survie, empêchent ou retardent la récurrence de la maladie, améliorent la QVLS et dont les effets secondaires sont plus tolérables. Le CEEP conclut que le pembrolizumab répond à leur besoin d'améliorer la SSM, d'avoir des effets secondaires maîtrisables et, probablement, d'améliorer la QVLS, car les patients et patientes ayant reçu le pembrolizumab ont une QVLS relativement stable et comparable à ceux et celles ayant reçu le placebo.

Si l'on se fie au prix indiqué par le promoteur pour le pembrolizumab et aux prix courants accessibles au public pour les autres médicaments, le rapport coût/efficacité différentiel (RCED) du pembrolizumab est de 103 900 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) comparativement à la surveillance active. À ce RCED, le pembrolizumab n'est pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée chez les personnes atteintes d'un CPNPC de stade IB (T2a d'au moins 4 cm), II ou IIIA ayant subi une résection tumorale complète et une chimiothérapie à base de sels de platine, et dont les tumeurs expriment PD-L1 dans un PCT inférieur à 50 %, selon un test validé. Une réduction de prix est nécessaire pour que le médicament soit considéré comme rentable au seuil établi.

**Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification**

| Condition de remboursement  | Justification  | Conseils de mise en œuvre   |
|---|--|---|
| <b>Amorce du traitement</b>   |  |   |
| <p>1. Le pembrolizumab n'est remboursé que si toutes les conditions suivantes sont remplies :</p> <p>1.1. le patient ou la patiente est adulte (18 ans ou plus);</p> <p>1.2. le CPNPC est de stade IB (T2a d'au moins 4 cm), II ou IIIA;</p> <p>1.3. le patient ou la patiente a subi une résection chirurgicale complète (avec marges négatives et sans signe clinique ou radiographique de maladie) et une chimiothérapie à base de sels de platine;</p> <p>1.4. PCT exprimant le PD-L1 inférieur à 50 % selon une évaluation pathologique.</p> | <p>L'essai KEYNOTE-091 montre que le traitement adjuvant par le pembrolizumab procure un avantage clinique comparativement au placebo chez les adultes présentant un CPNPC de stade IB à IIIA exprimant PD-L1 dans un PCT inférieur à 50 % et ayant subi une résection complète. La chimiothérapie adjuvante n'est pas obligatoire dans l'essai KEYNOTE-091, mais est envisagée chez les personnes atteintes d'une maladie de stade IB et fortement recommandée chez celles ayant une maladie de stade II ou IIIA, conformément à la pratique locale et aux lignes directrices nationales. La majorité des personnes admises à l'essai ont reçu une chimiothérapie adjuvante. Toutes celles incluses dans la population visée par la demande de remboursement ont reçu une chimiothérapie adjuvante.</p> | —   |
| <p>2. Les personnes traitées présentent un bon indice fonctionnel.</p>  | <p>L'indice fonctionnel ECOG des personnes admises à l'essai KEYNOTE-091 est de 0 ou de 1.</p>   | <p>D'après les cliniciennes et cliniciens experts, certaines personnes présentant un indice fonctionnel ECOG de plus de 1 pourraient recevoir le traitement à la discrétion de la ou du médecin traitant.</p> |
| <p>3. Le pembrolizumab n'est pas remboursé dans l'un ou l'autre des cas de figure suivants :</p> <p>3.1. patient ou patiente ayant reçu une radiothérapie néoadjuvante ou adjuvante ou une chimiothérapie néoadjuvante pour traiter la tumeur actuelle, ou chez qui un tel traitement est prévu;</p> <p>3.2. patient ou patiente ayant reçu un traitement anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 ou modulateur de CTLA-4, ou tout autre médicament immunomodulateur.</p>   | <p>Dans l'essai KEYNOTE-091, la radiothérapie néoadjuvante ou adjuvante visant la tumeur actuelle n'est pas autorisée. Les personnes ayant reçu un traitement anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 ou modulateur de CTLA-4, ou tout autre médicament immunomodulateur sont également exclues de l'essai.</p>  | —   |

| Condition de remboursement   | Justification   | Conseils de mise en œuvre |
|--|---|---------------------------|
| <b>Cessation</b>   |   |                           |
| 4. Le remboursement cesse dans les éventualités suivantes :<br>4.1. récurrence de la maladie;<br>4.2. effets toxiques inacceptables;<br>4.3. durée de traitement d'un an ou de 18 doses, selon la première occurrence. | Dans l'essai KEYNOTE-091, le traitement adjuvant par le pembrolizumab se poursuit jusqu'à la récurrence de la maladie, l'apparition d'une nouvelle tumeur, l'apparition d'effets toxiques inacceptables, la décision du chercheur ou de la chercheuse d'arrêter le traitement, le retrait du consentement ou l'achèvement des 18 cycles (environ 1 an) du traitement. | —                         |
| <b>Prescription</b>  |   |                           |
| 5. Le pembrolizumab est prescrit par une personne possédant une expertise clinique de la prise en charge du cancer du poumon.  | L'objectif est de s'assurer que le traitement est prescrit aux personnes chez qui il est approprié et que les effets indésirables sont maîtrisés de façon optimale et rapide.   | —                         |
| <b>Prix</b>  |   |                           |
| 6. Une réduction du prix.  | Le RCED du pembrolizumab est de 103900 \$ l'AVAQ gagnée comparativement à la surveillance active.<br><br>Une réduction de prix de 54 % est nécessaire pour que le RCED du pembrolizumab passe sous le seuil des 50 000 \$ l'AVAQ gagnée par rapport à la surveillance active.   | —                         |

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CPNPC = cancer du poumon non à petites cellules; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; PCT = pourcentage de cellules tumorales; RCED = rapport coût/efficacité différentiel

## Points de discussion

- Incertitude liée à la survie globale (SG) :** Les patients et patientes expriment le besoin d'avoir des traitements qui guérissent la maladie et prolongent la survie. Le CEEP n'est pas en mesure de conclure avec certitude que le traitement adjuvant par le pembrolizumab répond à ce besoin en raison de l'incertitude des résultats de SG, bien qu'on observe une tendance vers une amélioration de la SG à l'avantage du pembrolizumab. Après une durée de suivi médiane de [REDACTED], la SG médiane n'est pas atteinte dans l'un ou l'autre des sous-groupes de la population visée par la demande de remboursement ([REDACTED]); on constate également le décès de 23 % des patients et patientes du groupe du pembrolizumab et 30 % des patients et patientes du groupe du placebo. Les estimations de la probabilité de SG selon l'analyse de KM dans les groupes du pembrolizumab et du placebo sont [REDACTED] [REDACTED] à 36 mois; et [REDACTED] [REDACTED] à 48 mois, respectivement.
- La demande de remboursement est fondée sur un sous-ensemble de la population de l'essai KEYNOTE-091 :** Les données probantes examinées par le CEEP et la portée de cette

recommandation sont limitées à la demande de remboursement du promoteur. L'indication approuvée par Santé Canada pour le pembrolizumab ne contient pas d'exigences particulières concernant le PCT exprimant PD-L1, et la population globale de l'essai KEYNOTE-091 concorde avec l'indication approuvée par Santé Canada. Le CEEP soulève des préoccupations quant au fait que la demande du promoteur se limite à un sous-ensemble de la population de l'essai (c.-à-d. la population visée par la demande de remboursement) et note que, bien que les analyses par sous-groupes soient prédéterminées en fonction de l'expression de PD-L1 dans 3 groupes (PCT < 1 %, PCT de 1 % à 49 % et PCT ≥ 50 %), une analyse par sous-groupes regroupant les patients et patientes ayant un PCT inférieur à 50 % n'a pas été prédéterminée. Le Comité souligne que cette approche comporte des limites, car l'essai KEYNOTE-091 n'a pas la puissance nécessaire et n'est pas conçu pour vérifier les hypothèses dans la population visée par la demande de remboursement; ainsi, l'interprétation des analyses par sous-groupes demeure incertaine.

- **Données probantes indirectes** : Le promoteur soumet une comparaison de traitements indirecte (CTI) utilisant la méthode Bucher, et comparant le pembrolizumab et l'atézolizumab seulement chez les patients et patientes dont le PCT exprimant PD-L1 est d'au moins 50 % pour appuyer sa demande de remboursement concernant ceux et celles dont le PCT exprimant PD-L1 est inférieur à 50 %. Les membres du CEEP discutent des résultats de cette CTI, qui laissent croire que le pembrolizumab est moins efficace que l'atézolizumab pour la maladie de stade II à IIIA exprimant PD-L1 dans un PCT d'au moins 50 % chez les patients et patientes qui ont déjà reçu une chimiothérapie adjuvante ( ██████████ ). Cependant, ces résultats sont incertains, car on ne sait pas si des sources d'hétérogénéité clinique ou méthodologique ont faussé les estimations de l'effet de la CTI, aucune évaluation de l'homogénéité n'ayant été effectuée. Le promoteur n'a pas réalisé de CTI additionnelle pour la population visée par la demande de remboursement (c.-à-d. les patients et patientes dont le PCT exprimant PD-L1 est inférieur à 50 %), car l'atézolizumab n'est pas indiqué chez cette sous-population, et n'est donc pas un comparateur pertinent.
- **Éléments à considérer concernant la procédure de test** : Le CEEP discute de l'exigence relative au test PD-L1 au moment de déterminer l'admissibilité au pembrolizumab. Dans l'ensemble, on ne s'attend pas à ce que le test représente un obstacle à la mise en œuvre, car le test visant à déterminer le PCT exprimant PD-L1 au diagnostic fait partie de la pratique courante pour tous les CPNPC.
- **Patients et patientes portant des mutations conductrices** : Dans l'essai KEYNOTE-091, des patients et patientes correspondant à la définition de la population visée par la demande de remboursement portent des mutations conductrices connues, particulièrement de mutations de l'*EGFR* (de 7 % à 9 %) ou de l'*ALK* (de 1 % à 2 %). Dans l'ensemble, le statut mutationnel de l'*EGFR* et de l'*ALK* est inconnu chez la plupart des personnes admises (de 52 % à 66 % répondent aux critères de la population visée par la demande de remboursement). Les traitements ciblant des mutations particulières pourraient servir de comparateur pour le sous-ensemble portant des mutations conductrices, mais aucune donnée probante comparant le pembrolizumab aux traitements

ciblés pour ce sous-ensemble n'a été soumise. Les cliniciennes et cliniciens experts consultés recommandent fortement le recours aux traitements ciblés plutôt qu'au pembrolizumab dans le traitement adjuvant des patients et patientes portant des mutations de l'*EGFR* ou de l'*ALK*, à moins de contrindications au traitement ciblé.

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

## Comité d'experts en examen du PPEA

### Membres du Comité

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

**Date de la réunion** : Le 4 décembre 2024.

**Absences** : Un membre est absent.

**Conflits d'intérêts** : Aucun.



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

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

ISSN : 2563-6596

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

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

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

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

Toute question ou demande d'information concernant ce rapport peut être adressée à [demandes@CDA-AMC.ca](mailto:demandes@CDA-AMC.ca).