

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Pembrolizumab (Keytruda)

Indication : Dans le traitement du cancer du sein triple négatif (CSTN) de stade précoce présentant un risque élevé chez l'adulte, en combinaison avec la chimiothérapie comme traitement néoadjuvant, puis en monothérapie adjuvante, après la chirurgie.

Promoteur : Merck Canada

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.

ISSN : 2563-6596

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge chez un patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document est autorisée à des fins non commerciales seulement pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Keytruda?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Keytruda dans le traitement du cancer du sein triple négatif (CSTN) à risque élevé chez l'adulte, en combinaison avec une chimiothérapie comme traitement néoadjuvant, puis en monothérapie adjuvante après la chirurgie, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Keytruda ne devrait être remboursé que chez les personnes adultes (18 ans et plus) atteintes de CSTN de stade précoce présentant un risque élevé de récurrence.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Keytruda doit être utilisé en combinaison avec la chimiothérapie avant la chirurgie, et en monothérapie après la chirurgie. Il ne devrait être remboursé que s'il est prescrit par un spécialiste, que l'état de santé du patient est suffisamment bon (bon indice fonctionnel, selon l'évaluation d'un spécialiste), que le patient n'a jamais reçu de traitement à action générale en contexte de CSTN non métastatique et qu'il n'y a pas de contre-indication à l'immunothérapie.

Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

- Les données probantes d'un essai clinique montrent qu'il n'y a pas eu de progression ni de récurrence du cancer chez les personnes traitées par Keytruda en combinaison avec la chimiothérapie avant la chirurgie, puis en monothérapie après la chirurgie.
- D'après l'évaluation par l'ACMTS des données économiques sur la santé, Keytruda, en combinaison avec la chimiothérapie néoadjuvante puis en monothérapie adjuvante, ne représente pas une bonne valeur pour le système de soins de santé au prix courant accessible au public. Une réduction de prix est donc nécessaire.
- On s'attend à ce que le remboursement de Keytruda augmente les coûts pour les régimes d'assurance médicaments publics de plus de 138 000 000 \$ sur trois ans.

Autres renseignements

Qu'est-ce que le cancer du sein triple négatif?

Le cancer du sein peut être classé selon les protéines (récepteurs) exprimées par les cellules cancéreuses. Certains cancers du sein n'ont pas de récepteurs hormonaux de l'estrogène ou de la progestérone et ont peu de récepteurs 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2). C'est ce qu'on appelle un cancer du sein triple négatif (CSTN).

Besoins non comblés en contexte de cancer du sein triple négatif

Dans le cas du cancer du sein de stade précoce, l'objectif de la chirurgie est de guérir les patients. Cependant, lorsque le risque de récurrence est élevé, une récurrence ou une progression du cancer est possible dans certains cas. Par conséquent, des options de traitements qui préviennent la récurrence ou la progression du cancer sont nécessaires pour ces patients.

Quel est le coût de Keytruda en traitement néoadjuvant et adjuvant?

Keytruda en traitement néoadjuvant et adjuvant devrait coûter environ 11 733 \$ par période de 28 jours (selon une dose fixe de 200 mg tous les 21 jours).

Recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA (CEEP) de l'ACMTS recommande le remboursement du pembrolizumab dans le traitement du cancer du sein triple négatif (CSTN) de stade précoce présentant un risque élevé chez l'adulte, en combinaison avec la chimiothérapie comme traitement néoadjuvant, puis en monothérapie adjuvante après la chirurgie, seulement si les conditions présentées au tableau 1 sont respectées.

Justification

Une étude de phase III contrôlée par placebo, à répartition aléatoire, à double insu et multicentrique (KEYNOTE-522) montre que le pembrolizumab, en combinaison avec la chimiothérapie néoadjuvante, puis en monothérapie adjuvante, procure des améliorations cliniquement importantes à la survie sans événement (SSE) comparativement à la chimiothérapie néoadjuvante dans le traitement du CSTN (rapport des risques instantanés de la SSE [RRI] = 0,63; IC à 95 % de 0,48 à 0,82; P = 0,0003093). Bien que la qualité de vie liée à la santé (QVLS) soit un critère d'évaluation exploratoire dans l'étude KEYNOTE-522, les résultats laissent croire qu'il n'y a pas de différence entre les deux groupes. Le pembrolizumab est associé à un profil de toxicité maîtrisable.

Le pembrolizumab répond aux besoins non comblés de cette population de patients ayant un pronostic mauvais et un risque de récurrence élevé. Les patients expriment le besoin d'avoir accès à des traitements efficaces qui réduisent le risque de récurrence de la maladie, retardent la progression de la maladie, maîtrisent la maladie, améliorent la qualité de vie et réduisent la gravité des effets secondaires. À la lumière de l'ensemble des données probantes présentées, le CEEP conclut que le pembrolizumab répond à certains des besoins exprimés par les patients sur le plan de la réduction du risque de récurrence de la maladie, de la maîtrise de la maladie et du profil de toxicité maîtrisable.

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 en combinaison avec la chimiothérapie néoadjuvante puis en monothérapie adjuvante, en utilisant une dose fixe, est de 81 408 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) comparativement à la chimiothérapie néoadjuvante seule. À ce RCED, le pembrolizumab n'est pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ chez la population visée par l'indication approuvée par Santé Canada. Une réduction de prix est donc nécessaire pour que le pembrolizumab soit considéré comme rentable au seuil établi. S'il est utilisé à une posologie en fonction du poids corporel, son RCED diminue à 67 657 \$ l'AVAQ. Cette analyse est incertaine puisque le traitement n'est pas évalué avec cette dose. Ainsi, cela pourrait influencer sur l'efficacité, l'observance et les événements indésirables du traitement. L'ACMTS note que ces estimations dépendent de la concrétisation d'un bénéfice sur le plan de la survie globale.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Amorce du traitement		
<p>1. Le traitement par le pembrolizumab est amorcé seulement chez les personnes atteintes d'un cancer du sein non métastatique qui n'exprime pas les récepteurs hormonaux de l'estrogène (ER) ou de la progestérone (PR) ni les récepteurs 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2) possédant les caractéristiques suivantes :</p> <p>1.1. admissible à la chimiothérapie néoadjuvante;</p> <p>1.2. présence d'envahissement ganglionnaire ou tumeur de stade clinique cT1c, N1-2 ou T2-4, N0-2 (selon l'American Joint Committee on Cancer).</p>	Conformément aux critères d'inclusion de l'étude KEYNOTE-522 et à l'opinion du clinicien expert.	—
<p>2. Les patients présentent tous les éléments suivants :</p> <p>2.1. bon indice fonctionnel;</p> <p>2.2. aucun traitement à action générale antérieur du CSTN non métastatique;</p> <p>2.3. aucune contreindication clinique à l'immunothérapie.</p>	Conformément aux critères d'inclusion de l'étude KEYNOTE-522 et à l'opinion du clinicien expert.	—
Renouveaulement		
<p>3. Pour poursuivre avec le traitement adjuvant, le pembrolizumab est renouvelé chez les patients qui tolèrent le traitement et dont la maladie n'a pas progressé avant la chirurgie.</p>	Conformément à l'étude KEYNOTE-522.	—
<p>4. Les patients sont évalués pour déceler toute progression de la maladie conformément aux normes de pratique.</p>	Conformément à l'étude KEYNOTE-522 et à l'opinion du clinicien expert.	—
Cessation		
<p>5. Le traitement par le pembrolizumab est arrêté si l'une des situations suivantes survient :</p> <p>5.1. progression clinique de la maladie;</p> <p>5.2. apparition d'effets toxiques inacceptables.</p>	Conformément à l'étude KEYNOTE-522 et à l'opinion du clinicien expert.	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
6. La durée maximale du remboursement en contexte néoadjuvant et adjuvant est de un an ou de 17 cycles chez les patients dont la maladie n'a pas progressé.	Conformément à l'étude KEYNOTE-522, la durée totale du traitement par le pembrolizumab est de 1 an (17 doses combinées, dont 8 cycles de traitement néoadjuvant et 9 cycles de traitement adjuvant).	—
Prescription		
7. Le pembrolizumab est prescrit par un clinicien possédant une expertise et une expérience du traitement du cancer du sein.	Cette condition vise à ce que le traitement soit prescrit seulement aux patients chez qui il est approprié et à ce que les effets indésirables soient pris en charge rapidement de façon optimale.	—
8. Le pembrolizumab est prescrit en combinaison avec la chimiothérapie comme traitement néoadjuvant, puis poursuivi en monothérapie adjuvante après la chirurgie.	Le pembrolizumab est administré en combinaison avec la chimiothérapie comme traitement néoadjuvant.	D'après le clinicien expert, en théorie, tout protocole à base d'anthracycline et de taxane serait approprié. Si un patient présente une contreindication à l'anthracycline, un protocole de chimiothérapie à base de taxane pourrait être utilisé.
Prix		
9. Une réduction du prix.	<p>Le RCED du pembrolizumab utilisé en dose fixe dans un contexte néoadjuvant/ adjuvant est de 81 408 \$ comparativement à la chimiothérapie néoadjuvante seule. Une réduction de prix de 36 % est nécessaire pour que le pembrolizumab ait un RCED de 50 000 \$ l'AVAQ.</p> <p>S'il est utilisé à une posologie en fonction du poids corporel, le RCED diminue à 67 657 \$ l'AVAQ. Une réduction du prix de 24 % est nécessaire pour que le pembrolizumab atteigne un RCED de 50 000 \$ l'AVAQ dans cette analyse de scénario.</p> <p>Des réductions du prix beaucoup plus importantes seront nécessaires s'il n'y a pas de bénéfice sur le plan de la survie globale.</p>	—
Faisabilité de l'adoption		
10. On se penche sur la faisabilité de l'adoption du pembrolizumab.	Au prix soumis, on s'attend à ce que l'impact budgétaire du pembrolizumab soit supérieur à 40 000 000 \$ par année à partir de l'année 2. L'impact budgétaire total pour tous les patients admissibles ayant reçu leur diagnostic dans les années 1 à 3 pourrait dépasser la somme de 200 000 000 \$.	—

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CSTN = cancer du sein triple négatif; ER = récepteurs de l'estrogène; PR = récepteurs de la progestérone; RCED = rapport cout/efficacité différentiel

Points de discussion

- Le CEEP discute de l'acceptabilité de la réponse complète à l'examen pathologique (RCp) et de la SSE comme critères d'évaluation et de leur impact sur la survie globale (SG). Les données incomplètes peuvent mener à une incertitude puisque la SG et la SSE médianes n'ont pas pu être estimées lors de la quatrième analyse intermédiaire. Le CEEP partage l'avis des cliniciens experts selon lequel on observe une amélioration cliniquement importante à la SSE et un avantage sur le plan de la RCp avec le pembrolizumab dans l'étude KEYNOTE-522.
- Le CEEP reconnaît que le traitement de référence comprend maintenant la capécitabine en traitement adjuvant, laquelle n'est pas administrée dans l'étude KEYNOTE-522, et que les cliniciens pourraient vouloir prescrire la capécitabine avec le pembrolizumab en contexte adjuvant. Il ne peut pas émettre de commentaire sur la pertinence de la capécitabine avec ce traitement en contexte adjuvant puisqu'il n'y a pas de données probantes pour appuyer cette combinaison.
- Le CEEP discute du schéma posologique de la chimiothérapie et reconnaît la présence de variations de schéma entre les centres canadiens. Ainsi, tout schéma à base de taxane ou d'anthracycline est acceptable en combinaison avec le pembrolizumab en contexte néoadjuvant.

Contexte

Le cancer du sein est le cancer le plus répandu chez les femmes au Canada. On prévoit environ 27 700 nouveaux cas en 2021 et on estime que 5 400 femmes mourront de la maladie la même année. Les hommes sont moins touchés, soit environ 290 nouveaux cas et 55 décès connexes en 2021. Le CSTN est une forme invasive de cancer du sein qui touche de 10 % à 20 % des patients. Il est plus courant chez les femmes de moins de 40 ans, chez les femmes afro-américaines et chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA-1. Il est reconnu que les personnes porteuses d'une mutation BRCA-1 sont plus susceptibles d'être atteintes d'un CSTN que celles porteuses d'autres mutations. Le CSTN se distingue par l'absence de récepteurs de l'estrogène (ER), de récepteurs de la progestérone (PR) et d'expression du gène HER2. Les groupes de cliniciens consultés soulignent que le CSTN comporte un risque plus élevé de récurrence et de décès que les autres types de cancer du sein. Ils notent que les personnes présentant une réponse complète à l'examen pathologique (RCp) ont en moyenne une survie sans maladie à 5 ans de 85 % à 90 % pour les cas de maladie localisée, alors que celles ne présentant pas de RCp ont un taux de récurrence plus élevé. La plupart des personnes atteintes d'un cancer du sein, notamment d'un CSTN, n'ont aucun symptôme au stade précoce de la maladie. Des changements au niveau de la poitrine comme des masses fermes ou dures, une masse à l'aisselle, un changement à la taille et à la forme de la poitrine, des changements aux mamelons et un écoulement des mamelons sont parmi les symptômes courants rapportés. D'autres symptômes comme une douleur osseuse, une perte de poids, des nausées, une perte d'appétit, un essoufflement, une toux, des céphalées, une diplopie et une faiblesse musculaire peuvent se manifester lorsque la tumeur grossit ou s'étend à d'autres organes.

L'approche thérapeutique normalisée pour le CSTN de stade précoce est la chimiothérapie néoadjuvante pour les tumeurs ct1c ou de plus grande taille. Selon les experts consultés,

cette approche permet une régression clinique (meilleures chances d'obtenir des marges claires, de pouvoir effectuer une chirurgie mammaire conservatrice, et d'éviter l'évidement ganglionnaire axillaire) et d'établir un pronostic bien étayé (les personnes obtenant une RCp présentent d'excellents résultats à long terme). De nombreux protocoles de chimiothérapie néoadjuvante sont offerts dans la pratique. Les cliniciens experts et les groupes de cliniciens soulignent que l'utilisation séquentielle de la polychimiothérapie à base d'anthracycline/taxane (ou de taxane/anthracycline) (dose habituelle toutes les 3 semaines ou forte dose toutes les 2 semaines) est la norme de pratique dans l'ensemble des provinces et des territoires au Canada. Les cliniciens experts notent aussi que la chimiothérapie adjuvante à forte dose (doxorubicine, cyclophosphamide) toutes les 2 semaines pendant 4 cycles suivie du paclitaxel toutes les 2 semaines pendant 4 cycles, souvent avec l'ajout du carboplatine, est le protocole de chimiothérapie néoadjuvante privilégié dans la pratique canadienne.

Le pembrolizumab a fait l'objet d'une évaluation prioritaire par Santé Canada et a obtenu un avis de conformité (AC) le 13 avril 2022 dans le traitement du CSTN de stade précoce à risque élevé chez l'adulte en combinaison avec la chimiothérapie comme traitement néoadjuvant, puis en monothérapie adjuvante après la chirurgie. Le pembrolizumab est un anticorps monoclonal (immunoglobuline G4 [IgG4]) dirigé contre le récepteur 1 de mort cellulaire programmé (PD-1). La dose recommandée par Santé Canada chez l'adulte atteint d'un CSTN de stade précoce est soit de 200 mg par voie intraveineuse toutes les 3 semaines ou de 400 mg par voie intraveineuse toutes les 6 semaines, pour une durée totale de traitement de 1 an. La posologie recommandée pour le pembrolizumab en combinaison avec la chimiothérapie néoadjuvante est de 8 doses de 200 mg par voie intraveineuse toutes les 3 semaines ou de 4 doses de 400 mg par voie intraveineuse toutes les 6 semaines, ou jusqu'à la progression de la maladie qui empêche la chirurgie définitive ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables.

Sources d'information utilisées par le Comité

Pour formuler sa recommandation, le CCEM s'est penché sur les renseignements ci-dessous :

- un examen d'un essai clinique randomisé (ECR) de phase III mené auprès d'adultes atteints d'un CSTN de stade précoce (CSTN non métastatique, localement avancé et n'ayant jamais été traité);
- un examen d'une comparaison de traitements indirecte publiée (CTI) relevée par l'ACMTS;
- les observations des patients recueillies par deux groupes de défense des intérêts des patients : le Réseau canadien du cancer du sein (RCCS) et Rethink Breast Cancer (Rethink);
- des commentaires des régimes d'assurance médicaments publics et des organismes de lutte contre le cancer participant au processus d'examen de l'ACMTS;
- les commentaires de deux cliniciens spécialistes possédant une expertise dans le diagnostic et le traitement du CSTN;
- les observations de deux groupes de cliniciens, le comité consultatif sur les médicaments contre les cancers du sein de Santé Ontario – Action Cancer Ontario (SO-ACO) et le groupe sur les maladies du sein du Centre de cancérologie de l'Hôpital d'Ottawa (CCHO);
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

Points de vue des parties prenantes

Observations des patients

Deux groupes de patients, le RCCS et Rethink Breast Cancer (Rethink) ont fourni des commentaires dans le cadre de cet examen. Les observations des patients du RCCS proviennent d'un sondage en ligne (sondage mené en 2017 sur l'expérience vécue des patients atteints d'un cancer du sein), d'entrevues téléphoniques et d'une revue de la littérature sur les études actuelles et la documentation parallèle. Les commentaires de Rethink proviennent d'observations générales et de perspectives obtenues par l'entremise de diverses initiatives toujours en cours, comme des blogues de patients, des groupes de soutien virtuels et des conseils consultatifs de patients, ainsi que d'entrevues téléphoniques auprès de 2 patients et d'un aidant, et d'un groupe de discussion formé de 7 patients du groupe de travail sur le CSTN.

Les répondants des deux groupes de patients soulignent que le CSTN est un sous-type rare de cancer du sein relativement plus virulent et ayant un taux de récurrence plus élevé et un pronostic moins bon que les autres cancers du sein. Parmi leurs besoins non comblés, les répondants des deux groupes notent le manque d'accès à un traitement efficace. Les répondants du RCCS soulignent le besoin d'avoir des options de traitements qui réduisent le risque de récurrence de la maladie, retardent la progression de la maladie, maîtrisent la maladie, améliorent la qualité de vie et réduisent la gravité des effets secondaires du traitement. Les répondants de Rethink se disent prêts à tolérer des effets secondaires additionnels et une réduction de leur qualité de vie en échange d'un traitement qui maîtrise le CSTN.

Les répondants des deux groupes de patients ayant reçu le pembrolizumab affirment que le traitement est efficace et améliore leur qualité de vie, et que ses effets secondaires sont tolérables ou minimes. Les événements indésirables (EI) les plus couramment rapportés par les patients ayant reçu le pembrolizumab sont la fatigue, la colite et la diarrhée. Les répondants des deux groupes indiquent avoir de la difficulté à distinguer les effets secondaires associés au pembrolizumab de ceux associés à la chimiothérapie puisqu'ils ont reçu ces traitements en même temps. Un patient du groupe Rethink affirme que le pembrolizumab a permis de réduire la taille de sa tumeur, mais qu'il a présenté des EI comme de l'urticaire, d'autres affections cutanées et des problèmes de thyroïde, alors que d'autres patients disent n'avoir ressenti que des effets secondaires minimes associés au pembrolizumab. Un aidant mentionne que, dans l'ensemble, son expérience du pembrolizumab a été positive et que les effets secondaires représentent « un certain défi ». Les répondants ayant reçu le pembrolizumab indiquent qu'ils recommanderaient le pembrolizumab aux autres personnes atteintes d'un CSTN.

Observations de cliniciens

Cliniciens experts consultés par l'ACMTS

La RCp, la SG et la SSE sont des résultats considérés comme cliniquement importants par les cliniciens experts. Les experts soulignent que l'objectif du traitement du CSTN de stade précoce à risque élevé est de réduire le risque de récurrence et d'améliorer la survie des patients. La RCp est associée à une amélioration de la survie sans maladie chez les patients atteints d'un CSTN; or, les patients ne répondent pas tous aux options thérapeutiques actuelles, les taux de RCp étant d'environ 50 % chez les patients recevant une chimiothérapie. Des approches de stadification et une biopsie de la tumeur mammaire permettant de déterminer

l'expression des récepteurs de l'estrogène (ER), des récepteurs de la progestérone (PR) et de HER2 (ER/PR/HER2) sont actuellement en place pour identifier les patients au Canada.

Les experts s'entendent généralement pour dire que l'utilisation de l'immunothérapie entraînera un changement de paradigme dans la pratique en ce qui concerne le traitement du CSTN. Les patients qui répondent aux critères d'inclusion de l'étude KEYNOTE-522 seront les mieux à même de recevoir le traitement. Les patients ayant une maladie auto-immune grave préexistante pourraient ne pas être admissibles à ce protocole thérapeutique. Les patients présentant des tumeurs T1a/T1bN0 (ganglion 0) ne sont pas non plus admissibles en raison du stade précoce de la maladie (sans égard à la présence d'une maladie auto-immune concomitante), puisqu'ils subiront probablement une chirurgie au préalable. De plus, les patients ayant une maladie auto-immune moins grave et ceux ayant un indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 2 devraient peser le pour et le contre du nouveau protocole tout en tenant compte des options habituelles plus anciennes offertes pour les cas de CSTN à plus faible risque. Il n'y a actuellement pas de biomarqueurs permettant d'évaluer la réponse au traitement rapidement chez les patients atteints d'un CSTN. Dans la pratique, les patients subiront un examen physique avant chaque cycle de traitement néoadjuvant et des examens d'imagerie pourraient être utilisés pour exclure toute progression de la maladie et valider l'aptitude du patient à subir une chirurgie.

La progression de la maladie (expansion de la tumeur à moins qu'une pseudoprogession soit soupçonnée) et la survenue d'EI — particulièrement d'effets toxiques auto-immuns (tout EI associé au traitement de grade 4 ou un EI de grade 2 ou 3 ne s'améliorant pas vers un grade 1 après un traitement symptomatique ou une modification de la dose) — seraient prises en compte au moment de décider d'arrêter le traitement.

Groupes de cliniciens

Deux groupes de cliniciens ont fourni des commentaires, soit le comité consultatif sur les médicaments contre les cancers du sein de SO-ACO (2 cliniciens) et le groupe sur les maladies du sein du CCHO (15 oncologues médicaux). Le comité consultatif sur les médicaments de SO-ACO fournit des conseils opportuns et fondés sur des données probantes pour le système de santé et la pratique clinique sur des enjeux relatifs aux médicaments en appui au mandat d'ACO, notamment aux programmes provinciaux de remboursement des médicaments et au Programme de traitements systémiques. Le CCHO a pour mission d'offrir à chaque personne atteinte d'un cancer des soins de calibre mondial et des services exceptionnels avec compassion.

Les deux groupes de cliniciens affirment que la chimiothérapie néoadjuvante suivie de la chimiothérapie adjuvante est le paradigme de traitement actuel au Canada pour les patients atteints d'un CSTN. La guérison à long terme, l'amélioration de la SG et de la SSE, et le report de la progression de la maladie sont des objectifs importants du traitement. Les deux groupes relèvent le manque d'options de traitements efficaces pour les patients atteints d'un CSTN, les taux de RCp limités et les taux plus élevés de récurrence et de décès chez les patients atteints d'un CSTN que chez ceux atteints des autres types de cancers du sein comme étant des besoins non comblés. Ils s'attendent à ce que le pembrolizumab s'insère dans le paradigme de traitement actuel comme nouveau traitement de référence du CSTN. Il ne serait pas approprié de recommander aux patients atteints d'un CSTN d'essayer d'autres traitements avant d'amorcer le pembrolizumab. Le rétrécissement de la tumeur (à l'examen clinique ou radiographique), l'amélioration de la RCp et la SSE sont des résultats d'importance clinique dans l'évaluation de la réponse au traitement.

Dans l'ensemble, l'avis des groupes de cliniciens rejoint celui des cliniciens experts consultés par l'ACMTS.

Observations des régimes d'assurance médicaments

Les régimes d'assurance médicaments soumettent des observations sur tout médicament soumis aux processus d'examen en vue du remboursement de l'ACMTS; ils soulèvent les aspects qui pourraient rendre difficile la mise en œuvre d'une recommandation.

Tableau 2 : Réponses aux questions des régimes d'assurance médicaments

Questions de mise en œuvre	Réponse
Comparateurs pertinents	
<p>L'étude KEYNOTE-522 utilise la chimiothérapie combinée au paclitaxel et à la chimiothérapie pendant 4 cycles (12 semaines), puis la doxorubicine et le cyclophosphamide pendant 4 cycles (12 semaines). Ce schéma thérapeutique est l'une des nombreuses options de chimiothérapie néoadjuvante offertes. La plupart des protocoles de chimiothérapie offerts au Canada en contexte néoadjuvant pour le CSTN de stade précoce sont à base d'anthracycline et de taxane. Quels sont les protocoles de chimiothérapie néoadjuvante appropriés en combinaison avec le pembrolizumab?</p>	<p>Le CEEP est d'accord avec la réponse des cliniciens experts. Tout protocole à base de taxane ou d'anthracycline convient pour la portion néoadjuvante de ce traitement.</p> <p>D'après les cliniciens experts, en théorie, tout protocole à base d'anthracycline et de taxane serait approprié. Ils mentionnent toutefois que des données probantes sur les protocoles à forte dose montrent qu'ils sont plus efficaces dans le traitement du CSTN et donc qu'ils améliorent la survie. Selon les experts, si un patient présente une contraindication à l'anthracycline, un protocole de chimiothérapie à base de taxane pourrait être utilisé.</p> <p>Ils soulignent que la plupart des cliniciens utiliseront probablement l'anthracycline et le cyclophosphamide combinés à une taxane (ACT). Les oncologues pourraient changer la séquence et administrer la taxane et le carboplatine en premier, puis l'anthracycline afin de se conformer à l'administration utilisée dans l'étude KEYNOTE-522. Certains cliniciens pourraient choisir d'administrer le protocole ACT à forte dose. Une autre option serait de donner chaque semaine le paclitaxel et le carboplatine pendant 12 semaines, puis l'anthracycline et le cyclophosphamide (AC), puisque le protocole AC combiné au paclitaxel chaque semaine est supérieur à l'ACT.</p> <p>Les cliniciens experts notent que bien que l'épirubicine et le docétaxel puissent être administrés de manière interchangeable avec la doxorubicine et le paclitaxel, on ne sait pas si le protocole pourrait être interchangé et offrir les mêmes taux de RCp.</p>
<p>De nombreux protocoles de chimiothérapie néoadjuvante utilisent une posologie à forte dose (en cycles de 14 jours pour les traitements à base d'anthracycline, plutôt qu'en cycles de 21 jours).</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'étude KEYNOTE-522 utilise une posologie sur 21 jours pour les cycles à base d'anthracycline. La durée de cycle de 21 jours pour la chimiothérapie est-elle appropriée? • Le schéma posologique à forte dose sera-t-il envisagé dans la combinaison avec le pembrolizumab, et dans quelles circonstances cliniques? 	<p>Le CEEP est d'accord avec la réponse des cliniciens experts selon laquelle il pourrait être raisonnable d'envisager le schéma posologique à forte dose, à la discrétion du médecin.</p> <p>Les cliniciens experts mentionnent que, selon eux, la plupart des cliniciens tenteront d'utiliser le schéma posologique à forte dose lorsque possible, puisque les données probantes indiquent qu'il procure de meilleurs résultats pour le CSTN que le traitement administré toutes les trois semaines.</p> <p>Il convient de noter que le G-CSF est permis conformément au protocole de l'essai KEYNOTE-522 pour traiter la neutropénie, à la discrétion du chercheur. On ne sait pas combien de patients ont été traités par le G-CSF ou si l'un de ces patients a contracté une</p>

Questions de mise en œuvre	Réponse
	pneumonite. Un patient du groupe du pembrolizumab est décédé d'une pneumonite.
<p>Pour le carboplatine, l'étude KEYNOTE-522 autorise un schéma posologique hebdomadaire ou toutes les trois semaines. Le taux de réponse complète à l'examen pathologique est plus élevé dans le groupe de patients recevant le carboplatine chaque semaine.</p> <p>Quel schéma posologique pour le carboplatine est le plus approprié pour cette combinaison (toutes les trois semaines ou toutes les semaines)?</p>	<p>Le CEEP partage l'avis des cliniciens experts selon lequel les deux schémas posologiques sont appropriés.</p> <p>Les cliniciens experts mentionnent que, dans la pratique, un schéma posologique hebdomadaire sera plus facile à mettre en place puisqu'ils pourront utiliser l'AC à forte dose puis passer au paclitaxel hebdomadaire avec le carboplatine hebdomadaire. Ils notent aussi que la séquence est mieux tolérée par les patients et qu'il est plus facile de reconnaître une neuropathie plus rapidement et d'ajuster le traitement.</p> <p>Les deux schémas posologiques sont appropriés; cependant, une préférence devrait être donnée à l'administration hebdomadaire étant donné le taux de RCp plus élevé, et l'option d'administration toutes les trois semaines devrait être offerte pour des raisons médicales si l'administration hebdomadaire n'est pas possible.</p>
<p>Les patients de l'étude KEYNOTE-522 ne sont pas autorisés à recevoir la capécitabine en traitement d'entretien après la chirurgie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Y a-t-il des données cliniques concernant l'efficacité et l'innocuité relatives de la capécitabine en traitement adjuvant par rapport à celles du pembrolizumab en traitement adjuvant après la chimiothérapie néoadjuvante chez cette population de patients? • Y a-t-il des données cliniques concernant la capécitabine en combinaison avec le pembrolizumab en traitement adjuvant chez cette population de patients? 	<p>Le CEEP reconnaît que le traitement de référence comprend maintenant la capécitabine en traitement adjuvant; cependant, il n'y a pas de données disponibles sur l'efficacité et l'innocuité relatives de la capécitabine en traitement adjuvant par rapport au pembrolizumab en traitement adjuvant après la chimiothérapie néoadjuvante, ni sur la capécitabine en combinaison avec le pembrolizumab en traitement adjuvant chez cette population de patients.</p> <p>Les cliniciens experts notent que, malheureusement, la principale lacune concerne la disponibilité des données. On ne sait pas avec certitude ce qui devrait être fait (c.-à-d. pas de capécitabine du tout, même s'il n'y a pas de RCp, ou l'essayer avec le pembrolizumab ou arrêter le pembrolizumab et passer à la capécitabine). Des enjeux semblables existent pour l'olaparib en traitement adjuvant.</p>
Amorce du traitement	
<p>L'essai KEYNOTE-522 admet les patients atteints d'un CSTN non métastatique et jamais traité (cT1c, N1-2 ou T2-4, N0-2 selon l'American Joint Committee on Cancer [AJCC]), sans égard à l'expression de PD-L1.</p> <ul style="list-style-type: none"> • La stadification utilisée dans l'étude KEYNOTE-522 est-elle appropriée dans le contexte de l'utilisation du pembrolizumab en traitement néoadjuvant du CSTN dans la pratique clinique? • L'expression de PD-L1 est-elle nécessaire pour que les patients atteints d'un CSTN de stade précoce puissent être admissibles au pembrolizumab en combinaison avec la chimiothérapie néoadjuvante? 	<p>Le CEEP partage l'avis des cliniciens experts selon lequel la stadification utilisée dans l'essai KEYNOTE-522 est appropriée.</p> <p>Les cliniciens experts indiquent aussi que l'expression de PD-L1 n'est pas requise pour recevoir un traitement néoadjuvant par le pembrolizumab et la chimiothérapie.</p>
<p>L'étude KEYNOTE-522 exclut les patients atteints d'une maladie de stade I et de phénotype triple négatif.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Y a-t-il une possibilité de dérive d'indication aux stades cliniques antérieurs du CSTN? 	<p>Le CEEP convient qu'une dérive d'indication est possible et que les patients atteints d'une tumeur pT1cN0 sont exclus de l'indication approuvée par Santé Canada.</p> <p>Selon les experts, le stade clinique de la maladie est le facteur ayant la plus grande influence sur le choix du traitement. Ils mentionnent</p>

Questions de mise en œuvre	Réponse
<ul style="list-style-type: none"> En ce qui concerne le choix thérapeutique chez cette population de patients, quel facteur a la plus grande influence : le phénotype triple négatif ou le stade clinique? 	<p>aussi que les tumeurs T1a/b sans atteinte ganglionnaire sont habituellement réséquées immédiatement, même si elles sont triple négatives.</p>
Poursuite du traitement ou renouvellement du remboursement	
<p>La durée totale du traitement par le pembrolizumab dans l'étude KEYNOTE-522 est de 1 an (17 doses combinées, dont 8 cycles de traitement néoadjuvant et 9 cycles de traitement adjuvant). Le pembrolizumab pouvait être administré en concomitance avec toute radiothérapie adjuvante ou pouvait être reporté à la fin de la radiothérapie.</p> <ul style="list-style-type: none"> Pour les patients qui pourraient devoir attendre entre la fin de la chimiothérapie et la chirurgie, le pembrolizumab devrait-il être poursuivi toutes les trois semaines jusqu'à la chirurgie (pour achever d'administrer un total de 17 doses combinées de la phase néoadjuvante ou adjuvante)? Pour les patients chez qui on devrait reporter des doses de pembrolizumab (p. ex. en contexte de rétablissement postopératoire ou de pause du pembrolizumab durant la radiothérapie), est-il raisonnable d'achever d'administrer le total de 17 doses au-delà de la durée des 12 mois séquentiels? Y a-t-il un échéancier approprié à l'intérieur duquel les 17 doses devraient être administrées? 	<p>À l'instar des cliniciens experts, le CEEP convient qu'en cas de retard de la chirurgie, il est raisonnable de poursuivre le pembrolizumab en monothérapie jusqu'à la chirurgie.</p> <p>Comme le mentionnent les cliniciens experts, cela se fera probablement au cas par cas, bien que la plupart du temps, il serait raisonnable de reprendre le traitement pour un total de 17 doses. Selon les cliniciens experts, si les patients doivent attendre, ils envisageraient d'arrêter le traitement plus tôt. Comme il n'y a pas de données pour orienter la prise de décision, il faut plutôt se pencher sur la situation clinique du patient. Par exemple, il pourrait être pertinent d'examiner les lignes directrices et les données sur l'efficacité d'autres tumeurs solides qui utilisent le pembrolizumab en traitement adjuvant afin d'obtenir des recommandations pratiques. Le CEEP partage l'avis des cliniciens experts selon lequel il serait raisonnable de reprendre le traitement pour un total de 17 doses.</p>
Prescription	
<p>La posologie du pembrolizumab dans l'étude KEYNOTE-522 est de 200 mg par voie intraveineuse tous les 21 jours, pour un total de 17 doses.</p> <ul style="list-style-type: none"> Si le pembrolizumab est financé, conformément à ses autres indications, les autorités de la santé utiliseront une posologie en fonction du poids corporel de 2 mg/kg (jusqu'à un plafond de 200 mg). D'autres indications du pembrolizumab utilisent des intervalles d'administration prolongés de 6 semaines (4 mg/kg jusqu'à un plafond de 400 mg). Un intervalle d'administration de 6 semaines pour le pembrolizumab est-il approprié dans le traitement du CSTN de stade précoce? 	<p>À l'instar des cliniciens experts, le CEEP convient que cette approche semble raisonnable, étant donné l'utilisation interchangeable manifeste des posologies pour d'autres sièges tumoraux.</p>
Généralisabilité	
<p>Les patients ayant un indice fonctionnel ECOG d'au moins 2 devraient-ils être admissibles au pembrolizumab dans cette indication?</p>	<p>À l'instar des cliniciens experts, le CEEP convient que les patients ayant un bon indice fonctionnel devraient être admissibles au pembrolizumab.</p> <p>Les cliniciens experts notent qu'ils ne prescriraient pas le pembrolizumab aux patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 3 ou plus. Un indice fonctionnel ECOG de 2 pourrait être raisonnable; cependant, il faut aussi prendre en considération les autres maladies comorbides.</p>

Questions de mise en œuvre	Réponse
Concernant les patients suivant un traitement actif et ayant une possibilité limitée dans le temps d'ajouter le pembrolizumab : ceux recevant actuellement la chimiothérapie néoadjuvante dans le traitement du CSTN de stade précoce devraient-ils être admissibles à l'ajout du pembrolizumab?	Le CEEP convient qu'une possibilité limitée dans le temps d'ajouter le pembrolizumab devrait être offerte. Les cliniciens experts sont généralement d'accord avec cette approche. Cependant, ils notent que si les patients ont terminé le traitement néoadjuvant, ils ne leur prescriraient pas le pembrolizumab en monothérapie adjuvante.

AC = anthracycline et cyclophosphamide; ACT = anthracycline et cyclophosphamide et taxane; AJCC = American Joint Committee on Cancer; CSTN = cancer du sein triple négatif; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; G-CSF = facteur stimulant les colonies de granulocytes; PD-L1 = ligand 1 de la protéine à mort cellulaire programmée; RCp = réponse complète à l'examen pathologique; t = taxane

Données probantes cliniques

Essai pivot

Description de l'étude

L'étude KEYNOTE-522 est un essai de phase III contrôlé par placebo, à répartition aléatoire, à double insu et multicentrique toujours en cours. Son principal objectif est d'évaluer le pembrolizumab en combinaison avec la chimiothérapie comme traitement néoadjuvant, puis en monothérapie adjuvante comparativement au placebo combiné à la chimiothérapie comme traitement néoadjuvant suivi du placebo comme traitement adjuvant chez les patients atteints d'un CSTN de stade précoce à risque élevé. L'étude a débuté en mars 2017 et est menée dans 194 centres de 21 pays en Amérique du Nord (7 centres au Canada), en Amérique du Sud, en Europe, en Asie et en Australie.

Les patients admis sont des hommes et des femmes âgés de 18 ans ou plus atteints d'un CSTN nouvellement diagnostiqué, localement avancé et confirmé centralement (selon les plus récentes lignes directrices de l'American Society of Clinical Oncology [ASCO]/College of American Pathologists [CAP]), n'ayant jamais été traité; le CSTN est localement avancé et non métastatique (M0) conformément aux critères de stadification du cancer du sein de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC), selon l'évaluation radiologique ou clinique (T1c, N1-N2; T2-T4d, N0-N2) effectuée par le chercheur.

La réponse complète à l'examen pathologique selon la définition des tumeurs ypT0/Tis ypN0 (évaluée par un pathologiste local) et la SSE (évaluée par un chercheur) sont les critères d'évaluation principaux de l'essai KEYNOTE-522. La SG, l'innocuité et la tolérabilité, et la QVLS (évaluée au moyen du questionnaire sur la qualité de vie Core 30 de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer [EORTC QLQ-C30], du questionnaire sur la qualité de vie propre au cancer du sein en 23 points de l'EORTC [EORTC QLQ-BR23] et le questionnaire EQ-5D-5L) sont d'autres critères d'évaluation secondaires et exploratoires examinés.

Les patients sont répartis aléatoirement dans un ratio de 2:1 selon 3 facteurs de stratification : la présence d'une atteinte ganglionnaire (oui ou non), la taille de la tumeur (T1/T2 par rapport à T3/T4) et le choix du protocole pour le carboplatine (toutes les 3 semaines ou chaque semaine).

À la date de fin de la collecte de données de la quatrième analyse intermédiaire (AI4), 1 608 patients avaient été évalués et 1 174 avaient été répartis aléatoirement dans l'un des groupes de l'essai. Au total, 784 patients ont reçu le pembrolizumab en combinaison avec la chimiothérapie et 390 patients ont reçu le placebo combiné à la chimiothérapie. La majorité des patients admis sont des femmes (1 seul homme), sont âgés de moins de 65 ans, sont de race blanche, sont en préménopause et ont un indice fonctionnel ECOG de 0. Plus de 80 % des patients expriment PD-L1. Dans la phase néoadjuvante, davantage de patients du groupe du pembrolizumab en combinaison avec la chimiothérapie (24,2 %) que du groupe du placebo combiné à la chimiothérapie (14,9 %) ont arrêté le traitement à l'étude. Dans la phase adjuvante, les raisons les plus courantes de l'arrêt du traitement sont les EI (5,4 %) dans le groupe du pembrolizumab et la rechute ou la récurrence (4,6 %) et le retrait au choix du participant (4,4 %) dans le groupe du placebo.

Efficacité

Survie globale

À la date de fin de la collecte de données de l'AI4 (23 mars 2021), 135 des 297 événements prédéterminés étaient survenus, représentant environ 45 % de la fraction d'information pour la SG pour les analyses finales. La SG médiane n'est pas estimable, et le RRI obtenu entre le pembrolizumab combiné à la chimiothérapie suivi du pembrolizumab et le placebo combiné à la chimiothérapie suivi du placebo est de 0,72 (IC à 95 % de 0,51 à 1,02; valeur de P [unilatérale] = 0,0321377).

Taux de réponse complète à l'examen pathologique (en utilisant ypT0/Tis ypN0)

À la date de fin de la collecte de données pour l'AI1 (24 septembre 2018), le taux de RCp est de 64,8 % (IC à 95 % de 59,9 % à 69,5 %) chez les patients recevant le pembrolizumab en combinaison avec la chimiothérapie dans la phase néoadjuvante et de 51,2 % (IC à 95 % de 44,1 % à 58,3 %) chez les patients recevant le placebo combiné à la chimiothérapie. À l'AI2 (24 avril 2019), la différence du traitement dans le taux de RCp (pembrolizumab en combinaison avec la chimiothérapie comparativement au placebo combiné à la chimiothérapie) est de 9,2 % (IC à 95 % de 2,8 % à 15,6 %) avec une valeur de P de 0,00221. Le taux de RCp avec le pembrolizumab en combinaison avec la chimiothérapie est de 64,0 % (IC à 95 % de 60,2 % à 67,6 %) comparativement à 54,7 % (IC à 95 % de 49,1 % à 60,1 %) pour le placebo combiné à la chimiothérapie dans la phase néoadjuvante. À l'AI4 (23 mars 2021), le taux de Rcp chez les patients recevant le pembrolizumab en combinaison avec la chimiothérapie est de 63 % (IC à 95 % de 59,5 % à 66,4 %) dans la phase néoadjuvante et de 55 % (IC à 95 % de 50,6 % à 60,6 %) chez les patients recevant le placebo combiné à la chimiothérapie dans la phase néoadjuvante. On note que la RCp n'est pas testée officiellement à l'AI4.

Survie sans événement

À la date de fin de la collecte de données de l'AI4 (23 mars 2021), la SSE médiane n'est pas estimable dans les deux groupes de l'étude. Le RRI de la SSE entre les deux groupes est de 0,63 (IC à 95 % de 0,48 à 0,82; valeur de P unilatérale = 0,0003093). Les résultats concordent avec les données observées dans l'ensemble des analyses intermédiaires (à l'AI2, les valeurs du RRI de la SSE sont de 0,63 [IC à 95 % de 0,43 à 0,93]; à l'AI3, le RRI de la SSE est de 0,65 [IC à 95 % de 0,48 à 0,88]). Cinq analyses de sensibilité prédéterminées sont menées pour la SSE chez la population en intention de traiter (IDT). Les résultats des analyses de sensibilité concordent avec ceux des analyses primaires (analyse de sensibilité 1 : le RRI de la SSE est de 0,64 [IC à 95 % de 0,48 à 0,84]; analyse de sensibilité 2 : le RRI de la SSE est de 0,63 [IC à

95 % de 0,48 à 0,82]; analyse de sensibilité 3 : le RRI de la SSE est de 0,65 [IC à 95 % de 0,50 à 0,85]; analyse de sensibilité 4 : le RRI de la SSE est de 0,63 [IC à 95 % de 0,48 à 0,84]; analyse de sensibilité 5 : le RRI de la SSE est de 0,63 [IC à 95 % de 0,48 à 0,82]).

Qualité de vie liée à la santé

Il convient de noter qu'aucun ajustement en fonction de la multiplicité pour tenir compte du taux d'erreur de type I n'a été effectué pour les résultats en matière de QVLS, et que les valeurs de P sont nominales. Les résultats sont considérés comme exploratoires.

Questionnaire QLQ-C30 de l'EORTC

Phase néoadjuvante

Les taux d'observance dans la phase néoadjuvante sont semblables au départ pour le QLQ-C30 de l'EORTC à la fois dans le groupe du pembrolizumab en combinaison avec la chimiothérapie puis en monothérapie (ci-après appelé le groupe du pembrolizumab) et dans le groupe du placebo en combinaison avec la chimiothérapie puis en monothérapie (ci-après appelé le groupe du placebo) parmi tous les patients (92,0 % contre 95,8 %). Après 21 semaines de suivi dans la phase néoadjuvante, le taux d'achèvement parmi tous les patients est de 80,7 % dans le groupe du pembrolizumab et dans le groupe du placebo. La variation moyenne à partir du début de l'étude au score sur la QV/l'état de santé global est de -11,24 (IC à 95 % de -12,82 à -9,66) dans le groupe du pembrolizumab contre -10,20 (IC à 95 % de -12,30 à -8,10) dans le groupe du placebo à la date de fin de la collecte de données de l'A14 (23 mars 2021). La différence moyenne des moindres carrés (MC) aux scores à l'échelle de capacités physiques fonctionnelles chez les patients recevant le pembrolizumab comparativement à ceux recevant le placebo est de -2,85 (IC à 95 % de -5,11 à -0,60). La différence moyenne des MC dans la variation à partir du début de l'étude entre les groupes au score de la QV/l'état de santé global et aux scores fonctionnels est de -1,04 (IC à 95 % de -3,46 à 1,38) pour le pembrolizumab et de -2,85 (IC à 95 % de -5,11 à -0,60) pour le placebo. La différence moyenne des MC entre les groupes pour ce qui du fonctionnement émotionnel est de -0,69 (IC à 95 % de -3,13 à 1,75).

Phase adjuvante

Les taux d'observance dans la phase adjuvante sont semblables au départ pour le QLQ-C30 de l'EORTC à la fois dans les groupes du pembrolizumab et du placebo parmi tous les participants (90,7 % contre 91,9 %) à la date de fin de la collecte de données du 23 mars 2021. Après 24 semaines de suivi dans la phase adjuvante, le taux d'observance parmi les patients est de 82,4 % dans le groupe du pembrolizumab contre 80,8 % dans le groupe du placebo. Les scores obtenus aux différentes sous-échelles vont comme suit : QV/l'état de santé global (variation moyenne à partir du début de l'étude : 2,47 [IC à 95 % de 1,05 à 3,88] contre 2,88 [IC à 95 % de 1,05 à 4,71]); capacités physiques fonctionnelles (variation moyenne à partir du début de l'étude : 1,60 [IC à 95 % de 0,46 à 2,75] contre 3,18 [IC à 95 % de 1,70 à 4,66]); et échelles de fonctionnement émotionnel (variation moyenne à partir du début de l'étude : -1,53 [IC à 95 % de -3,03 à -0,03] dans le groupe du pembrolizumab contre -0,92 [IC à 95 % de -2,88 à 1,04] dans le groupe du placebo) à la date de fin de la collecte de données de l'A14, le 23 mars 2021. La différence moyenne des MC entre les groupes pour ce qui est du score de la QV/l'état de santé global, des capacités physiques fonctionnelles et du fonctionnement émotionnel est respectivement de -0,41 (IC à 95 % de -2,60 à 1,77), de -1,57 (IC à 95 % de -3,36 à 0,21) et de -0,60 (IC à 95 % de -2,99 à 1,79).

Questionnaire QLQ-BR23 de l'EORTC

Phase néoadjuvante

Les taux d'observance dans la phase néoadjuvante sont semblables au départ pour le QLQ-BR23 de l'EORTC à la fois dans les groupes du pembrolizumab et du placebo parmi tous les participants (91,6 % contre 94,8 %) à la date de fin de la collecte de données du 23 mars 2021. Après 21 semaines de suivi dans la phase néoadjuvante, le taux d'observance parmi tous les patients est de 80,5 % dans le groupe du pembrolizumab contre 80,4 % dans le groupe du placebo. La variation moyenne des scores depuis le début de l'étude dans les groupes du pembrolizumab et du placebo va comme suit : -9,92 (IC à 95 % de -11,34 à -8,49) contre -9,78 (IC à 95 % de -11,53 à -8,03), respectivement. La différence moyenne des MC entre les groupes pour le score des symptômes mammaires du QLQ-BR23 de l'EORTC est de -0,13 (IC à 95 % de -1,92 à 1,65).

Phase adjuvante

Les taux d'observance dans la phase adjuvante sont semblables au départ pour le QLQ-BR23 de l'EORTC à la fois dans les groupes du pembrolizumab (90,5 %) et du placebo (92,2 %) parmi tous les participants à la date de fin de la collecte de données du 23 mars 2021. Après 24 semaines de suivi, le taux d'observance est de 82,2 % dans le groupe du pembrolizumab contre 80,7 % dans celui du placebo. La variation moyenne des scores à partir du début de l'étude est de -5,73 (IC à 95 % de -7,32 à -4,15) dans le groupe du pembrolizumab comparativement à -6,02 (IC à 95 % de -8,04 à -4,01) dans le groupe du placebo. La différence moyenne des MC entre les groupes pour le score des symptômes mammaires du QLQ-BR23 de l'EORTC est de 0,29 (IC à 95 % de -2,05 à 2,63).

Échelle visuelle analogique EQ-5D

Phase néoadjuvante

Les taux d'observance dans la phase néoadjuvante sont semblables au départ pour l'échelle visuelle analogique EQ-5D (EVA de l'EQ-5D) à la fois dans les groupes du pembrolizumab (92,8 %) et du placebo (96,3 %) parmi tous les participants à la date de fin de la collecte de données du 23 mars 2021. Après 21 semaines de suivi dans la phase néoadjuvante, le taux d'observance est de 80,8 % dans le groupe du pembrolizumab comparativement à 81,0 % dans le groupe du placebo. La variation moyenne des scores à l'EVA de l'EQ-5D à partir du début de l'étude est de -8,98 (IC à 95 % de -10,48 à -7,47) dans le groupe du pembrolizumab comparativement à -7,36 (IC à 95 % de 9,34 à -5,38) dans le groupe du placebo. La différence moyenne des MC entre les groupes pour le score à l'EVA de l'EQ-5D est de -1,61 (IC à 95 % de -3,87 à 0,64).

Phase adjuvante

Les taux d'observance dans la phase adjuvante sont semblables au départ pour l'EVA de l'EQ-5D à la fois dans les groupes du pembrolizumab (91,7 %) et du placebo (91,9 %) parmi tous les participants. Après 24 semaines de suivi dans la phase adjuvante, le taux d'observance est de 82,2 % dans le groupe du pembrolizumab contre 80,3 % dans le groupe du placebo. La variation moyenne depuis le début de l'étude aux scores de l'EVA de l'EQ-5D est de 1,83 (IC à 95 % de 0,66 à 3,00) dans le groupe du pembrolizumab comparativement à 2,42 (IC à 95 % de 0,91 à 3,93) dans le groupe du placebo. La différence moyenne des MC entre les groupes pour l'EVA de l'EQ-5D est de -0,59 (IC à 95 % de -2,40 à 1,23).

Innocuité

Dans l'ensemble, presque tous les patients du groupe recevant le pembrolizumab (99,2 %) et du groupe recevant le placebo (100 %) présentent au moins un EI à la date de fin de la collecte de données du 23 mars 2021. Les EI de grade 3 ou supérieur sont légèrement plus courants (82,4 %) dans le groupe du pembrolizumab que dans le groupe du placebo (78,7 %). Les EI les plus courants dans les deux groupes de traitement sont les nausées, l'alopecie, l'anémie et la neutropénie.

Les EI de grade 3 à 5 déclarés chez au moins 5 % des patients sont aussi généralement semblables entre les groupes du pembrolizumab et du placebo et incluent la neutropénie (35,23 % contre 34,4 %), la diminution de la numération des neutrophiles (19 % contre 23,7 %), l'anémie (19,5 % contre 15,7 %), la neutropénie fébrile (18,4 % contre 16,2 %) et la diminution de la numération leucocytaire (6,4 % contre 2,8 %). Dans l'ensemble, les EI menant au décès dans les groupes du pembrolizumab (0,9 %) concordent entre les sous-groupes, tout comme ceux des groupes du placebo (0,3 %). Les EI menant à l'arrêt de n'importe quel traitement de l'étude dans les phases néoadjuvante et adjuvante sont plus fréquents dans le groupe du pembrolizumab (29,9 %) que dans le groupe du placebo (15,4 %). Dans l'ensemble, la fréquence des EI menant à une réduction de la dose de la chimiothérapie est généralement semblable entre le groupe du pembrolizumab (12,8 %) et le groupe du placebo (11,3 %).

Les effets néfastes notables sont plus fréquents dans le groupe du pembrolizumab (43,6 %) que dans le groupe du placebo (21,9 %), et ceux les plus couramment observés dans les groupes du pembrolizumab et du placebo sont la colite (1,7 % contre 0,8 %), l'hyperthyroïdie (5,2 % contre 1,8 %), l'hypophysite (1,9 % contre 0,3 %), l'hypothyroïdie (15,1 % contre 5,7 %), les réactions à la perfusion (18,0 % contre 11,6 %), la néphrite (0,9 % contre 0 %), la pneumonite (2,2 % contre 1,5 %), les réactions cutanées graves (5,7 % contre 1,0 %) et le diabète de type 1 (0,5 % contre 0,3 %).

Évaluation critique

L'essai KEYNOTE-522 est un essai de phase III à répartition aléatoire, à double insu et multicentrique. Un procédé de répartition aléatoire selon un rapport de 2:1 a été utilisé, ce qui permet à davantage de patients de se retrouver dans le groupe recevant le pembrolizumab combiné à la chimiothérapie suivi du pembrolizumab que dans le groupe recevant le placebo combiné à la chimiothérapie suivi du placebo. Les caractéristiques de départ et démographiques des patients sont bien équilibrées dans les deux groupes, et le risque de biais de sélection est considéré comme faible. La méthodologie à double insu diminue le risque de biais d'exécution issu de l'évaluation de la RCp, de la SSE et de la SG. Les résultats subjectifs comme la QVLS et l'innocuité présentent aussi un faible risque de biais en raison de la méthodologie à double insu de l'essai. La SG, la SSE, la RCp et la QVLS sont considérées comme des résultats d'importance clinique dans l'essai par les cliniciens experts, les groupes de cliniciens et les groupes de défense des intérêts des patients consultés dans le cadre du présent examen. Toutes les analyses intermédiaires et par sous-groupes sont prédéterminées dans le plan statistique. Des ajustements en fonction de la multiplicité pour tenir compte des erreurs de type I sont effectués pour la RCp, la SSE et la SG conformément au plan de hiérarchisation statistique prédéterminé. Puisque les analyses par sous-groupes et de la QVLS ne sont pas ajustées pour tenir compte des erreurs de type 1, les résultats sont considérés comme exploratoires. L'ampleur du bénéfice du pembrolizumab combiné à la chimiothérapie suivi du pembrolizumab dans la phase adjuvante pour ce qui est de l'amélioration de la QVLS est incertaine, puisqu'aucun ajustement en fonction de la multiplicité pour tenir compte des erreurs de type I n'a été effectué dans les analyses.

La demande de remboursement est soumise aux fins d'examen par l'ACMTS avant l'obtention de l'AC, et la demande concorde avec l'indication proposée à Santé Canada (dans le traitement du CSTN de stade précoce chez l'adulte en combinaison avec la chimiothérapie comme traitement néoadjuvant, puis en monothérapie adjuvante après la chirurgie). Les critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude KEYNOTE-522 sont considérés comme adéquats; les caractéristiques de départ et les caractéristiques démographiques sont généralisables à la pratique canadienne selon les cliniciens experts consultés. La plupart des patients admis ont un indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1. Les cliniciens experts conviennent qu'ils pourraient envisager d'administrer le pembrolizumab aux patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 2, mais n'offrirait pas le traitement aux patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 3 ou plus. Par conséquent, l'ampleur du bénéfice du pembrolizumab chez les patients qui ne répondent pas aux critères d'inclusion de l'étude KEYNOTE-522 est incertaine. La posologie du pembrolizumab concorde avec l'indication de l'AC de Santé Canada et les cliniciens experts s'attendent à ce que des modifications de la dose soient nécessaires dans la pratique pour prendre en charge les effets toxiques associés au traitement. Le choix du comparateur dans les phases néoadjuvante et adjuvante de l'étude KEYNOTE-522 est considéré comme approprié par les experts, étant donné que l'étude a débuté avant que la capécitabine ou l'olaparib soient remboursés par les régimes publics. La RCp, la SSE et la SG sont des résultats validés recommandés par la FDA pour les essais menés auprès de patients atteints d'un CSTN. Les cliniciens experts considèrent que les résultats sont importants pour les patients atteints d'un CSTN au Canada. Certains patients admis à l'essai KEYNOTE-522 ont peut-être été évalués plus fréquemment que ne le seraient les patients dans la pratique réelle. Cela pourrait influencer sur la généralisabilité des résultats aux patients vus dans la pratique clinique réelle. Les experts notent que les patients sont évalués avant chaque cycle dans la pratique réelle et ne subissent pas nécessairement un examen d'IRM de la poitrine de manière régulière.

Comparaison de traitements indirecte

Il existe peu d'essais cliniques comparant directement le pembrolizumab en combinaison avec la chimiothérapie comme traitement néoadjuvant puis en monothérapie adjuvante à d'autres traitements chez l'adulte atteint d'un CSTN de stade précoce. Le promoteur n'a pas fourni de données probantes indirectes aux fins de cet examen. Les données probantes indirectes publiées sont examinées et résumées aux fins de cet examen afin d'aborder le manque de données probantes directes sur les comparateurs pertinents.

Description et méthodes de la métaanalyse en réseau publiée

Une métaanalyse en réseau (MR) publiée par Miyashita et ses collègues en 2020 est résumée aux fins de cet examen afin de compléter l'évaluation du pembrolizumab en combinaison avec la chimiothérapie comme traitement néoadjuvant puis en monothérapie adjuvante en comparaison à d'autres traitements chez l'adulte atteint d'un CSTN de stade précoce. La MR publiée n'évalue pas le traitement adjuvant du CSTN. Elle comprend 12 ECR et 3 008 patients atteints d'un CSTN.

Les études admissibles portent sur des patients atteints d'un CSTN recevant un traitement qui comprend l'anthracycline, le bévacizumab, le pembrolizumab, les sels de platine ou d'autres traitements (c.-à-d. des chimiothérapies autres que celles d'intérêt déjà mentionnées). La posologie de ces traitements n'est pas précisée. Les résultats d'intérêt sont le taux de RCp (définie par ypT0/is et ypN0) ou les effets toxiques, particulièrement la neutropénie fébrile; la thrombopénie de grade 3 ou supérieur; les nausées ou les

vomissements; et la diarrhée. La revue systématique ne comprend que des ECR et ne présente aucun critère additionnel concernant la méthodologie des études.

L'information au sujet du modèle statistique sélectionné pour la MR est limitée. Les auteurs indiquent qu'un modèle à effets aléatoires (EA) est utilisé pour la MR. L'hétérogénéité au sein du réseau est estimée au moyen de la statistique I^2 , où une valeur I^2 supérieure à 50 % est considérée comme un indicateur d'une hétérogénéité substantielle. Les incohérences sont évaluées au moyen de la statistique Q.

Efficacité

Selon l'analyse du taux de RCp, le taux de RCp serait plus élevé pour les traitements qui incluent des anthracyclines combinées au pembrolizumab et aux sels de platine (A plus PD plus PI) que pour les anthracyclines (rapport de risque [RR] = 0,58 (IC à 95 % de 0,43 à 0,77) et que pour les anthracyclines combinées aux sels de platine (RR = 0,79; IC à 95 % de 0,63 à 0,99). Aucune conclusion ne peut être tirée concernant les comparaisons avec les anthracyclines combinées au pembrolizumab, ou aux sels de platine, en raison de l'imprécision importante des estimations de l'effet.

Innocuité

L'analyse des résultats en matière de tolérabilité dans la MR publiée qui est présentée ici est propre au contexte néoadjuvant. Selon l'analyse du taux de neutropénie fébrile, ce dernier serait plus élevé qu'avec les anthracyclines (RR = 0,53; IC à 95 % de 0,33 à 0,86). Aucune conclusion ne peut être tirée concernant les comparaisons avec les anthracyclines combinées au pembrolizumab, les anthracyclines combinées aux sels de platine, les sels de platine, ou d'autres traitements (nœud « C ») en raison de l'imprécision importante des estimations de l'effet.

Concernant l'analyse du taux de nausées ou de vomissements de grade 3 ou supérieur, aucune conclusion ne peut être tirée pour les comparaisons avec les anthracyclines seules ou en combinaison avec les sels de platine, ou avec les sels de platine, en raison de l'imprécision importante des estimations de l'effet. Aucune conclusion ne peut être tirée pour les comparaisons au sein de l'analyse du taux de diarrhée de grade 3 ou supérieur en raison de l'imprécision importante des estimations de l'effet.

Évaluation critique

Les résultats de la MR publiée par Miyashita et ses collègues en 2020 font l'objet d'un certain nombre de limites en raison de l'absence de détails importants concernant les essais inclus et la méthodologie utilisée pour effectuer la MR. Ainsi, la pertinence de la MR est incertaine. La plupart des essais inclus dans le réseau présentent un risque élevé de biais et ne s'appliquent qu'à la phase néoadjuvante du traitement. On note une incertitude concernant la plausibilité de l'hypothèse de transitivité puisqu'on ne présente pas d'évaluation suffisante des éventuels modificateurs de l'effet. Les résultats présentés sont associés à une imprécision importante qui limite la capacité à tirer des conclusions sur la plupart des comparaisons dans le réseau. De plus, la construction de nœuds de traitements dans la MR empêche de tirer des conclusions concernant les comparaisons du pembrolizumab en combinaison avec la chimiothérapie comme traitement néoadjuvant puis en monothérapie adjuvante à d'autres options thérapeutiques propres au CSTN. Dans l'ensemble, les résultats de la MR sont incertains.

Conclusions

Les données probantes d'une étude pivot (KEYNOTE-522) et d'une MR publiée sont utilisées dans le cadre du présent examen par l'ACMTS. On ne relève aucune donnée probante additionnelle comparant directement le pembrolizumab en combinaison avec la chimiothérapie comme traitement néoadjuvant puis en monothérapie adjuvante à d'autres traitements de référence du CSTN de stade précoce. Le taux de RCp et la SSE sont les critères d'évaluation principaux évalués dans l'étude KEYNOTE-522. La RCp, la SSE et la QVLS, y compris des résultats associés à l'innocuité, évaluées dans l'essai KEYNOTE-522 sont considérées comme étant d'importance clinique par les cliniciens experts, puisqu'elles concordent avec les résultats d'importance mentionnés par les groupes de défense des intérêts des patients. La SG médiane et la SSP médiane ne sont pas estimables à l'A14; ainsi, on ne sait pas avec certitude quel est l'effet du traitement sur la SG et la SSP. Les cliniciens experts considèrent que le taux de RCp et la variation en pourcentage de ce taux, et la différence de SSE entre les deux groupes sont cliniquement importants pour les cliniciens et les patients dans la pratique clinique. Les évaluations de la QVLS sont considérées comme exploratoires en raison de l'absence d'ajustements en fonction de la multiplicité dans les analyses. Les cliniciens experts et les groupes de cliniciens affirment que le traitement néoadjuvant est le traitement de référence actuel du CSTN, et que le pembrolizumab serait l'option de traitement privilégié s'il reçoit une approbation de remboursement public. Selon les cliniciens experts, le profil d'innocuité du pembrolizumab en combinaison avec la chimiothérapie puis en monothérapie est maîtrisable dans la pratique. Les experts affirment que la plupart des oncologues ont déjà utilisé le pembrolizumab pour d'autres indications et connaissent bien ses EI. On s'attend à voir des EI liés au système immunitaire suivant l'utilisation du pembrolizumab. Les cliniciens experts et les groupes de cliniciens estiment que les effets toxiques et la progression de la maladie sont des facteurs importants à prendre en compte au moment de décider d'arrêter le traitement chez un patient. L'étude KEYNOTE-522 est un essai de phase III à répartition aléatoire et à double insu, et des ajustements en fonction de la multiplicité pour tenir compte des erreurs de type I ont été effectués dans les analyses des principaux résultats que sont la SG, la SSP et la RCp. Les résultats en matière de SG sont intermédiaires et d'autres analyses sont prévues après la survenue d'un nombre prédéterminé d'événements. Les cliniciens experts considèrent que les caractéristiques de départ et démographiques de l'étude KEYNOTE-522 sont généralisables à la pratique canadienne.

Une MR publiée par Miyashita et ses collègues en 2020 est résumée aux fins de cet examen afin de compléter l'évaluation du pembrolizumab en combinaison avec la chimiothérapie comme traitement néoadjuvant puis en monothérapie adjuvante en comparaison à d'autres traitements chez l'adulte atteint d'un CSTN de stade précoce. La MR présente des résultats sur la RCp et les EI de grade 3 propres au traitement néoadjuvant, ce qui représente une limite importante. D'autres limites méthodologiques, comme l'absence de détails importants concernant la méthodologie de la MR, le risque élevé de biais dans les études incluses, le manque d'information concernant les caractéristiques des essais inclus dans le réseau et l'imprécision des estimations présentées, empêchent de tirer des conclusions définitives sur les résultats observés pour les différents protocoles de chimiothérapie et combinaisons évalués.

Données probantes économiques

Tableau 3 : Cout et rapport cout/efficacité

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout/utilité fondée sur un modèle de Markov
Population cible	Patients atteints d'un cancer du sein triple négatif (CSTN) de stade précoce et à risque élevé
Traitements	Protocole du pembrolizumab : en combinaison avec la chimiothérapie comme traitement néoadjuvant puis en monothérapie adjuvante
Prix indiqué	Pembrolizumab à 100 mg en solution : 4 400,00 \$ le flacon de 100 mg/4 ml pour perfusion intraveineuse
Cout du traitement	Au prix soumis par le promoteur, le cout additionnel du pembrolizumab en traitement néoadjuvant et adjuvant est de 11 733 \$ par cycle de 28 jours (dose fixe de 200 mg tous les 21 jours).
Comparateur	La chimiothérapie comme traitement néoadjuvant suivie d'aucun traitement adjuvant additionnel
Perspective	Payeur de soins de santé financé par les fonds publics au Canada
Critères d'évaluation	AVAQ, AV
Horizon temporel	Vie entière (51 ans)
Principale source de données	L'étude KEYNOTE-522, un essai clinique de phase III à répartition aléatoire et à double insu comparant le pembrolizumab en combinaison avec la chimiothérapie au placebo combiné à la chimiothérapie comme traitement néoadjuvant, puis le pembrolizumab au placebo comme traitement adjuvant du CSTN de stade précoce.
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> • Le promoteur suppose que l'effet du traitement sur le report de la récurrence locorégionale (RLR) et des métastases à distance se poursuit et prend de l'ampleur longtemps après la réduction du traitement. • Des hypothèses pessimistes sont émises concernant la survie globale après la RLR et les métastases à distance, ce qui contredit les données probantes et l'opinion des cliniciens experts consultés par l'ACMTS. • Le choix de la fonction de survie fausse les résultats à l'avantage du pembrolizumab. • Le promoteur suppose une diminution de l'intensité de la dose pour estimer les couts du médicament pour le pembrolizumab. • L'analyse est restreinte aux conclusions tirées de l'étude KEYNOTE-522 dans laquelle le comparateur ne reflète pas la pratique canadienne actuelle. Ainsi, les résultats de l'analyse dépendent de la généralisabilité de l'essai KEYNOTE-522 à la pratique canadienne. L'ACMTS n'est pas en mesure d'aborder cet enjeu. • Les hypothèses concernant la dose fixe du protocole par le pembrolizumab ne reflètent pas son utilisation probable dans la pratique. • Une erreur est relevée dans le modèle, c'est-à-dire que le taux de mortalité de la population cible est plus bas que celui de la population générale.
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	Dans sa réanalyse, l'ACMTS a effectué les changements suivants : une diminution de l'effet du traitement a été appliquée, des estimations de la survie plus appropriées ont été appliquées pour la RLR et les métastases à distance, l'intensité relative de la dose a été établie à 100 % pour tous les médicaments, une nouvelle fonction de survie a été adoptée et les erreurs de programmation ont été corrigées. Le scénario de référence de l'ACMTS comprend un protocole à dose fixe pour le pembrolizumab. Une analyse de cas adopte une posologie en fonction du poids corporel pour le pembrolizumab.

Aspect	Description
	<ul style="list-style-type: none"> • Scénario de référence de l'ACMTS : RCED du protocole par le pembrolizumab comparativement à la chimiothérapie : 81 408 \$ l'AVAQ (coûts différentiels : 106 930 \$, gain d'AVAQ : 1,31) • Analyse de cas de l'ACMTS (posologie en fonction du poids corporel) : RCED du protocole par le pembrolizumab comparativement à la chimiothérapie : 67 657 \$ l'AVAQ (coûts différentiels : 89 402 \$, gain d'AVAQ : 1,31) • D'après le scénario de référence de l'ACMTS, le prix du pembrolizumab doit être réduit de 36 % pour être rentable à un seuil de 50 000 \$ l'AVAQ. Ce pourcentage diminue à 24 % si une posologie en fonction du poids corporel est utilisée.

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CSTN = cancer du sein triple négatif; RCED = rapport coût/efficacité différentiel; RLR = récurrence locorégionale

Impact budgétaire

D'après le scénario de référence de l'ACMTS, l'impact budgétaire attendu du remboursement du pembrolizumab dans le traitement néoadjuvant et adjuvant du CSTN, de la perspective des régimes d'assurance médicaments, est de 15 210 765 \$ la première année, de 55 163 378 \$ la deuxième année et de 67 716 386 \$ la troisième année, pour un impact budgétaire triennal de 138 090 529 \$. L'ACMTS note que cette analyse ne tient pas compte de l'augmentation substantielle de l'impact budgétaire qui aura lieu à l'année 4. En raison de la complexité du modèle du promoteur, on ne sait pas avec certitude si cette augmentation est causée entièrement par le moment auquel le diagnostic a été posé chez les patients.

Comité d'experts en examen du PPEA de l'ACMTS

Membres du Comité

Les D^{rs} Maureen Trudeau (présidente), Jennifer Bell, Matthew Cheung, Winson Cheung, Michael Crump, Leela John, Christian Kollmannsberger, Christopher Longo, Catherine Moltzan, Anca Prica, Adam Raymakers, Patricia Tang, Marianne Taylor et W. Dominika Wranik, MM. Daryl Bell et Cameron Lane, et M^{me} Amy Peasgood.

Date de la réunion : Le 13 juillet 2022

Absences : Un membre est absent.

Conflits d'intérêts : Aucun.