

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Pembrolizumab (Keytruda)

Indication : En combinaison avec le trastuzumab et une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sel de platine, dans le traitement de première intention de l'adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction œsogastrique (JOG) inopérable localement avancé ou métastatique chez l'adulte dont la tumeur surexprime le récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER+) et exprime le ligand du récepteur de mort programmée 1, PD-L1 (score combiné positif [SCP] ≥ 1) selon un test validé.

Promoteur : Merck Canada

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.



Résumé

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Keytruda?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Keytruda dans le traitement de l'adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction œsogastrique (JOG) inopérable localement avancé ou métastatique surexprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2+) et exprimant le ligand du récepteur de mort programmée 1 (PD-L1), sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Keytruda ne doit être remboursé que chez les adultes n'ayant pas reçu de traitement contre un cancer de l'œsophage ou de la JOG avancé ou métastatique et présentant un bon indice fonctionnel.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Keytruda ne doit être remboursé que s'il est prescrit en combinaison avec le trastuzumab et une chimiothérapie contenant de la fluoropyrimidine et un sel de platine, par une personne clinicienne possédant une expertise et une expérience du traitement du cancer de l'estomac et de la JOG.

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

- Des données probantes issues d'un essai clinique montrent que le traitement par Keytruda, en ajout au trastuzumab et à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sel de platine, entraîne une amélioration de la survie et peut retarder la progression du cancer.
- Keytruda répond aux besoins des patients 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 menée par l'ACMTS sur les données d'économie de la santé, Keytruda ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Une réduction du prix est donc requise.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Keytruda, en combinaison avec le trastuzumab et une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sel de platine, devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics environ 38,1 millions de dollars sur les trois prochaines années.



Résumé

Autres renseignements

Qu'est-ce que le cancer de l'estomac ou de la jonction œsogastrique?

Les cancers de l'estomac et de la jonction œsogastrique surviennent respectivement dans l'estomac, et à la jonction entre l'œsophage et l'estomac. La plupart du temps, il s'agit d'adénocarcinomes. On dit que le cancer est localement avancé s'il s'est propagé dans l'estomac ou la JOG et qu'il est métastatique s'il a migré vers une autre partie du corps. Au Canada, le taux de survie à 5 ans chez les patients atteints d'un cancer de l'estomac ou de la JOG est de 29 %. Si le cancer est métastatique, ce taux chute à 6,6 %.

Besoins non comblés en contexte de cancer de l'estomac ou de la jonction œsogastrique

Le cancer de l'estomac ou de la JOG HER+ est agressif, et bon nombre de personnes ne répondent pas aux options thérapeutiques proposées. Même chez les personnes qui répondent au traitement, la survie est assez limitée.

Combien coûte Keytruda?

Le traitement par Keytruda, en combinaison avec le trastuzumab et une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sel de platine, devrait coûter environ 11 733 \$ par cycle par patient.

Recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA (CEEP) recommande le remboursement du pembrolizumab en combinaison avec le trastuzumab et une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sel de platine dans le traitement de l'adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction œsogastrique (JOG) inopérable localement avancé ou métastatique chez l'adulte dont la tumeur surexprime le récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER+) et exprime le ligand du récepteur de mort programmée 1, PD-L1 (score combiné positif [SCP] ≥ 1) selon un test validé, sous réserve des conditions énoncées au [tableau 1](#).

Justification

Des données probantes issues d'un essai contrôlé randomisé de phase III mené en double insu (KEYNOTE-811; N = 698) montrent que le pembrolizumab, en ajout au traitement usuel comprenant le trastuzumab et une bichimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sel de platine, peut procurer un bénéfice clinique supplémentaire aux personnes atteintes d'adénocarcinome de l'estomac ou de la JOG HER2+ inopérables localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment le PD-L1 (CPS ≥ 1). L'essai KEYNOTE-811 montre que, chez des personnes dont les tumeurs expriment le PD-L1 (N = 594, le pembrolizumab est associé à des améliorations statistiquement significatives de la survie sans progression (SSP; rapport des risques instantanés [RRI] = 0,71; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,59 à 0,86; P < 0,0002) et de la survie globale (SG; RRI = 0,81; IC à 95 % de 0,67 à 0,98; P = 0,0142) comparativement au placebo, tous deux étant combinés au traitement usuel. La SG médiane est de 20,0 mois (IC à 95 % de 17,9 à 22,7 mois) dans le groupe recevant le pembrolizumab et de 15,7 mois (IC à 95 % de 13,5 à 18,5 mois) dans le groupe recevant le placebo. Le CEEP partage l'avis des cliniciens experts selon lequel l'amélioration différentielle de la SG médiane de 4,3 mois peut être considérée comme étant d'importance clinique chez cette population, compte tenu du mauvais pronostic des personnes recevant le diagnostic à un stade localement avancé ou métastatique. Les effets indésirables associés à l'immunothérapie sont plus fréquents dans le groupe recevant le pembrolizumab; toutefois, le CEEP estime que le profil d'innocuité du pembrolizumab en combinaison avec le traitement usuel est acceptable et conforme au profil d'innocuité connu du pembrolizumab. Il est impossible de tirer des conclusions sur les critères d'évaluation de la QVLS en raison du caractère exploratoire de ces critères dans l'essai, de l'absence d'estimations de la différence minimale importante (MID) chez les patients atteints d'un cancer de l'estomac ou de la JOG et de la forte proportion de données manquantes. Cependant, les résultats de l'essai laissent penser que la QVLS n'est pas inférieure dans le groupe recevant le pembrolizumab que celui recevant le placebo.

Les patients expriment un besoin de traitements plus efficaces et accessibles qui prolongent la survie, réduisent le risque de progression de la maladie, améliorent la qualité de vie, se prêtent à une administration plus pratique et s'accompagnent d'effets secondaires réduits. Le pembrolizumab, en ajout au traitement usuel par le trastuzumab et la bichimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sel de platine, répond à certains des besoins soulevés par les patients, car il peut prolonger la survie, retarder la progression de

la maladie et n'entraîner que peu ou pas de détérioration de la QVLS, et il présente un profil d'innocuité acceptable.

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 en combinaison avec le trastuzumab et la chimiothérapie est de 425 549 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) comparativement au trastuzumab et à la chimiothérapie seuls, si le pembrolizumab est administré selon une posologie à dose fixe (297 169 \$ l'AVAQ si l'on adopte plutôt une posologie en fonction du poids corporel). Que l'on suppose le recours à un schéma posologique à dose fixe ou en fonction du poids, le pembrolizumab n'est pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ dans le traitement de l'adénocarcinome de l'estomac ou de la JOG inopérable localement avancé ou métastatique HER2+ chez l'adulte dont les tumeurs expriment PD-L1. Pour que le pembrolizumab soit considéré comme rentable en combinaison avec le trastuzumab et la chimiothérapie à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ, son prix doit diminuer.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Amorce du traitement		
1. Le traitement par le pembrolizumab en combinaison avec le trastuzumab et une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sel de platine est amorcé chez les patients présentant toutes les caractéristiques suivantes : <ol style="list-style-type: none"> 1.1. âge de 18 ans ou plus; 1.2. adénocarcinome de l'estomac ou de la JOG inopérable localement avancé ou métastatique HER2+, jamais encore traité; 1.3. expression du PD-L1 (SCP \geq 1). 	Les données probantes issues de l'essai KEYNOTE-811 montrent une prolongation statistiquement significative de la SSP et de la SG chez les patients présentant des caractéristiques énumérées dans cette condition.	—
2. Les patients ne correspondent pas à l'un des cas de figure suivants : <ol style="list-style-type: none"> 2.1. métastases actives au SNC; 2.2. antécédents de traitement par un médicament anti-PD-1, anti-PD-L1 ou anti-PD-L2 en contexte de maladie avancée ou métastatique. 	L'essai KEYNOTE-811 exclut les patients présentant des métastases actives au SNC et ceux qui ont déjà reçu un traitement anti-PD-1, anti-PD-L1 ou anti-PD-L2. Ainsi, le bénéfice potentiel du pembrolizumab combiné au traitement usuel chez ces patients n'a pas été démontré.	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
3. Les patients présentent un bon indice fonctionnel.	L'essai KEYNOTE-811 admet les patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1.	Le CEEP et les cliniciens experts s'accordent pour dire que les personnes présentant un indice fonctionnel ECOG de 2 pourraient également être admissibles, à la discrétion du médecin traitant.
Arrêt du traitement		
4. Le traitement par le pembrolizumab est arrêté si l'une des situations suivantes survient : 4.1. progression clinique de la maladie; 4.2. apparition d'effets toxiques inacceptables; 4.3. 24 mois de traitement (p. ex. 35 cycles à une posologie de 200 mg toutes les 3 semaines).	Tout comme dans la pratique clinique, les patients de l'essai KEYNOTE-811 abandonnent le traitement s'il y a progression de la maladie ou apparition d'effets toxiques inacceptables. Les patients de l'essai KEYNOTE-811 sont traités par le pembrolizumab pendant une durée maximale de 35 cycles (environ 24 mois).	Le CEEP et les cliniciens experts sont d'accord pour dire qu'il serait acceptable d'administrer de nouveau le pembrolizumab en cas de récurrence (jusqu'à 17 doses supplémentaires toutes les 3 semaines ou pendant 12 mois) à la discrétion du médecin traitant, chez les personnes qui ont cessé le pembrolizumab après 2 ans de traitement sans qu'il y ait progression de la maladie ou après obtention d'une réponse complète.
5. Un ou plusieurs éléments du traitement peuvent être interrompus à la discrétion du médecin traitant en cas d'effets indésirables.	Dans l'essai KEYNOTE-811, il était possible d'interrompre ou de cesser la prise d'un ou de plusieurs éléments du traitement (pembrolizumab, trastuzumab ou chimiothérapie) pour cause d'effets toxiques, et le traitement par les autres éléments pouvait se poursuivre.	—
Prescription		
6. Le pembrolizumab en combinaison avec le trastuzumab et la chimiothérapie est prescrit par des personnes cliniciennes possédant une expertise et une expérience du traitement du cancer de l'estomac et de la JOG. Le traitement est administré dans des établissements dotés d'une expertise dans l'administration de traitements à action générale et la prise en charge des effets secondaires associés à l'immunothérapie.	Cette condition vise à s'assurer que le traitement n'est prescrit qu'aux personnes chez qui il est approprié et que les effets indésirables sont maîtrisés de façon optimale et rapide.	—
7. Le pembrolizumab est prescrit en combinaison avec le trastuzumab et une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sel de platine.	Dans l'essai KEYNOTE-811, le pembrolizumab est administré en combinaison avec le 5-FU et le cisplatine ou le schéma CAPOX. Il n'y a aucune donnée probante appuyant un bénéfice clinique du pembrolizumab en monothérapie.	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Prix		
8. Le prix est réduit.	<p>Le RCED du pembrolizumab en combinaison avec le trastuzumab et la chimiothérapie est de 425 549 \$ l'AVAQ comparativement au trastuzumab et à la chimiothérapie seuls, si le pembrolizumab est administré selon une posologie à dose fixe (297 169 \$ l'AVAQ si l'on adopte plutôt une posologie en fonction du poids corporel).</p> <p>Une réduction de 85 % à 89 % du prix du pembrolizumab est nécessaire pour le RCED du traitement en combinaison avec le trastuzumab et la chimiothérapie ait un RCED sous la barre des 50 000 \$ l'AVAQ gagnée comparativement au trastuzumab et à la chimiothérapie seuls.</p>	—

5-FU = 5 fluoro-uracile; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CAPOX = capécitabine et oxaliplatine; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HER2 = récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2; PD-L1 = ligand du récepteur de mort programmée 1; SCP = score combiné positif; SNC = système nerveux central

Points de discussion

- Abondant dans le même sens que les observations des groupes de patients et de cliniciens, le CEEP reconnaît qu'il existe un besoin non comblé d'options thérapeutiques efficaces et sûres pour la population à l'étude, comme le pronostic est mauvais lorsque la maladie est diagnostiquée à un stade avancé. Le CEEP note également que la surexpression de HER2 chez les patients atteints d'adénocarcinomes de l'estomac ou de la JOG peut être associée à des résultats défavorables et à une maladie agressive.
- Le CEEP délibère sur les résultats de l'essai clinique KEYNOTE-811. Il constate que les résultats pour les deux critères d'évaluation principaux de l'essai (à savoir la SG et la SSP) sont statistiquement significatifs et favorables à l'ajout du pembrolizumab à la combinaison du trastuzumab et de la chimiothérapie. Sur une période médiane de 38 mois de suivi, le traitement par le pembrolizumab combiné au traitement usuel entraîne des améliorations différentielles de 3,6 mois de la SSP médiane et de 4,3 mois de la SG médiane, par rapport au traitement usuel seul. On ignore l'importance clinique de l'amélioration observée de la SSP, et il persiste une incertitude quant à la validité de la SSP en tant que critère de substitution pour prédire l'effet à long terme sur la SG. Cependant, le CEEP partage l'avis des cliniciens experts selon lequel la nette amélioration de la SG médiane de 4,3 mois peut être considérée comme étant d'importance clinique chez cette population, compte tenu de son mauvais pronostic. En outre, la différence observée dans le bénéfice sur la SG à 12, 18 et 36 mois (estimations ponctuelles) atteint le seuil de signification clinique identifié par les experts (c'est-à-dire 10 % à 15 % à tout moment) et est favorable au pembrolizumab combiné au traitement usuel. Toutefois, les limites inférieures des intervalles de confiance à 95 % correspondants sont compatibles avec une

différence cliniquement peu ou pas importante. Par conséquent, l'évaluation des données probantes selon la méthode GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations*) indique avec un degré de certitude modéré que l'ajout du pembrolizumab au traitement usuel entraîne vraisemblablement une augmentation d'importance clinique de la probabilité de survie à 12, 18 et 36 mois comparativement au placebo combiné au traitement usuel.

- L'essai KEYNOTE-811 recrute les patients sans égard au statut d'expression de PD-L1. Cependant, la décision du promoteur de restreindre la demande de remboursement du pembrolizumab combiné au traitement usuel aux patients dont la maladie exprime le PD-L1 s'appuie sur une analyse par sous-groupes. Bien que les analyses par sous-groupes en fonction du statut d'expression de PD-L1 étaient prédéfinies, elles ne faisaient pas partie du plan d'analyse statistique hiérarchique. Le CEEP convient que, bien qu'il existe un risque d'erreur de type I (c.-à-d. de rejet erroné de l'hypothèse nulle), le sous-groupe de patients dont les tumeurs expriment PD-L1 représente environ 85 % de la population totale de l'étude. Les résultats de la population totale de l'étude (N = 698) et ceux du sous-groupe dont les tumeurs expriment PD-L1 (N = 594) concordent, et le bénéfice clinique observé dans la population totale de l'étude semble être principalement attribuable à ce sous-groupe.
- La mise en œuvre d'une recommandation de remboursement du pembrolizumab dans l'indication à l'étude exige la réalisation d'analyses ciblant HER2 et PD-L1. Selon la documentation présentée par le promoteur, l'analyse du statut HER2 est subventionnée dans toutes les provinces et tous les territoires du Canada. Ce test est effectué pour toutes les tumeurs de l'estomac ou de la JOG avancées ou métastatiques dans tous les laboratoires d'analyse. Cependant, il se peut que certaines administrations ne disposent pas actuellement de tests d'évaluation de l'expression de PD-L1 validés. Ces administrations pourraient envisager d'opérationnaliser et de financer les tests visant à déterminer le SCP du PD-L1 afin de cerner les patients admissibles au traitement par le pembrolizumab.
- L'analyse pharmacoéconomique, principale source du raisonnement économique du CEEP pour cette recommandation, considère le pembrolizumab comme ayant une posologie fixe, conformément à la monographie du produit. Le CEEP se penche sur les résultats de l'analyse de scénario menée par l'ACMTS, dans laquelle on suppose une posologie en fonction du poids corporel. Dans cette analyse, le RCED passe à 297 169 \$ l'AVAQ gagnée; une réduction de prix de 85 % serait nécessaire pour que le pembrolizumab atteigne un RCED de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée dans ce scénario. Cette analyse est associée à une incertitude supplémentaire, étant donné que le traitement n'a pas été évalué avec une posologie en fonction du poids corporel, car cela peut influencer l'efficacité et les événements indésirables.

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



Comité d'experts en examen du PPEA

Membres du Comité

Les D^{rs} Maureen Trudeau (présidente), Phillip Blanchette, Kelvin Chan, Matthew Cheung, Michael Crump, Jennifer Fishman, Yoo-Joung Ko, Christian Kollmannsberger, Catherine Moltzan, Anca Prica, Adam Raymakers, Patricia Tang, Marianne Taylor et W. Dominika Wranik, MM. Daryl Bell et Terry Hawrysh, et M^{me} Amy Peasgood.

Date de la réunion : Le 8 mai 2024

Absences : Un membre est absent.

Conflits d'intérêts : Aucun.

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 à des fins non commerciales est autorisée à la condition 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.