



Recommandation en vue du remboursement
de l'ACMTS

Pembrolizumab (Keytruda)

Indication : En combinaison avec une chimiothérapie à base de gemcitabine, dans le traitement du cancer des voies biliaires inopérable localement avancé ou métastatique chez l'adulte.

Promoteur : Merck Canada

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.



Résumé

Quelle est notre recommandation concernant le remboursement de Keytruda?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Keytruda dans le traitement du cancer des voies biliaires (CVB; aussi appelé cholangiocarcinome) inopérable localement avancé ou métastatique, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Keytruda en combinaison avec une chimiothérapie à base de gemcitabine ne doit être remboursé que dans le traitement du CVB inopérable localement avancé ou métastatique chez la personne qui n'a jamais reçu de traitement ou qui a terminé un traitement néoadjuvant ou adjuvant sans gemcitabine il y a plus de six mois. Les personnes admissibles doivent être en assez bonne santé (bon indice fonctionnel, selon l'évaluation d'un spécialiste).

Quelles sont les conditions de remboursement?

Keytruda ne doit être remboursé que s'il est utilisé en combinaison avec une chimiothérapie à base de gemcitabine, s'il est prescrit par des spécialistes ayant l'expérience de la prise en charge du CVB et son coût ne dépasse pas celui du durvalumab. Keytruda ne doit pas être remboursé dans le traitement de l'ampullome vaterien.

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

- Des données probantes issues d'un essai clinique montrent que les patients traités par Keytruda combiné à la gemcitabine et au cisplatine vivent plus longtemps que ceux traités par la gemcitabine et le cisplatine seulement.
- Keytruda répond à certains des besoins mentionnés par les patients; en effet, il offre une autre option de traitement qui peut prolonger la vie et s'accompagne d'effets secondaires acceptables.
- À la lumière de l'évaluation menée par l'ACMTS sur les données d'économie de la santé, Keytruda représente une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Le Comité estime que les données probantes sont insuffisantes pour justifier un coût plus élevé pour Keytruda que pour le durvalumab.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Keytruda devrait faire économiser environ 20 millions de dollars aux régimes d'assurance médicaments publics sur les trois prochaines années. Le véritable impact budgétaire comporte cependant des incertitudes.



Résumé

Autres renseignements

Qu'est-ce que le cancer des voies biliaires?

Les CVB sont des cancers rares qui surviennent dans le système des voies biliaires, qui comprend les voies intra- et extrahépatiques, ainsi que dans la vésicule biliaire. On s'attend à ce que 1 263 nouveaux cas de CVB inopérable localement avancé ou métastatique soient diagnostiqués au pays en 2025. Au Canada, la durée de survie des patients atteints d'un CVB inopérable est d'environ 6 à 12 mois.

Besoins non comblés en contexte de cancer des voies biliaires

Il existe à l'heure actuelle des options thérapeutiques limitées, ce qui constitue un besoin non satisfait important pour les personnes atteintes de CVB avancé. Celles-ci ont un besoin de nouveaux traitements qui prolongent la survie et améliorent la qualité de vie.

Combien coûte Keytruda?

On s'attend à ce que le traitement par Keytruda coûte 9 034,30 \$ pour les 8 premiers cycles de 21 jours, puis 9 018,70 \$ par cycle par la suite.

Recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA (CEEP) recommande le remboursement du pembrolizumab, en combinaison avec une chimiothérapie à base de gemcitabine, dans le traitement du cancer des voies biliaires (CVB) inopérable localement avancé ou métastatique, chez l'adulte, sous réserve des conditions énumérées au [tableau 1](#).

Justification

Un essai clinique randomisé international de phase III mené en double insu (KEYNOTE-966, N = 1 069) auprès de personnes atteintes d'un CVB inopérable localement avancé ou métastatique, et n'ayant jamais reçu de traitement dans ce contexte, montre que le traitement par le pembrolizumab combiné à la gemcitabine et au cisplatine (ci-après nommé chimiothérapie) est associé à une augmentation d'importance clinique de la survie globale (SG) comparativement au placebo combiné à la chimiothérapie. La SG médiane est de 12,7 mois (intervalle de confiance à 95 % [IC] de 11,5 à 13,6) dans le groupe pembrolizumab contre 10,9 mois (IC à 95 % de 9,9 à 11,6) dans le groupe placebo, pour un rapport des risques instantanés (RRI) de 0,83 (IC à 95 % de 0,72 à 0,95). Les différences entre les groupes dans les taux de SG estimés selon la méthode Kaplan-Meier (KM) à 12 mois et à 24 mois sont respectivement de 7,5% (IC à 95 % de 1,6 à 13,4) et de 6,8% (IC à 95 de 1,7 à 11,9), dénotant un avantage sur le plan de la survie conféré par le pembrolizumab. L'évaluation de la qualité de vie liée à la santé (QVLS) laisse penser que l'ajout de pembrolizumab à la chimiothérapie pourrait ne pas entraîner de différence d'importance clinique par rapport à la chimiothérapie seule; cependant, les données probantes ont un faible degré de certitude en raison de la grande quantité de données manquantes pour l'évaluation de la QVLS.

Les patients et les cliniciens soulignent la nécessité de disposer de traitements accessibles qui prolongent la vie, soulagent les symptômes, préservent la qualité de vie et ont un mode d'administration pratique. À la lumière de l'ensemble des données probantes, le CEEP conclut que l'ajout de pembrolizumab à une chimiothérapie à base de gemcitabine répond à certains des besoins soulevés par les patients, notamment l'amélioration de la survie (bien que modeste), un profil de toxicité semblable à celui de la chimiothérapie seule et le maintien de la QVLS.

Les résultats de la métaanalyse en réseau présentée par le promoteur sont insuffisants pour conclure que le pembrolizumab combiné à la chimiothérapie diffère du durvalumab combiné à la chimiothérapie en ce qui concerne l'efficacité ou les effets néfastes. Au prix soumis par le promoteur pour le pembrolizumab et au prix courant accessible au public pour le durvalumab, le pembrolizumab (suivant une posologie en fonction du poids corporel ou à dose fixe) se révèle moins cher que le durvalumab. Si l'on suppose que le pembrolizumab a une efficacité semblable à celle du durvalumab, le coût total par patient du traitement par le pembrolizumab ne doit pas dépasser celui du traitement par le durvalumab.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Amorce du traitement		
<p>1. Le traitement par le pembrolizumab en combinaison avec une chimiothérapie à base de gemcitabine n'est instauré que chez l'adulte qui remplit tous les critères suivants :</p> <p>1.1. CVB inopérable localement avancé ou métastatique, p. ex. CVB intra- et extrahépatique, y compris le cholangiocarcinome hépatocellulaire combiné et le cancer de la vésicule biliaire;</p> <p>1.2. maladie inopérable en première intention ou métastatique au moment du diagnostic initial ou plus de 6 mois après la fin d'un traitement néoadjuvant ou adjuvant antérieur ne contenant pas de gemcitabine;</p> <p>1.3. bon indice fonctionnel.</p>	<p>Des données probantes issues de l'essai KEYNOTE-966 montrent que le traitement par le pembrolizumab combiné à la gemcitabine et au cisplatine est associé à un bénéfice clinique sur le plan de la SG comparativement à la gemcitabine et au cisplatine chez des personnes atteintes d'un CVB inopérable localement avancé ou métastatique. L'essai KEYNOTE-966 exclut les personnes ayant déjà reçu un traitement à action générale pour un CVB avancé (métastatique) ou inopérable (localement avancé) (y compris un cholangiocarcinome intra- ou extrahépatique ou un cancer de la vésicule biliaire), sauf s'il s'agit d'un traitement néoadjuvant ou adjuvant, qui est autorisé. Les personnes atteintes de cholangiocarcinome hépatocellulaire combiné ne sont pas admises.</p> <p>L'essai KEYNOTE-966 porte sur des personnes ayant un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1.</p>	<p>Il faut tenter de confirmer histologiquement le diagnostic de CVB.</p> <p>Il serait raisonnable que les provinces et territoires envisagent le remboursement du pembrolizumab combiné à la chimiothérapie chez les personnes qui reçoivent actuellement une chimiothérapie de première intention à base de gemcitabine et qui ne présentent pas de signes de progression de la maladie; le pembrolizumab peut être amorcé chez ces personnes pendant une période limitée.</p> <p>Les cliniciens jugent raisonnable d'utiliser le pembrolizumab chez les personnes ayant un bon indice fonctionnel selon l'ECOG. Les critères de remboursement du pembrolizumab combiné à une chimiothérapie à base de gemcitabine doivent être cohérents avec ceux utilisés pour le durvalumab dans le même type de schéma thérapeutique.</p>
<p>2. Le pembrolizumab combiné à une chimiothérapie à base de gemcitabine n'est pas remboursé dans le traitement de l'ampullome vatricien.</p>	<p>Les personnes atteintes d'ampullome vatricien sont exclues de l'essai KEYNOTE-966.</p>	—
Arrêt du traitement		
<p>3. Le traitement par le pembrolizumab combiné à la chimiothérapie à base de gemcitabine cesse si l'une des situations suivantes se présente :</p> <p>3.1. progression objective de la maladie;</p> <p>3.2. apparition d'effets toxiques inacceptables;</p> <p>3.3. atteinte de 24 mois de traitement (p. ex. 35 cycles à une posologie de 200 mg toutes les 3 semaines).</p>	<p>À la lumière des observations des cliniciens experts et des critères d'arrêt de l'essai KEYNOTE-966, le traitement par pembrolizumab combiné à une chimiothérapie à base de gemcitabine doit cesser en cas de progression de la maladie d'après les résultats d'imagerie ou en cas d'EI intolérables. En outre, lors de l'essai KEYNOTE-966, la durée maximale du traitement par le pembrolizumab est de 35 cycles (environ 24 mois).</p>	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
4. Les patients font d'abord l'objet d'une évaluation clinique toutes les trois ou quatre semaines, puis d'une évaluation par imagerie et examen clinique conformément aux normes de pratique locales.	Il s'agit de la norme pour les patients recevant une immunothérapie et une chimiothérapie.	—
Prescription		
5. Le pembrolizumab combiné à une chimiothérapie à base de gemcitabine est prescrit par une personne clinicienne possédant une expertise de la prise en charge du CVB.	D'après les observations des cliniciens experts, le traitement par le pembrolizumab combiné à une chimiothérapie à base de gemcitabine doit être prescrit par une personne oncologue possédant une expérience et une connaissance de la prise en charge du CVB.	—
Prix		
6. Le prix du pembrolizumab est négocié de façon à ce que le coût du traitement pour le régime d'assurance médicaments ne dépasse pas celui de l'immunothérapie la moins chère remboursée dans le traitement du CVB inopérable localement avancé ou métastatique.	La comparaison de traitements indirecte soumise par le promoteur ne fournit pas de données probantes suffisantes pour étayer une différence en matière de survie globale, de survie sans progression ou d'événements indésirables entre le pembrolizumab et le durvalumab, et aucune donnée n'est disponible pour évaluer la QVLS. Ainsi, les données probantes cliniques sont insuffisantes pour justifier un surcoût du pembrolizumab par rapport au durvalumab dans l'indication à l'étude.	—
Faisabilité de l'adoption		
7. La faisabilité de l'adoption du pembrolizumab est examinée.	Au prix indiqué, il faut se pencher sur l'ampleur de l'incertitude de l'impact budgétaire pour assurer la faisabilité de l'adoption, étant donné la différence entre l'estimation du promoteur et celle de l'ACMTS.	—

CEEP = Comité d'experts en examen du PPEA; CVB = cancer des voies biliaires; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EI = événements indésirables; SG = survie globale

Points de discussion

- Le CEEP se penche sur le cas du pembrolizumab combiné à la chimiothérapie à base de gemcitabine à la lumière des critères relatifs aux besoins importants non comblés décrits à la section 9.3.1 des *Procédures relatives aux examens en vue du remboursement à l'ACMTS*. Il tient compte de la gravité de la maladie, de sa progression rapide, ainsi que des options thérapeutiques limitées dont disposent les patients atteints de CVB inopérable localement avancé ou métastatique. Les données probantes disponibles montrent que le pembrolizumab combiné à la chimiothérapie entraîne une augmentation

de la SG médiane de 1,8 mois par rapport au placebo combiné à la chimiothérapie, une amélioration jugée cliniquement significative par les cliniciens experts, compte tenu du mauvais pronostic des patients atteints de CVB avancé. Ces données probantes ont un degré de certitude modéré d'après l'évaluation selon la méthode GRADE.

- Le pembrolizumab combiné à la chimiothérapie a un profil de toxicité acceptable et aucune réserve supplémentaire grave n'est soulevée en matière d'innocuité. Les données probantes issues de l'essai KEYNOTE-966 laissent entendre que le traitement par le pembrolizumab combiné à la chimiothérapie n'entraîne pas d'augmentation du risque d'évènements indésirables (EI) et ne se traduit probablement pas par une augmentation du risque d'évènements indésirables graves (EIG), d'EI menant à l'arrêt du traitement ou d'EI à médiation immunitaire par rapport au traitement par le placebo combiné à la chimiothérapie.
- Le CEEP se penche sur les options de traitement qui s'offrent à ce groupe de patients et constate que le traitement usuel du CVB localement avancé ou métastatique est actuellement le durvalumab combiné à la gemcitabine et au cisplatine. Au moment des délibérations du Comité, le durvalumab combiné à une chimiothérapie à base de gemcitabine est remboursé par certaines administrations au Canada. Le pembrolizumab combiné à la chimiothérapie pourrait représenter une autre option de traitement pour cette population.
- Le CEEP ne relève aucune donnée probante directe démontrant l'efficacité et l'innocuité comparatives du pembrolizumab combiné à la chimiothérapie par rapport aux traitements actuellement offerts. Les données indirectes issues de la métaanalyse en réseau soumise par le promoteur sont insuffisantes pour conclure que le traitement par le pembrolizumab combiné à la chimiothérapie diffère par rapport au durvalumab combiné à la chimiothérapie sur le plan de la SG ou de la survie sans progression (SSP) ou encore de la probabilité d'EI, en raison de limites associées à la métaanalyse en réseau, telles que les données probantes éparses provenant de seulement deux ECR et l'imprécision des résultats de l'essai en raison des larges intervalles de crédibilité.
- La condition relative au prix repose sur l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité égales entre le pembrolizumab et le durvalumab. Les données probantes sont insuffisantes pour tirer des conclusions sur l'efficacité et l'innocuité comparatives à long terme du pembrolizumab par rapport au durvalumab; ainsi, il se peut qu'une réduction de prix supplémentaire soit nécessaire. En outre, on ignore le rapport cout-efficacité du pembrolizumab par rapport à la chimiothérapie seule chez cette population.

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 : Un membre n'a pas participé en raison d'un conflit d'intérêts.

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.