

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

# Pembrolizumab (Keytruda)

**Indication :** Combiné à une chimiothérapie, dans le traitement du cancer du sein triple négatif non résecable localement récidivant ou métastatique, chez l'adulte n'ayant jamais reçu de chimiothérapie alors que la maladie était métastatique et dont les tumeurs expriment le ligand 1 de la protéine à mort cellulaire programmée (PD-L1; score combiné positif  $\geq 10$ ), établi au moyen d'un test validé.

**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. Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. 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, combiné à une chimiothérapie, dans le traitement du cancer du sein triple négatif (CSTN) non résecable localement récidivant ou métastatique, chez l'adulte n'ayant jamais reçu de chimiothérapie alors que la maladie était métastatique, et dont les tumeurs expriment le ligand 1 de la protéine à mort cellulaire programmée (PD-L1; score combiné positif [SCP]  $\geq 10$ ), établi au moyen d'un test validé, sous réserve de certaines conditions.

### Quels sont les patients admissibles?

Keytruda ne doit être remboursé que dans le traitement du CSTN confirmé centralement dont les tumeurs expriment le PD-L1 (SCP  $\geq 10$ ), chez l'adulte en assez bonne santé (bon indice fonctionnel, selon l'évaluation d'un spécialiste) n'ayant jamais reçu de traitement de la maladie localement récidivante ou métastatique. Ne sont pas admissibles les patients qui présentent des métastases instables au système nerveux central ou chez lesquels l'immunothérapie est contraindiquée.

### Quelles sont les conditions de remboursement?

Keytruda ne doit être remboursé que s'il est prescrit en combinaison avec une chimiothérapie, s'il est administré par un clinicien ayant l'expérience du traitement du cancer du sein et si son prix est réduit.

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

- Les données probantes issues d'un essai clinique montrent que le traitement par Keytruda et une chimiothérapie retarde la propagation du cancer et prolonge la vie.
- La combinaison Keytruda et une chimiothérapie comble les besoins des personnes atteintes en ce qui a trait au ralentissement de la progression de la maladie et à la prolongation de la survie et est peu susceptible de détériorer la qualité de vie liée à la santé (QVLS).
- À la lumière de l'évaluation des données probantes menée par l'ACMTS, 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 33 millions de dollars sur les trois prochaines années.

## Autres renseignements

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

Le cancer du sein est classé selon les protéines (récepteurs) exprimées par les cellules cancéreuses. Le CSTN est un type de cancer qui n'a pas de récepteurs hormonaux de l'estrogène et de la progestérone et exprime peu le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2).

### Besoins non comblés en contexte de cancer du sein triple négatif

Les personnes atteintes d'un CSTN non résecable localement récidivant ou métastatique ont moins d'options thérapeutiques et le pronostic tend à être plus sombre que chez celles

atteintes d'autres cancers du sein invasifs. Environ 12 % des personnes atteintes d'un CSTN métastatique survivent cinq ans ou moins.

### **Combien coute Keytruda?**

Le traitement par Keytruda devrait couter environ 11 733 \$ par cycle de 28 jours, par personne. En combinaison avec une chimiothérapie, le cout par cycle de 28 jours, par personne irait de 14 107 \$ à 17 133 \$.

## Recommandation

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS recommande le remboursement du pembrolizumab combiné à une chimiothérapie, dans le traitement du cancer du sein triple négatif (CSTN) non résecable localement récidivant ou métastatique, chez l'adulte n'ayant jamais reçu de chimiothérapie alors que la maladie était métastatique et dont les tumeurs expriment le PD-L1 (SCP  $\geq$  10), établi au moyen d'un test validé, sous réserve des conditions énoncées au [tableau 1](#).

## Justification

Un essai clinique randomisé (ECR) de phase III, mené contre placebo et multicentrique (KEYNOTE-355; N = 323 patientes dont les tumeurs expriment le PD-L1 [SCP  $\geq$  10]) montre que le traitement par le pembrolizumab en combinaison avec une chimiothérapie procure un bénéfice clinique additionnel chez l'adulte atteint d'un CSTN non résecable localement récidivant ou métastatique et n'ayant jamais reçu de chimiothérapie alors que la maladie était métastatique et dont les tumeurs expriment le PD-L1 avec un SCP égal ou supérieur à 10. L'essai KEYNOTE-355 montre que comparativement au placebo combiné à une chimiothérapie, le pembrolizumab, combiné à une chimiothérapie, est associé à une amélioration statistiquement significative et d'importance clinique de la survie globale (SG) à un suivi médian de 20,2 mois (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,73; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,55 à 0,95; P = 0,0093). L'ajout du pembrolizumab montre également une amélioration statistiquement significative de la survie sans progression (SSP) (RRI = 0,65; IC à 95 % de 0,49 à 0,86; P = 0,0012) par rapport au placebo. Bien que ces données soient de nature exploratoire, l'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie ne semble pas détériorer la qualité de vie liée à la santé (QVLS) du début de l'essai à la 15<sup>e</sup> semaine. Le CEEP considère que le profil d'innocuité du pembrolizumab en combinaison avec une chimiothérapie est maîtrisable et qu'il concorde avec le profil connu du pembrolizumab.

Les observations des groupes de défense des intérêts des patients soulèvent le besoin de traitements qui prolongent la survie, maîtrisent la maladie, présentent peu d'effets secondaires et maintiennent la qualité de vie. Le CEEP conclut que le pembrolizumab, en combinaison avec une chimiothérapie, comble certains besoins des personnes atteintes d'un CSTN, car il prolonge la survie, ralentit la progression de la maladie et n'a vraisemblablement pas d'effets néfastes sur la QVLS comparativement à la chimiothérapie seule.

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 cout/efficacité différentiel (RCED) du pembrolizumab à dose fixe en combinaison avec une chimiothérapie est de 198 317 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) comparativement à la chimiothérapie seule. À ce RCED, il n'est donc pas considéré comme une option rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée. Une réduction de prix est nécessaire pour que le pembrolizumab soit considéré comme rentable au seuil établi.

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

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
<b>Instauration</b>		
<p>1. Le traitement par le pembrolizumab en combinaison avec une chimiothérapie est instauré chez l'adulte qui remplit tous les critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1.1. cancer du sein non résecable localement récidivant ou métastatique dont le traitement ne peut être à visée curative;</li> <li>1.2. jamais reçu de chimiothérapie en contexte de cancer incurable localement avancé ou métastatique;</li> <li>1.3. CSTN confirmé centralement selon les plus récentes lignes directrices de l'ASCO/CAP<sup>®</sup>;</li> <li>1.4. tumeurs exprimant le PD-L1 (SCP <math>\geq</math> 10);</li> <li>1.5. intervalle d'au moins six mois entre la fin du traitement à visée curative et la première récurrence locale ou métastatique confirmée.</li> </ul>	<p>Les données probantes de l'essai KEYNOTE-355 montrent un bénéfice clinique statistiquement significatif chez les patients qui répondent à ces critères.</p>	<p>Un dépistage de PD-L1 doit être effectué avant d'amorcer le traitement pour s'assurer que les tumeurs expriment le PD-L1 (SCP <math>\geq</math> 10).</p>
<p>2. Les patients ne correspondent pas à l'un des cas de figure suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>2.1. métastases instables au SNC;</li> <li>2.2. contreindication clinique à l'immunothérapie.</li> </ul>	<p>L'essai KEYNOTE-355 exclut les patientes présentant des métastases actives au SNC et une maladie auto-immune évolutive. Rien n'indique que ces patientes tireraient profit d'un traitement par le pembrolizumab en combinaison avec une chimiothérapie.</p>	<p>Les personnes présentant des métastases stables ou traitées au SNC devraient être admissibles à ce traitement et font partie de l'essai KEYNOTE-355.</p> <p>Les patients atteints d'une maladie auto-immune peuvent recevoir le traitement à la discrétion du médecin traitant.</p>
<p>3. L'indice fonctionnel du patient est bon.</p>	<p>L'essai KEYNOTE-355 a recruté des patientes présentant un indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1.</p>	<p>Les patients présentant un indice fonctionnel ECOG de 2 pourraient être traités à la discrétion du médecin traitant.</p>
<b>Arrêt du traitement</b>		
<p>4. Le traitement par le pembrolizumab est arrêté si l'une des situations suivantes survient :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>4.1. progression clinique de la maladie;</li> <li>4.2. apparition d'effets toxiques inacceptables.</li> </ul>	<p>Tout comme dans la pratique clinique, les patientes de l'essai KEYNOTE-355 abandonnent le traitement lorsqu'il y a progression de la maladie ou apparition d'effets toxiques inacceptables.</p>	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
5. Le pembrolizumab est remboursé pendant une durée maximale de 35 cycles (200 mg administrés toutes les 3 semaines), de 18 cycles (400 mg administrés toutes les 6 semaines) ou de 2 ans, selon l'éventualité la plus tardive. La chimiothérapie peut se poursuivre au-delà de cette période.	Les patientes de l'essai KEYNOTE-355 sont traitées par le pembrolizumab pendant une durée maximale de 35 cycles. En présence d'un bénéfice clinique, celles qui ont terminé les 35 cycles du traitement par le pembrolizumab (environ 2 ans) peuvent poursuivre la chimiothérapie seule au-delà de cette période, à la discrétion du chercheur.	Il serait acceptable d'administrer de nouveau le pembrolizumab lors d'une récurrence (jusqu'à 17 doses supplémentaires toutes les 3 semaines ou pendant au plus 1 an), avec ou sans chimiothérapie, à la discrétion du médecin traitant, chez les personnes qui ont cessé le traitement par le pembrolizumab avant qu'il y ait progression de la maladie ou si la progression survient pendant une pause du traitement.
6. En présence d'événements indésirables graves, il est possible d'arrêter l'une ou l'autre des composantes du traitement à l'étude, à la discrétion du clinicien traitant.	Selon le protocole de l'essai KEYNOTE-355, les patientes peuvent abandonner la chimiothérapie pour cause d'effets toxiques et poursuivre le traitement par le pembrolizumab seul, et vice versa.	Le traitement par le pembrolizumab peut se poursuivre en monothérapie chez les personnes qui subissent des effets toxiques attribuables au schéma de chimiothérapie.
Prescription		
7. Le pembrolizumab est prescrit en combinaison avec une chimiothérapie par un clinicien possédant une expertise dans le traitement du cancer du sein; le traitement est administré dans un établissement possédant une expertise dans l'administration d'immunothérapies.	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.	Le pembrolizumab peut être administré à raison de 400 mg par voie intraveineuse toutes les 6 semaines au lieu de 200 mg par voie intraveineuse toutes les 3 semaines. Il peut être administré en fonction du poids à raison de 2 mg/kg jusqu'à concurrence de 200 mg toutes les 3 semaines ou de 4 mg/kg jusqu'à concurrence de 400 mg toutes les 6 semaines.
8. Le pembrolizumab n'est remboursé que s'il est administré en combinaison avec une chimiothérapie (paclitaxel, nab-paclitaxel ou combinaison gemcitabine et carboplatine).	Dans l'essai KEYNOTE-355, le pembrolizumab est administré en combinaison avec soit le paclitaxel, soit le nab-paclitaxel ou la combinaison gemcitabine et carboplatine.	La chimiothérapie peut se poursuivre après l'administration des 35 cycles de pembrolizumab.
Prix		
9. Le prix est réduit.	Le RCED du pembrolizumab en combinaison avec une chimiothérapie est de 198 317 \$ lorsqu'on le compare à la chimiothérapie seule.  Une réduction de prix du pembrolizumab de 81 % serait nécessaire pour obtenir un RCED de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée comparativement à la chimiothérapie seule.	—

ASCO = American Society of Clinical Oncology; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CAP = College of American Pathologists; CSTN = cancer du sein triple négatif; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1 = ligand 1 de la protéine à mort cellulaire programmée; RCED = rapport coût/efficacité différentiel; SCP = score combiné positif; SNC = système nerveux central

## Points de discussion

- Un besoin est à combler en matière d'options thérapeutiques sûres et efficaces chez cette population, ce qui concorde avec les commentaires des groupes de défense des intérêts des patients et des groupes de cliniciens selon lesquels le CSTN métastatique est une maladie agressive dont le pronostic est sombre chez les personnes atteintes qui connaissent une récurrence au cours d'une chimiothérapie de première intention.
- En ce qui concerne les résultats de l'essai KEYNOTE-355, la SG et la SSP sont soulevées par les patients et les cliniciens comme étant des critères d'évaluation pertinents sur le plan clinique et statistiquement significatifs à l'avantage du pembrolizumab en combinaison avec une chimiothérapie. Étant donné que le pronostic du CSTN est sombre (la survie médiane étant inférieure à deux ans au cours de la chimiothérapie de première intention), les bénéfices observés par l'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie sont jugés d'importance clinique.
- En ce qui a trait au profil de toxicité observé dans l'essai KEYNOTE-355, le CEEP est d'accord avec les commentaires des cliniciens experts et des groupes de cliniciens selon lesquels la fréquence et la gravité des réactions indésirables semblent correspondre au profil d'innocuité connu du pembrolizumab. Les événements indésirables (EI) tous grades confondus survenus le plus souvent au cours du traitement par le pembrolizumab en combinaison avec une chimiothérapie sont l'anémie, la nausée, la neutropénie, l'alopécie et la fatigue. Aucune nouvelle préoccupation en matière d'innocuité n'est mentionnée en ce qui concerne les EI à médiation immunitaire.
- La posologie du pembrolizumab recommandée par Santé Canada chez la population à l'étude est de 200 mg toutes les 3 semaines ou de 400 mg toutes les 6 semaines jusqu'à ce qu'il y ait récurrence de la maladie ou apparition d'effets toxiques inacceptables ou pour une durée totale de traitement de 2 ans (24 mois ou 35 doses de 200 mg ou 18 doses de 400 mg), selon l'éventualité la plus tardive. Bien que l'essai pivot utilise un schéma posologique de 200 mg toutes les 3 semaines, la posologie de 400 mg toutes les 6 semaines et la posologie en fonction du poids corporel peuvent être adoptées par certains cliniciens dans la pratique clinique pour réduire le fardeau des ressources cliniques et des personnes atteintes.
- L'analyse pharmacoéconomique sur laquelle repose essentiellement la justification économique du CEEP relative à la recommandation prend en considération le pembrolizumab administré à dose fixe, conformément à la monographie du produit. Le CEEP s'est penché sur les résultats de l'analyse de scénario menée par l'ACMTS dans laquelle on suppose que le pembrolizumab est administré en utilisant une posologie en fonction du poids corporel. Dans cette analyse, le RCED diminue à 170 139 \$ l'AVAQ gagnée. Dans un tel scénario, une réduction de prix du pembrolizumab de 77 % serait nécessaire pour obtenir un RCED de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée. Cette analyse est associée à d'autres incertitudes puisque le traitement n'est pas évalué à partir d'une posologie en fonction du poids corporel. Ainsi, cela pourrait influencer sur l'efficacité, l'observance et les EI du traitement.

## Contexte

Le CSTN est une forme invasive de cancer du sein qui touche de 10 % à 20 % des personnes atteintes d'un cancer du sein. Il se distingue par l'absence de récepteurs de l'estrogène et de la progestérone et par peu ou pas d'expression du gène du récepteur 2 du facteur de

croissance épidermique humain (*HER2*). Il survient le plus souvent chez les femmes de moins de 40 ans, chez les femmes afro-américaines et chez les femmes porteuses d'une mutation du gène BRCA-1. Le CSTN se distingue des autres cancers du sein invasifs en ce sens qu'il a tendance à se développer et à se propager plus rapidement, les options thérapeutiques sont moins nombreuses et son pronostic tend à être plus sombre. Le taux de survie attendu à cinq ans est de 12 % pour le CSTN métastatique comparativement à 77 % pour tous les autres CSTN et à 89 % pour tous les autres types de cancer du sein.

L'approche thérapeutique de référence pour le CSTN métastatique est la monochimiothérapie par des médicaments comme les taxanes et la gemcitabine en combinaison avec le carboplatine. La SG médiane chez les personnes atteintes d'un CSTN métastatique traité par une chimiothérapie classique est de 9 à 13 mois. Une polychimiothérapie peut être administrée aux personnes chez qui la maladie est en progression ou le fardeau est plus lourd, comme dans le cas d'une atteinte viscérale qui progresse rapidement. Il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement approuvé qui cible le CSTN métastatique. Selon les experts consultés par l'ACMTS, les personnes chez qui le SCP pour l'expression de PD-L1 est plus élevé seraient plus susceptibles de tirer profit d'une immunothérapie en combinaison avec une chimiothérapie que d'une chimiothérapie seule.

Le pembrolizumab, en combinaison avec une chimiothérapie, est approuvé par Santé Canada dans le traitement du CSTN non résecable localement récidivant ou métastatique, chez l'adulte n'ayant jamais reçu de chimiothérapie alors que la maladie était métastatique et dont les tumeurs expriment le PD-L1 (SCP  $\geq 10$ ), établi au moyen d'un test validé. La posologie recommandée dans la monographie du produit est de 200 mg administrés par voie intraveineuse toutes les 3 semaines ou de 400 mg administrés par voie intraveineuse toutes les 6 semaines.

## Sources d'information utilisées par le Comité

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

- une revue systématique portant sur un essai clinique de phase III mené chez des adultes atteints d'un CSTN non résecable localement récidivant ou métastatique qui n'ont jamais reçu de chimiothérapie alors que la maladie était métastatique;
- les observations de patients recueillies par deux groupes de défense des intérêts des patients : Rethink Breast Cancer (RBC) et le Réseau canadien du cancer du sein (RCCS);
- les 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 cancer du sein triple négatif;
- les observations de trois groupes de cliniciens : le comité consultatif sur les médicaments contre les cancers du sein de Santé Ontario – Action Cancer Ontario (SO-ACO), un groupe d'oncologues canadiens traitant le cancer du sein dirigé par le Centre de cancérologie de l'Hôpital d'Ottawa et le Provincial Breast Tumour Group (Alberta);
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

## Points de vue des parties prenantes

### Observations de patients

Deux groupes de défense des intérêts des patients, le RCCS et RBC, ont soumis des observations dans le cadre de cet examen. Le RCCS a recueilli des observations par l'intermédiaire de deux sondages en ligne menés au Canada auprès de personnes atteintes d'un CSTN métastatique (premier sondage, en 2017, n = 14; deuxième sondage, en 2012, n = 87 [71 patients et 16 aidants]) et d'une recherche de littérature grise. Aucune des personnes ayant répondu aux sondages du RCCS n'a déjà été traitée par le pembrolizumab. Les commentaires de RBC proviennent d'observations générales et de perspectives obtenues par l'entremise de diverses initiatives toujours en cours (blogues de patients, groupes de soutien virtuels, groupes de travail, comités consultatifs de patients, réseaux de soutien par les pairs, Instagram et comités consultatifs scientifiques), ainsi que de sondages en ligne (N = 78), d'entrevues sur Zoom (n = 7), de rencontres individuelles (n = 2; une personne a déjà été traitée par le pembrolizumab) et de deux témoignages de personnes au Canada atteintes d'un CSTN métastatique.

Dans les observations recueillies par le RCCS, les personnes ayant répondu aux sondages soulèvent les répercussions négatives des symptômes du cancer du sein métastatique tels que la fatigue (54 %), l'insomnie (39 %) et la douleur (37 %). La majorité des personnes ayant répondu aux sondages présentent des métastases aux poumons (N = 10), suivies de métastases à d'autres parties du corps (p. ex., os, foie et cerveau). Ces symptômes et ces métastases leur imposent un lourd fardeau physique, émotionnel, psychosocial et financier qui a des répercussions négatives sur la QVLS. D'après les personnes ayant répondu aux sondages du RCCS, les traitements offerts actuellement contre le CSTN métastatique ne font que ralentir la progression de la maladie, les taux de réponse aux traitements d'intentions ultérieures sont de moins en moins élevés et même si la maladie finira par progresser, les personnes atteintes d'un CSTN métastatique cherchent à vivre les mois ou les années qui leur restent avec la meilleure QVLS possible. Les observations fournies par RBC indiquent que, surtout chez les personnes ayant reçu un diagnostic à un jeune âge, le CSTN peut avoir des effets néfastes sur leur bien-être du point de vue de la fertilité, des soins aux enfants, des relations, de l'image corporelle, des activités sociales, de l'emploi et de la santé mentale.

Les personnes des deux groupes soulèvent que les besoins à combler en matière de nouveaux traitements sont la prolongation de la survie, la maîtrise de la maladie et le maintien de la qualité de vie. D'après les observations fournies par RBC, on accorde plus d'importance aux résultats sur la santé à long terme qu'aux préoccupations immédiates comme l'atténuation des symptômes ou le traitement des effets secondaires. Les personnes ayant répondu aux sondages du RCCS s'attendent à ce que les nouveaux traitements améliorent la maîtrise de la maladie et la qualité de vie, ralentissent la progression de la maladie, aient peu d'effets secondaires et soient abordables et faciles d'accès.

Une personne de RBC atteinte d'un CSTN et qui a déjà été traitée par le pembrolizumab mentionne que ce médicament a contribué à maîtriser la maladie, à réduire la taille des tumeurs et à améliorer la QVLS.

## Observations de cliniciens

### Cliniciens experts consultés par l'ACMTS

Selon les cliniciens experts, la prolongation de la survie et l'amélioration de la qualité de vie demeurent les besoins à combler les plus importants chez les personnes atteintes d'un CSTN métastatique. Le pembrolizumab serait utilisé en contexte de première intention dans le traitement du CSTN métastatique. De leur avis, le pembrolizumab, en combinaison avec une chimiothérapie, serait le nouveau traitement de référence et remplacerait le traitement actuel (p. ex., chimiothérapie seule), plutôt que de le réserver seulement aux personnes qui sont intolérantes aux traitements existants. Le traitement par le pembrolizumab en combinaison avec une chimiothérapie conviendrait le mieux aux personnes qui satisfont aux critères d'inclusion de l'essai KEYNOTE-355. En particulier, les personnes présentant un SCP de 10 ou plus seraient admissibles au pembrolizumab. Le traitement par le pembrolizumab conviendrait le moins aux personnes qui sont réputées inaptes, sont fragiles, ont un mauvais indice fonctionnel selon l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ou sont atteintes d'une maladie auto-immune évolutive. Des examens cliniques et radiologiques sont utilisés pour évaluer régulièrement la réponse. L'expression de PD-L1 est un prédicteur de bénéfice dans les cas de CSTN métastatique. La modalité d'évaluation la plus courante est la réduction de la taille de la tumeur évaluée par des examens cliniques et radiologiques. La progression de la maladie (augmentation de la taille de la tumeur, à moins que l'on soupçonne une pseudoprogession) et l'apparition d'EI intolérables seraient prises en compte au moment de décider d'arrêter le traitement. La prescription de ce traitement dépend de la mesure dans laquelle le centre est à l'aise avec l'administration du médicament et la prise en charge des effets secondaires.

### Groupes de cliniciens

Les observations des groupes de cliniciens proviennent du comité consultatif sur les médicaments contre les cancers du sein de SO-ACO (d'après les commentaires d'un clinicien), d'un groupe d'oncologues canadiens traitant le cancer du sein dirigé par le Centre de cancérologie de l'Hôpital d'Ottawa (d'après les commentaires de six oncologues) et du Provincial Breast Tumour Group (Alberta) (d'après les commentaires de deux oncologues). 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 groupe du Centre de cancérologie de l'Hôpital d'Ottawa est composé d'oncologues de partout au Canada ayant une expertise en oncologie du sein et dans les traitements à action générale contre le CSTN avancé. Le Provincial Breast Tumour Group traite les personnes atteintes d'un CSTN en Alberta.

Les groupes de cliniciens indiquent que le traitement de première intention offert actuellement contre le CSTN métastatique, soit la chimiothérapie cytotoxique (taxane, platine et anthracycline), procure un bénéfice limité quant à l'objectif thérapeutique de ralentir la progression de la maladie et d'améliorer la durée et la qualité de vie. Des options thérapeutiques plus efficaces et tolérables constituent un besoin à combler en contexte de maladie métastatique. SO-ACO souligne que l'absence de test évaluant le SCP dans la province peut retarder l'obtention des résultats de ce test et donc retarder le diagnostic de CSTN. Tous les groupes de cliniciens mentionnent que le traitement par le pembrolizumab en combinaison avec une chimiothérapie aurait sa place en contexte de première intention contre le CSTN métastatique. Ce traitement devrait changer le paradigme thérapeutique

actuel en prenant la place de la chimiothérapie seule. Les personnes aptes à recevoir le traitement par le pembrolizumab en combinaison avec une chimiothérapie sont celles dont les tumeurs expriment le PD-L1 (SCP  $\geq$  10), l'indice fonctionnel ECOG est de 0 à 2 et le temps écoulé depuis la fin du traitement adjuvant est supérieur à six mois, ce qui concorde avec les critères d'inclusion de l'essai KEYNOTE-355. Les personnes jugées inaptes à recevoir ce traitement sont celles chez qui les tumeurs n'expriment pas le PD-L1 (SCP  $\geq$  10), la maladie exige d'autres types de traitement ou un traitement néoadjuvant ou adjuvant par le pembrolizumab a déjà été administré au stade précoce de la maladie au cours des 12 derniers mois et le risque d'effets toxiques indésirables liés à l'immunothérapie est élevé.

La réponse au traitement devrait être mesurée à l'aide d'évaluations reposant sur les symptômes, les marqueurs biologiques, les radiographies et les mesures de la taille des tumeurs. L'intervalle approprié entre les évaluations est de trois mois. L'amélioration des fonctions organiques (os, foie, poumons) et de la gravité des symptômes, le maintien ou l'amélioration de l'indice fonctionnel et la réponse tumorale radiologique montrant soit une stabilisation de la maladie ou une réponse selon les critères d'évaluation de la réponse des tumeurs solides (RECIST) sont considérés comme étant des réponses d'importance clinique. Au moment de décider d'arrêter le traitement par le pembrolizumab en combinaison avec une chimiothérapie, la progression de la maladie, les effets toxiques intolérables ou dangereux (effets toxiques à médiation immunitaire de grade 3 ou plus) et la préférence ou le refus de la personne traitée devraient être pris en compte. Les milieux ambulatoires, comme un établissement hospitalier ou une clinique spécialisée, qui comptent des spécialistes en oncologie (p. ex., oncologues, infirmières de chimiothérapie et pharmaciens spécialisés en oncologie) seraient appropriés pour administrer des traitements anticancéreux à action générale et assurer la surveillance et la prise en charge des effets toxiques liés aux traitements. De plus, le traitement par le pembrolizumab en combinaison avec une chimiothérapie est considéré par les lignes directrices reconnues à l'échelle internationale comme étant un nouveau traitement de référence. Il est bien toléré, possède un profil de toxicité maîtrisable et dans la pratique clinique canadienne, il est très bien accueilli par les personnes traitées et a une très grande valeur à leurs yeux; il est donc impératif que les personnes vivant au Canada aient accès à ce 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 cliniciens experts consultés par l'ACMTS ont fourni des conseils sur les questions de mise en œuvre qui pourraient être soulevées par les régimes d'assurance médicaments.

**Tableau 2 : Réponses aux questions des régimes d'assurance publics**

Questions de mise en œuvre	Réponses
<b>Comparateurs pertinents</b>	
En ce qui concerne le traitement de première intention du CSTN métastatique, une chimiothérapie cytotoxique est administrée seule ou en combinaison, particulièrement en présence d'une progression rapide de la maladie ou d'une atteinte viscérale. Les agents chimiothérapeutiques utilisés le plus souvent au Canada sont les taxanes (paclitaxel, docétaxel et nab-paclitaxel), les	Commentaires des régimes d'assurance médicaments pour éclairer les délibérations du CEEP.

Questions de mise en œuvre	Réponses
<p>anthracyclines (doxorubicine ou épirubicine), le carboplatine ou le cisplatine en combinaison avec la gemcitabine, la vinorelbine et la capécitabine.</p> <p>Dans certaines provinces et certains territoires, le nab-paclitaxel n'est remboursé que si les personnes ne peuvent recevoir un taxane en raison d'une contreindication à la prémédication habituelle, d'effets toxiques graves ou d'une réaction d'hypersensibilité au taxane.</p>	
<b>Amorce du traitement</b>	
<p>Quelle est la définition précise du CSTN (c.-à-d. les seuils permettant de déterminer l'absence d'ER ou de PR et l'absence d'expression du gène <i>HER2</i>) pour établir l'admissibilité au pembrolizumab?</p>	<p>À l'instar des cliniciens experts, le CEEP est d'avis que le CSTN est défini selon les plus récentes lignes directrices de l'ASCO/CAP.<sup>a</sup></p>
<p>Dans l'essai KEYNOTE-355, les patientes atteintes d'un CSTN qui ont déjà reçu un traitement contre un cancer du sein de stade I à III sont admissibles si au moins six mois se sont écoulés entre la fin du traitement à visée curative (p. ex., dernière dose de chimiothérapie adjuvante, le cas échéant) et la constatation d'une récurrence locale ou à distance de la maladie. Ces mêmes critères seraient-ils applicables pour établir l'admissibilité au pembrolizumab chez ce groupe de patientes au moment du diagnostic d'un CSTN avancé?</p>	<p>Le CEEP partage l'avis des cliniciens experts selon lequel les critères de l'essai KEYNOTE-355 sont applicables à la pratique clinique canadienne. Le traitement par le pembrolizumab en combinaison avec une chimiothérapie est acceptable si au moins six mois se sont écoulés entre la fin du traitement à visée curative et la récurrence locale ou à distance de la maladie.</p>
<p>Les personnes ayant reçu le pembrolizumab en contexte néoadjuvant ou adjuvant pour traiter un CSTN au stade précoce, sont-elles admissibles à recevoir de nouveau le pembrolizumab lorsque survient une récurrence locale ou à distance confirmée? Si oui, combien de temps devrait-il s'écouler depuis la fin du traitement néoadjuvant ou adjuvant par le pembrolizumab avant d'être admissible une fois de plus au pembrolizumab pour traiter le CSTN métastatique?</p>	<p>Dans l'essai KEYNOTE-355, 59,8 % des patientes ont déjà reçu une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante. Aucune patiente n'a reçu le pembrolizumab en contexte néoadjuvant ou adjuvant pour traiter le CSTN au stade précoce.</p> <p>Les cliniciens experts indiquent qu'à l'heure actuelle, il n'existe aucune donnée probante qui permet d'éclairer cette décision.</p> <p>Le CEEP est d'avis que le traitement par le pembrolizumab en combinaison avec une chimiothérapie peut être acceptable si la récurrence survient au moins six mois après la fin du traitement néoadjuvant ou adjuvant par le pembrolizumab.</p>
<b>Cessation du traitement</b>	
<p>Y a-t-il un nombre minimal de cycles de chimiothérapie à administrer avec le pembrolizumab?</p> <p>Chez les personnes qui subissent des effets toxiques importants liés à la chimiothérapie, est-il possible d'arrêter la chimiothérapie et de poursuivre le traitement par le pembrolizumab en monothérapie?</p> <p>En l'absence d'effets toxiques inacceptables, la chimiothérapie devrait-elle cesser en même temps que le traitement par le pembrolizumab?</p>	<p>Le CEEP et les cliniciens experts sont d'avis que puisqu'aucun nombre minimal de cycles de chimiothérapie n'est précisé dans l'essai KEYNOTE-355, il devrait en être de même dans la pratique clinique.</p> <p>Le CEEP convient avec les experts cliniciens qu'il faudrait suivre le protocole de l'essai KEYNOTE-355. Selon ce protocole, les patientes peuvent abandonner la chimiothérapie pour cause d'effets toxiques et poursuivre le traitement par le pembrolizumab seul, et vice versa.</p> <p>Le protocole de l'essai KEYNOTE-355 précise que si une patiente a reçu les 35 doses de pembrolizumab, elle peut poursuivre la chimiothérapie, à la discrétion du chercheur. De l'avis du CEEP et des cliniciens experts, dans la pratique clinique, il conviendrait de laisser au clinicien traitant le soin de décider s'il y a lieu de poursuivre la chimiothérapie.</p>

Questions de mise en œuvre	Réponses
<p>La durée du traitement par le pembrolizumab faisant l'objet de la demande est jusqu'à ce qu'il y ait progression de la maladie ou apparition d'effets toxiques inacceptables ou de 24 mois (ou 35 doses si administrées toutes les 3 semaines ou 18 doses si administrées toutes les 6 semaines), selon l'éventualité la plus tardive, chez les personnes qui ne montrent aucune progression de la maladie. Si le pembrolizumab est arrêté pour d'autres raisons que la progression de la maladie ou une intolérance au médicament, après les 24 premiers mois du traitement, les personnes sont-elles admissibles à un autre traitement de 12 mois lorsque survient une récurrence de la maladie, comme c'est le cas pour d'autres indications du pembrolizumab?</p> <p>Dans ce cas, la chimiothérapie administrée (s'il y a lieu) est-elle la même ou différente?</p>	<p>Le CEEP et les cliniciens experts sont d'accord pour dire qu'il serait acceptable d'administrer de nouveau le pembrolizumab en présence d'une récurrence (jusqu'à 17 doses supplémentaires toutes les 3 semaines ou pendant au plus 1 an) à la discrétion du médecin traitant, chez les personnes qui ont cessé le pembrolizumab avant qu'il y ait progression de la maladie ou si la progression survient pendant une pause du traitement. Ces critères concordent avec ceux du protocole de l'essai KEYNOTE-355.</p> <p>Selon le protocole de l'essai KEYNOTE-355, les patientes qui amorcent un retraitement par le pembrolizumab peuvent également recevoir une chimiothérapie, à la discrétion du médecin traitant. Le protocole indique également que les patientes doivent recevoir le même type d'agent chimiothérapeutique que lors du traitement initial.</p> <p>À l'instar des cliniciens experts, le CEEP est d'avis qu'à la discrétion du médecin traitant, les personnes qui amorcent un retraitement par le pembrolizumab peuvent également recevoir une chimiothérapie.</p>
<b>Prescription</b>	
<p>Par souci d'uniformité, les provinces et les territoires envisageraient d'appliquer une posologie du pembrolizumab en fonction du poids corporel jusqu'à une certaine limite (p. ex., 2 mg/kg toutes les trois semaines jusqu'à une dose maximale de 200 mg ou 4 mg/kg toutes les six semaines jusqu'à une dose maximale de 400 mg), comme c'est le cas pour d'autres indications.</p>	<p>Commentaires des régimes d'assurance médicaments pour éclairer les délibérations du CEEP.</p>
<p>Dans l'essai KEYNOTE-355, il est possible de choisir parmi trois schémas de chimiothérapie à administrer avec le pembrolizumab, soit celui du nab-paclitaxel, soit celui du paclitaxel ou celui de la gemcitabine en combinaison avec le carboplatine. Le choix du schéma de chimiothérapie devrait-il être à la discrétion du médecin traitant en fonction des normes locales de son établissement dans le cas du CSTN métastatique? Un schéma de chimiothérapie particulier est-il à privilégier?</p>	<p>Le CEEP, à l'instar des cliniciens experts, est d'avis que les schémas de chimiothérapie utilisés dans l'essai KEYNOTE-355 (c.-à-d. paclitaxel, nab-paclitaxel ou gemcitabine plus carboplatine) sont couramment utilisés et reflètent la pratique clinique. Les autres combinaisons sont rares; toutefois, chez les personnes présentant une intolérance (p. ex., effets secondaires, allergies) aux schémas de chimiothérapie utilisés dans l'essai KEYNOTE-355, il serait acceptable d'utiliser d'autres agents chimiothérapeutiques, choisis en fonction des caractéristiques personnelles.</p>
<b>Généralisabilité</b>	
<p>Seules les personnes présentant un indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1 sont admissibles à l'essai KEYNOTE-355. Les personnes présentant un indice fonctionnel ECOG supérieur à 1 devraient-elles être admissibles à ce traitement?</p>	<p>L'essai KEYNOTE-355 comprend des patientes présentant un indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1. Le CEEP et les cliniciens experts s'accordent pour dire qu'il serait acceptable de généraliser les résultats de l'essai KEYNOTE-355 aux personnes présentant un indice fonctionnel ECOG de 2, à la discrétion du médecin traitant.</p>

Questions de mise en œuvre	Réponses
<p>Si une personne commence par un traitement de chimiothérapie, le pembrolizumab peut-il être ajouté par la suite, pour autant que tous les autres critères d'admissibilité soient satisfaits et qu'aucune progression de la maladie n'ait eu lieu?</p> <p>Répondre à cette question en fonction des deux scénarios suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• un retard dans l'obtention des résultats relatifs à l'expression de PD-L1 ou tout autre retard lié à l'accès au pembrolizumab, mais où la chimiothérapie doit être amorcée avant que cette information soit disponible;</li> <li>• une possibilité limitée dans le temps : au moment où le remboursement public serait accordé pour les personnes qui ont amorcé une chimiothérapie de première intention et satisfont tous les critères d'admissibilité, mais qu'au moment où la chimiothérapie a été amorcée, le pembrolizumab n'était pas encore remboursé.</li> </ul>	<p>Les cliniciens experts indiquent qu'un court délai (par exemple, dans les six semaines suivant le début de la chimiothérapie pour concorder avec une fréquence d'administration du pembrolizumab couramment utilisée) peut être acceptable pour ajouter le pembrolizumab après avoir amorcé la chimiothérapie.</p> <p>Le CEEP indique qu'il devrait être possible d'ajouter le pembrolizumab à la chimiothérapie pour les deux scénarios (c.-à-d. en cas de retards pour commencer le pembrolizumab et dans le cas d'une possibilité limitée dans le temps) à condition qu'il n'y ait aucune progression de la maladie pendant la chimiothérapie.</p>
<p>Le pembrolizumab devrait-il être ajouté au traitement des personnes qui reçoivent actuellement une chimiothérapie contre le CSTN métastatique (à condition qu'elles n'aient jamais été traitées par un inhibiteur de point de contrôle immunitaire), quelle que soit l'intention de traitement, pourvu que les tumeurs expriment le PD-L1 (SCP ≥ 10)?</p>	<p>Le CEEP et les cliniciens experts s'accordent pour dire que les données probantes sont insuffisantes pour formuler une recommandation d'utilisation du pembrolizumab au-delà du contexte de première intention pour le CSTN métastatique, soit le contexte à l'étude de l'essai KEYNOTE-355.</p>
<b>Prestation de soins</b>	
<p>Le test du SCP pour l'expression de PD-L1 pour le cancer du sein doit être concrétisé et financé dans les provinces et les territoires concernés au moment de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement du pembrolizumab ou avant.</p>	<p>Commentaire des régimes d'assurance médicaments pour éclairer les délibérations du CEEP.</p>
<b>Aspects systémique et économique</b>	
<p>L'impact budgétaire global du pembrolizumab est préoccupant en raison du volume de personnes atteintes d'un CSTN qui pourraient être admissibles et du coût du pembrolizumab. À l'heure actuelle, tous les comparateurs utilisés pour la chimiothérapie, sauf le nab-paclitaxel, ont des versions génériques sur le marché.</p>	<p>Commentaire des régimes d'assurance médicaments pour éclairer les délibérations du CEEP.</p>

ASCO = American Society of Clinical Oncology; CAP = College of American Pathologists; CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS; CSTN = cancer du sein triple négatif; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ER = récepteurs des estrogènes; HER2 = récepteur 2 du facteur de croissance épidermique; PD-L1 = ligand 1 de la protéine à mort cellulaire programmée; PR = récepteur de la progestérone; SCP = score combiné positif

## Données probantes cliniques

### Étude pivot

#### Description de l'étude

L'essai KEYNOTE-355 est un ECR de phase III, multicentrique, mené à double insu contre placebo et comportant deux parties. Il vise surtout à évaluer l'efficacité et l'innocuité

du pembrolizumab en combinaison avec une chimiothérapie par rapport au placebo en combinaison avec une chimiothérapie chez des personnes atteintes d'un CSTN non résecable localement récidivant ou métastatique qui n'ont jamais reçu une chimiothérapie contre une maladie métastatique. L'essai a commencé en août 2016 et a été mené dans 251 centres de 29 pays en Amérique du Nord (5 centres au Canada, N = 34), en Amérique du Sud, en Europe, en Asie et en Australie. Il comporte deux parties. La première partie consiste en une phase de rodage portant sur l'innocuité (N = 30) et la deuxième partie consiste à évaluer l'efficacité (N = 847). Les patientes de la première partie ne font pas partie de la deuxième partie. Aux fins du présent examen de l'ACMTS, l'évaluation ne porte que sur la deuxième partie. Les deux critères d'évaluation principaux de l'efficacité sont la SG et la SSP chez l'ensemble des patientes et chez celles dont les tumeurs expriment le PD-L1. Les critères d'évaluation secondaires sont le taux de réponse objective (TRO), la durée de la réponse (DR), le taux de maîtrise de la maladie (TMM) et la QVLS chez l'ensemble des patientes et chez celles dont les tumeurs expriment le PD-L1. L'objectif principal de l'essai est considéré comme étant atteint si la combinaison du pembrolizumab et de la chimiothérapie est supérieure à la combinaison du placebo et de la chimiothérapie pour ce qui est de la SSP ou de la SG soit chez l'ensemble des patientes ou chez celles dont les tumeurs expriment le PD-L1 (SCP  $\geq 1$  ou SCP  $\geq 10$ ) au moment de l'analyse intermédiaire (AI) ou de l'analyse finale (AF) (SG seulement). Étant donné que l'indication relative à la demande de remboursement soumise par le promoteur vise les personnes chez qui l'expression de PD-L1 montre un SCP égal ou supérieur à 10, cet examen porte essentiellement sur ce type de personnes. Au total, 1 372 patientes ont été évaluées, parmi lesquelles 847 ont été réparties aléatoirement dans un rapport de 2:1 dans deux groupes, l'un recevant le pembrolizumab en combinaison avec une chimiothérapie (N = 566) et l'autre recevant le placebo en combinaison avec une chimiothérapie (N = 281). La répartition aléatoire est stratifiée en fonction de trois facteurs :

- le type de chimiothérapie administrée au cours de l'essai (paclitaxel ou nab-paclitaxel ou combinaison gemcitabine et carboplatine);
- l'expression du PD-L1 au début de l'essai (SCP  $\geq 1$  ou  $< 1$ );
- un traitement antérieur par la même classe d'agents chimiothérapeutiques en contexte néoadjuvant ou adjuvant (oui ou non).

Le traitement doit se poursuivre jusqu'à ce qu'il y ait confirmation d'une progression de la maladie ou jusqu'au décès. Les traitements à l'étude administrés au cours de l'essai demeurent à l'insu des patientes et des chercheurs. Au total, 75,1 % des patientes présentent une tumeur exprimant le PD-L1 avec un SCP  $\geq 1$  et 38,1 % présentent une tumeur exprimant le PD-L1 avec un SCP  $\geq 10$ . Toutes les personnes recrutées sont des femmes. La majorité d'entre elles ont moins de 65 ans, sont de race blanche, sont ménopausées et présentent un indice fonctionnel ECOG de 0. Chez les patientes présentant un SCP  $\geq 10$ , le nombre médian d'administrations du traitement à l'étude est de 35,1 pour le groupe du pembrolizumab et de 22,6 pour celui du placebo. Le nombre médian d'administrations de chacune des composantes des traitements à l'étude (pembrolizumab combiné à une chimiothérapie contre placebo combiné à une chimiothérapie) est de : 11,0 contre 8,8 pour le pembrolizumab; 23,5 contre 15,0 pour le nab-paclitaxel; 19,0 contre 14,0 pour le paclitaxel; 13,0 contre 14,0 pour la gemcitabine; 13,0 contre 14,0 pour le carboplatine.

Trois AI et une AF de l'efficacité ont été prévues pour la deuxième partie de l'essai KEYNOTE-355. L'AF de l'essai (date limite de collecte des données du 15 juin 2021) est déclenchée par le nombre d'événements et la durée du suivi et doit être effectuée après avoir constaté environ 500 événements de SG parmi toutes les patientes ou après environ 23 mois

depuis la répartition aléatoire de la dernière patiente, selon l'éventualité la plus tardive. L'AF des résultats du TRO a été réalisée à la première AI, et l'AF de la SSP a été réalisée à la deuxième AI.

L'AF est au cœur du présent examen de l'ACMTS, qui concorde avec les résultats de la première et de la deuxième AI.

### **Efficacité**

Tous les résultats sur l'efficacité sont mentionnés pour le sous-ensemble de patientes dont les tumeurs expriment le PD-L1 (SCP  $\geq$  10).

#### ***Survie globale***

À la date limite de collecte des données de l'AF (15 juin 2021), l'essai KEYNOTE-355 satisfait au critère d'évaluation principal de la SG chez les patientes atteintes d'un CSTN non résécable localement récidivant ou métastatique et dont les tumeurs expriment le PD-L1 (SCP  $\geq$  10). La SG médiane est de 23,0 mois (IC à 95 % de 19,0 à 26,3) dans le groupe du pembrolizumab en combinaison avec une chimiothérapie et de 16,1 mois (IC à 95 % de 12,6 à 18,8) dans celui du placebo en combinaison avec une chimiothérapie. Le RRI de la SG obtenu pour la comparaison entre le pembrolizumab en combinaison avec une chimiothérapie et le placebo en combinaison avec une chimiothérapie est de 0,73 (IC à 95 % de 0,55 à 0,95; P = 0,0093). Dans l'ensemble, le traitement par le pembrolizumab en combinaison avec une chimiothérapie montre une amélioration statistiquement significative et d'importance clinique de la SG qui représente une diminution du risque de décès de 27 % chez les patientes dont les tumeurs expriment le PD-L1 (SCP  $\geq$  10).

#### ***Qualité de vie liée à la santé***

Les questionnaires suivants ont été utilisés pour évaluer la QVLS : le questionnaire de 30 questions sur la qualité de vie de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC QLQ-C30), le module du cancer du sein de 23 questions du questionnaire EORTC QLQ (EORTC QLQ-BR23) et l'échelle visuelle analogique du questionnaire EuroQol 5-Dimensions (EQ-5D VAS). Dans l'ensemble, tous les questionnaires ne montrent aucune différence entre les groupes en ce qui a trait à la QVLS du début de l'essai et la 15<sup>e</sup> semaine.

#### ***Survie sans progression***

À la date limite de collecte des données de la deuxième AI (11 décembre 2019), l'essai KEYNOTE-355 satisfait au critère d'évaluation principal de la SSP chez les patientes dont les tumeurs expriment le PD-L1 (SCP  $\geq$  10). À la deuxième AI, la SSP médiane est de 9,7 mois dans le groupe du pembrolizumab en combinaison avec une chimiothérapie et de 5,6 mois dans celui du placebo en combinaison avec une chimiothérapie. Le RRI de la SSP est de 0,65 (IC à 95 % de 0,49 à 0,86; P = 0,0012). Si l'on se fie aux critères de réussite prédéfinis, le traitement par le pembrolizumab en combinaison avec une chimiothérapie montre une amélioration statistiquement significative de la SSP par rapport au traitement par le placebo en combinaison avec une chimiothérapie chez les patientes dont les tumeurs montrent un SCP égal ou supérieur à 10.

Les résultats relatifs à la SSP de l'AF concordent avec ceux de la deuxième AI. À la date limite de collecte des données de l'AF (15 juin 2021), un total de 144 événements (65,5 %) de SSP étaient survenus dans le groupe du pembrolizumab en combinaison avec une chimiothérapie comparativement à 81 (78,6 %) dans celui du placebo en combinaison avec

une chimiothérapie chez les patientes dont les tumeurs expriment le PD-L1 avec un SCP égal ou supérieur à 10. À l'AF, le RRI de la SSP est de 0,66 (IC à 95 % de 0,50 à 0,88; P = 0,0018) chez ces mêmes patientes. La SSP médiane est de 9,7 mois (IC à 95 % de 7,6 à 11,3) dans le groupe du pembrolizumab en combinaison avec une chimiothérapie comparativement à 5,6 mois (IC à 95 % de 5,3 à 7,5) dans celui du placebo en combinaison avec une chimiothérapie chez les patientes dont les tumeurs expriment le PD-L1 avec un SCP égal ou supérieur à 10. Dans l'ensemble, le traitement par le pembrolizumab en combinaison avec une chimiothérapie continue de montrer une amélioration statistiquement significative de la SSP par rapport au traitement par le placebo en combinaison avec une chimiothérapie chez les patientes dont les tumeurs expriment le PD-L1 (SCP ≥ 10).

#### ***Taux de réponse objective***

À la date limite de collecte des données de l'AF, on constate 116 (52,7 %) réponses objectives (IC à 95 % de 45,9 à 59,5 %) dans le groupe du pembrolizumab comparativement à 42 (40,8 %) (IC à 95 % de 31,2 à 50,9 %) dans celui du placebo chez les patientes dont les tumeurs expriment le PD-L1 avec un SCP de 10 ou plus. Le critère d'évaluation secondaire relatif au TRO chez l'ensemble des patientes et chez celles dont les tumeurs expriment le PD-L1 avec un SCP de 1 ou plus a été analysé au moment de la première AI, mais pas officiellement au moment de l'AF. Le TRO chez les patientes dont les tumeurs expriment le PD-L1 avec un SCP de 10 ou plus n'a fait l'objet d'aucun ajustement pour tenir compte de la multiplicité. Ces résultats du TRO provenant de l'AF sont cohérents avec ceux de la première AI.

#### ***Durée de la réponse***

Au moment de l'AF, la DR médiane est plus longue dans le groupe du pembrolizumab en combinaison avec une chimiothérapie (12,8 mois) que dans celui du placebo en combinaison avec une chimiothérapie (7,3 mois) chez les patientes dont les tumeurs expriment le PD-L1 avec un SCP égal ou supérieur à 10. Le délai de réponse médian est de 1,9 mois dans les deux groupes. Les résultats relatifs à la DR issus de l'AF concordent avec ceux de la deuxième AI et montrent que le bénéfice de la DR est maintenu dans le groupe du pembrolizumab en combinaison avec une chimiothérapie sur une durée plus longue de suivi. La proportion de patientes ayant obtenu une réponse prolongée à 6 mois ou plus et à 12 mois ou plus selon la méthode d'estimation de Kaplan-Meier est respectivement de 87,1 % et de 55,5 % pour le groupe du pembrolizumab en combinaison avec une chimiothérapie et respectivement de 55,5 % et de 37,9 % pour celui du placebo en combinaison avec une chimiothérapie.

#### ***Effets néfastes (innocuité)***

Dans l'ensemble, pratiquement toutes les patientes du groupe du pembrolizumab en combinaison avec une chimiothérapie (99,6 %) et du groupe du placebo en combinaison avec une chimiothérapie (98,2 %) avaient connu au moins un EI à la date limite de collecte des données du 15 juin 2021. Des EI de grade 3 ou plus sont survenus un peu plus souvent dans le groupe du pembrolizumab en combinaison avec une chimiothérapie (77,9 %) que dans celui du placebo en combinaison avec une chimiothérapie (73,7 %). Les EI survenus le plus souvent dans les deux groupes sont la neutropénie, la diminution de la numération des neutrophiles, l'anémie, la thrombopénie, la diminution de la numération leucocytaire et la leucopénie.

Les EI de grade 3 à 5 survenus chez au moins 5 % des patientes sont également semblables en général dans les deux groupes de traitement et comprennent la neutropénie (30,1 % des patientes du groupe du pembrolizumab en combinaison avec une chimiothérapie contre 30,2 % des patientes du groupe du placebo en combinaison avec une chimiothérapie), la diminution de la numération des neutrophiles (18 % contre 20,3 %), l'anémie (18 %

contre 16,4 %), la thrombopénie (11,2 % contre 11,7 %) et la diminution de la numération leucocytaire (10,5 % contre 10,3 %). Dans l'ensemble, 3,0 % des EI ont mené au décès dans le groupe du pembrolizumab en combinaison avec une chimiothérapie contre 1,8 % dans celui du placebo en combinaison avec une chimiothérapie. La proportion d'abandons de traitement pour cause d'EI est plus élevée dans le groupe du pembrolizumab en combinaison avec une chimiothérapie (10,7 %) que dans celui du placebo en combinaison avec une chimiothérapie (5,3 %).

Des effets néfastes notables sont survenus plus souvent dans le groupe du pembrolizumab en combinaison avec une chimiothérapie que dans celui du placebo en combinaison avec une chimiothérapie, sauf dans le cas des réactions liées à la perfusion. Les effets néfastes notables survenus le plus souvent dans les groupes de traitement sont l'hypothyroïdie (15,8 % des patientes du groupe du pembrolizumab en combinaison avec une chimiothérapie contre 3,2 % des patientes du groupe du placebo en combinaison avec une chimiothérapie), l'hyperthyroïdie (4,3 % contre 1,1 %), les réactions liées à la perfusion (3,7 % contre 5,0 %) et la pneumonite (2,5 % contre 0 %).

### Évaluation critique

Dans l'essai KEYNOTE-355, la cohérence entre les résultats intermédiaires et les résultats finaux contribue à renforcer la robustesse des résultats au moment de l'AF. Par exemple, la SSP évaluée au moment de l'AF n'a pas été évaluée en bonne et due forme d'après le plan d'analyse statistique hiérarchique, mais ces résultats sont cohérents avec ceux de la deuxième AI, où la signification statistique du résultat est démontrée.

Une préoccupation possible de l'essai KEYNOTE-355 est l'absence d'un facteur de stratification de la randomisation correspondant aux patientes dont les tumeurs expriment le PD-L1 avec un SCP égal ou supérieur à 10 ou inférieur à 10, qui est au cœur de cet examen en vue du remboursement du médicament (sous-population de patientes dont les tumeurs expriment le PD-L1 avec un  $SCP \geq 10$ ). Cela peut avoir contribué à des déséquilibres entre les groupes de traitement, surtout concernant la possibilité de covariables confusionnelles inconnues. Dans le rapport des examinateurs de Santé Canada, la même préoccupation a été soulevée et le promoteur y a répondu, indiquant qu'une analyse d'évaluation et de sensibilité concernant la possibilité d'un déséquilibre chez la population présentant un SCP égal ou supérieur à 10 a été réalisée. On en arrive à la conclusion que les répercussions de l'absence du facteur de stratification correspondant au SCP égal ou supérieur à 10 seraient minimales, et que les déséquilibres dans les facteurs de départ sont limités et ne modifient pas la conclusion de l'analyse principale. Le rapport des examinateurs de Santé Canada indique que les réponses du promoteur à cette préoccupation sont jugées détaillées et suffisantes. L'évaluation de la QVLS comporte des analyses exploratoires; on rapporte des résultats sur la QVLS jusqu'à la 15<sup>e</sup> semaine, bien que ce moment ne donne peut-être pas une image précise de l'expérience des patientes traitées par le pembrolizumab en combinaison avec une chimiothérapie pendant une période prolongée. Le moment de l'évaluation établi à la 15<sup>e</sup> semaine a été choisi pour assurer un taux de remplissage des questionnaires d'au moins 60 % et un taux d'adhésion d'au moins 80 % en ce qui concerne les évaluations des résultats rapportés par les patientes pour assurer la validité du modèle longitudinal des variations de scores des résultats rapportés par les patientes au fil du temps. Les analyses effectuées sur les résultats rapportés par les patientes sont de nature non inférentielle.

Les cliniciens experts consultés considèrent que les critères d'inclusion et d'exclusion de l'essai KEYNOTE-355 sont appropriés et que les caractéristiques démographiques et de

départ sont généralisables à la pratique canadienne. L'ampleur du bénéfice du pembrolizumab chez les personnes qui ne répondent pas aux critères d'inclusion indiqués dans l'essai KEYNOTE-355 est incertaine. Le choix de la chimiothérapie dans l'essai KEYNOTE-355 est jugé approprié par les cliniciens experts consultés par l'ACMTS, tout comme la durée du suivi. Ils indiquent que les médicaments concomitants autorisés dans l'essai KEYNOTE-355 sont également utilisés couramment dans la pratique canadienne et sont jugés appropriés.

## Comparaison de traitements indirecte

### Description et méthodes de la métaanalyse en réseau publiée

La comparaison de traitements indirecte (CTI) soumise par le promoteur rend compte d'une revue systématique et d'une métaanalyse en réseau bayésienne visant à évaluer l'efficacité relative et l'innocuité du pembrolizumab en combinaison avec une chimiothérapie comparativement à d'autres traitements, dont ceux par le nab-paclitaxel ou le paclitaxel, l'atézolizumab en combinaison avec le nab-paclitaxel, le bévacizumab en combinaison avec le paclitaxel, le carboplatine, le docétaxel, l'ixabépilone en combinaison avec le bévacizumab, le bévacizumab en combinaison avec le nab-paclitaxel et le pembrolizumab en combinaison avec le nab-paclitaxel ou le paclitaxel en contexte de première intention chez des personnes atteintes d'un CSTN non résecable localement récidivant ou métastatique jamais traité. Les critères d'évaluation d'intérêt de l'efficacité sont la SSP et la SG.

### Efficacité

La CTI soumise par le promoteur indique qu'en ce qui concerne les résultats relatifs à la SG, le pembrolizumab, en combinaison avec une chimiothérapie, est supérieur au nab-paclitaxel ou au paclitaxel (RRI = 0,54; ICr à 95 % de 0,36 à 0,82), au carboplatine (RRI = 0,36; ICr à 95 % de 0,19 à 0,68) et au docétaxel (RRI = 0,30; IC à 95 % de 0,17 à 0,55).

La CTI soumise par le promoteur indique qu'en ce qui concerne les résultats relatifs à la SSP, le pembrolizumab, en combinaison avec une chimiothérapie, est supérieur au nab-paclitaxel ou au paclitaxel (RRI = 0,51; IC à 95 % de 0,33 à 0,78). Toutefois, il n'est pas supérieur aux autres comparateurs inclus dans la CTI pour ce critère d'évaluation.

### Évaluation critique

En raison des limites liées à la disponibilité des données, la CTI soumise par le promoteur n'a pas été en mesure de recueillir les caractéristiques de départ des personnes des essais inclus ni de les comparer; elle n'a pas été en mesure non plus d'estimer l'hétérogénéité entre les essais en raison du petit nombre d'essais faisant partie du réseau. Par conséquent, les résultats de la CTI sont très incertains et on ne peut tirer aucune conclusion définitive sur l'efficacité relative du pembrolizumab en combinaison avec une chimiothérapie par rapport à celle des comparateurs pertinents sauf dans le cas des données probantes directes provenant de l'essai KEYNOTE-355.

### Autres données pertinentes

Aucune étude de prolongation à long terme ni autre étude pertinente n'est incluse dans la demande du promoteur à l'ACMTS.

## Conclusions

Les données probantes d'un essai pivot (KEYNOTE-355) et d'une CTI soumise par le promoteur sont utilisées dans le cadre du présent examen de l'ACMTS. Les bénéfices associés à la SG et à la SSP constatés dans l'essai KEYNOTE-355 concernant le pembrolizumab en combinaison avec une chimiothérapie par rapport au placebo en combinaison avec une chimiothérapie chez les patientes dont les tumeurs expriment le PD-L1 avec un SCP égal ou supérieur à 10 sont statistiquement significatifs, sont jugés d'importance clinique par les cliniciens experts et concordent avec les paramètres importants pour les groupes de défense des intérêts des patients. Les critères d'évaluation secondaires, soit le TRO et la DR, corroborent les résultats observés concernant la SG et la SSP. Rien ne semble indiquer que l'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie entraîne une diminution importante de la QVLS du début de l'essai à la 15<sup>e</sup> semaine. La CTI soumise par le promoteur compare l'efficacité du pembrolizumab en combinaison avec une chimiothérapie à celle d'autres comparateurs, et d'après les résultats relatifs à la SG, le pembrolizumab, en combinaison avec une chimiothérapie, est supérieur au nab-paclitaxel ou au paclitaxel, au carboplatine et au docétaxel. Pour ce qui est de la SSP, il est supérieur au nab-paclitaxel ou au paclitaxel, mais pas aux autres traitements. Toutefois, aucune conclusion définitive ne peut être tirée des résultats de la CTI en raison de plusieurs limites. Aucune nouvelle préoccupation en matière d'innocuité n'est soulevée concernant l'utilisation du pembrolizumab en combinaison avec une chimiothérapie dans le traitement du CSTN non résécable localement récidivant ou métastatique. Les cliniciens experts affirment que les oncologues utilisent déjà le pembrolizumab pour d'autres indications et connaissent bien ses EI.

## Données probantes économiques

**Tableau 3 : Cout et rapport cout/efficacité**

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout-utilité Modèle à survie partitionnée
Population cible	Adultes atteints d'un CSTN non résécable localement récidivant ou métastatique dont les tumeurs expriment le PD-L1 (SCP ≥ 10) et qui n'ont jamais reçu de chimiothérapie contre la maladie non résécable récidivante ou métastatique.
Traitements	Pembrolizumab (200 mg administrés toutes les trois semaines ou 400 mg administrés toutes les six semaines jusqu'à ce qu'il y ait progression de la maladie, apparition d'effets toxiques inacceptables ou jusqu'à 24 mois ou 35 doses pour la dose de 200 mg ou 18 doses pour la dose de 400 mg, selon l'éventualité la plus tardive) en combinaison avec une chimiothérapie (nab-paclitaxel, paclitaxel, ou gemcitabine plus carboplatine)
Prix indiqué	4 400 \$ le flacon de 100 mg/4 ml
Cout du traitement	11 733 \$ par cycle de 28 jours. En combinaison avec une chimiothérapie, le cout d'un cycle de 28 jours va de 14 107 \$ à 17 133 \$, selon la chimiothérapie utilisée.
Comparateur	Chimiothérapie (nab-paclitaxel, paclitaxel ou combinaison gemcitabine et carboplatine)
Perspective	Payeur public de soins de santé au Canada
Critères d'évaluation	AVAQ, AV

Aspect	Description
Horizon temporel	Vie entière (20 ans)
Principale source de données	L'essai KEYNOTE-355, un ECR de phase III mené contre placebo et à double insu, a fourni les données sur la SSP, la SG, la durée du traitement et les valeurs d'utilité.
Résultats présentés	RCED = 175 414 \$ l'AVAQ gagnée (coûts différentiels = 124 946 \$; AVAQ = 0,71)
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'efficacité clinique à long terme du pembrolizumab est incertaine. Une prédiction de gains d'environ 37 % pour la SG et de 70 % pour la SSP provenant du pembrolizumab dans le modèle survient au-delà de la période couverte par l'essai KEYNOTE-355, pour laquelle on ne constate aucune donnée.</li> <li>• Le promoteur a modélisé les utilités en fonction du délai avant le décès, une approche qui est associée à de l'incertitude. On ignore de quelle façon les moments utilisés pour créer les catégories de délais avant le décès concordent avec des événements cliniques clés comme les changements de traitement ou la progression de la maladie. En outre, le promoteur utilise les coûts de prise en charge de la maladie fondés sur sa progression, alors que l'approche des coûts des états de santé et des utilités devrait concorder. Ainsi, cela crée une incertitude quant à savoir si les avantages pour la santé et les coûts sont pris en compte adéquatement dans le modèle du promoteur.</li> <li>• Le promoteur a adopté des intensités de doses relatives pour tenir compte des oublis de doses ou des interruptions de traitement, ce qui réduit de manière inappropriée le coût des médicaments.</li> <li>• La répartition des agents chimiothérapeutiques, en combinaison avec le pembrolizumab et utilisés seuls, ne reflète pas la pratique clinique canadienne dans le scénario de référence du promoteur.</li> </ul>
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'ACMTS a apporté les modifications suivantes au modèle pharmacoeconomique du promoteur : repondération de la répartition des agents chimiothérapeutiques pour correspondre à la pratique clinique canadienne, supposition d'une intensité de dose relative de 100 % pour tous les traitements et modélisation des utilités liées aux états de santé en fonction de l'état de progression de la maladie.</li> <li>• Dans le scénario de référence de l'ACMTS, comparativement à la chimiothérapie seule, le traitement par le pembrolizumab en combinaison avec une chimiothérapie est associé à un RCED de 198 317 \$ l'AVAQ gagnée (coûts différentiels = 142 093 \$; AVAQ différentielles = 0,72).</li> <li>• Une réduction de prix d'au moins 81 % serait nécessaire pour que le pembrolizumab soit rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée.</li> </ul>

AV = année de vie; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; PD-L1 = ligand 1 de la protéine à mort cellulaire programmée; RCED = rapport coût/efficacité différentiel; SCP = score combiné positif; SG = survie globale; SSP = survie sans progression

## Impact budgétaire

L'ACMTS a relevé d'importantes limites dans l'analyse du promoteur : l'utilisation de l'intensité de dose relative pour estimer les coûts réels des médicaments n'est pas appropriée; le coût pondéré de la chimiothérapie, la part de marché des comparateurs au départ et les hypothèses relatives au déplacement des parts de marché ne correspondent pas à la pratique clinique; la part de marché et la pénétration du marché du pembrolizumab sont sous-estimées; l'adoption du dépistage de PD-L1 est incertaine et son coût n'est pas pertinent pour la perspective adoptée; le modèle d'impact budgétaire soumis montre une transparence et une souplesse limitées.

La réanalyse de l'ACMTS comprend l'adoption d'une intensité de dose relative de 100 %, l'ajustement des parts de marché et du déplacement des parts de marché des comparateurs pour refléter la pratique clinique canadienne, l'exclusion des coûts du dépistage de PD-L1, la révision des hypothèses relatives au déplacement des parts de marché, la supposition d'une augmentation rapide de la part de marché du pembrolizumab et l'augmentation de la part de marché du pembrolizumab. À la lumière de la réanalyse de l'ACMTS, l'impact budgétaire sur trois ans pour les régimes d'assurance médicaments publics du remboursement

du pembrolizumab dans le traitement du CSTN non résecable localement récidivant ou métastatique, chez l'adulte n'ayant jamais reçu de chimiothérapie et dont les tumeurs expriment le PD-L1 (SCP  $\geq$  10) devrait être de 33 132 736 \$ (1<sup>re</sup> année = 4 346 142 \$; 2<sup>e</sup> année = 12 528 377; 3<sup>e</sup> année = 16 258 217 \$).

## Comité d'experts en examen du PPEA

### Membres du Comité

Les D<sup>rs</sup> 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<sup>me</sup> Amy Peasgood.

**Date de la réunion :** Le 9 novembre 2022

**Absences :** Deux membres sont absents.

**Conflits d'intérêts :** Aucun.