

## Recommandation en vue du remboursement

# Pembrolizumab (Keytruda)

**Indication :** Comme traitement néoadjuvant du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) de stade II, IIIA ou IIIB (de T3 à 4N2), en combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine, puis en monothérapie comme traitement adjuvant, chez l'adulte.

**Promoteur :** Merck Canada

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

# Résumé

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

L'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC) recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Keytruda comme traitement néoadjuvant du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) de stade II, IIIA ou IIIB (de T3 à 4N2) en combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine, poursuivi en monothérapie comme traitement adjuvant, chez l'adulte, sous réserve de certaines conditions.

### Qui est admissible?

Keytruda ne doit être remboursé que dans le traitement du CPNPC de stade II, IIIA ou IIIB (de T3 à 4N2) chez l'adulte dont les tumeurs peuvent être retirées au moyen d'une intervention chirurgicale, qui est en assez bonne santé (bon indice fonctionnel), n'a jamais reçu de traitement par des immunomodulateurs et ne présente aucune anomalie des gènes *EGFR* ou *ALK*.

### Quelles sont les conditions de remboursement?

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

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

- Les données probantes issues d'un essai clinique indiquent que Keytruda administré en combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine comme traitement néoadjuvant, puis en monothérapie comme traitement adjuvant, est plus efficace que la chimiothérapie à base de sels de platine comme traitement néoadjuvant pour prolonger la survie et réduire le risque de récurrence du cancer.
- Keytruda pourrait répondre à certains des besoins que les patients et patientes jugent importants, notamment en prolongeant la survie, en retardant les récurrences et ainsi l'apparition des symptômes d'une récurrence, en préservant la qualité de vie liée à la santé (QVLS) et en ayant un profil d'innocuité maîtrisable.
- À la lumière de l'évaluation menée par CDA-AMC sur les données d'économie de la santé, Keytruda ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Une réduction du prix est donc requise.

# Résumé

- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Keytruda devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics environ 17 millions de dollars sur les trois prochaines années.

## Autres renseignements

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

Le cancer du poumon se caractérise par une prolifération incontrôlée des cellules dans les poumons qui se propagent parfois aux nœuds lymphatiques voisins et à d'autres organes. Le cancer du poumon représente le type de cancer le plus fréquent, ainsi que la principale cause de décès par cancer au Canada. Le CPNPC est le sous-type le plus courant, comptant pour environ 88 % des cas de cancer du poumon. Au Canada, la prévalence du CPNPC sur 5 ans est d'environ de 92 à 98 cas pour 100 000 personnes. Environ 30 % à 35 % des cas de CPNPC sont détectés suffisamment tôt pour bénéficier d'une exérèse de la tumeur.

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

Les principaux besoins non comblés sont le besoin de nouveaux traitements améliorant la maîtrise des symptômes et la qualité de vie, entraînant la guérison ou, lorsque celle-ci n'est pas possible, maintenant la maladie dans un état stable.

### Combien coûte Keytruda?

Le traitement par Keytruda devrait coûter individuellement environ 13 495 \$ dans un contexte néoadjuvant et 8 800 \$ par cycle de 21 jours dans un contexte adjuvant.

## Recommandation

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) recommande le remboursement du pembrolizumab comme traitement néoadjuvant du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) de stade II, IIIA ou IIIB (de T3 à 4N2) en combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine, poursuivi en monothérapie comme traitement adjuvant, chez l'adulte, sous réserve des conditions énoncées au [tableau 1](#).

## Justification

Les données probantes issues d'un essai randomisé comparatif de phase III, contre placebo (l'essai KEYNOTE-671, N = 797), mené chez des adultes atteints d'un CPNPC résécable de stade II, IIIA ou de stade IIIB sélectionné (de T3 à 4N2) montrent que le pembrolizumab administré en combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine comme traitement néoadjuvant, puis en monothérapie comme traitement adjuvant (ci-après, *pembrolizumab en périopératoire*), procure un bienfait d'importance clinique au chapitre de la survie globale (SG) et de la survie sans évènement (SSE), comparativement à un placebo administré dans les mêmes conditions. Le pembrolizumab est associé à une SG médiane plus longue que le placebo, pour un rapport des risques instantanés (RRI) de 0,72 (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,56 à 0,93;  $p = 0,00517$ ). Les différences entre les groupes quant à la probabilité d'être en vie à 36 mois et à 48 mois, estimées par la méthode de Kaplan-Meier (KM), sont respectivement de [redacted] et de [redacted] en faveur du pembrolizumab, par rapport au placebo. Le pembrolizumab prolonge également la SSE médiane avec un RRI de 0,59 (IC à 95 % de 0,48 à 0,72;  $p < 0,00001$ ). Les différences entre les groupes estimées selon la méthode de KM quant à la probabilité de SSE à 36 semaines et à 48 semaines sont respectivement de [redacted] et de [redacted] en faveur du pembrolizumab, par rapport au placebo. Plus de la moitié des patients de l'essai signalent que leur QVLS, évaluée au moyen du score de l'état de santé général ou de la qualité de vie, est restée stable ou s'est améliorée au fil du temps; cette proportion étant légèrement plus élevée dans le groupe pembrolizumab que dans le groupe placebo (58,7 % contre 51,8 %; différence entre les groupes de 7,0 % [IC à 95 % de 0,1 % à 13,9 %]). Le pembrolizumab est associé à des effets indésirables maîtrisables qui concordent avec les effets secondaires connus des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (IPCI).

Le CEEP prend en considération les besoins exprimés par les patients et patientes en matière d'options de traitement qui prolongent la survie et améliorent la qualité de vie, retardent l'apparition des symptômes et réduisent le fardeau de la maladie pour les personnes aidantes. Selon le CEEP, le pembrolizumab répond à plusieurs de ces besoins, dans le sens où il prolonge la SG et la SSE, pouvant retarder l'apparition des symptômes d'une récurrence, maintient la QVLS et possède un profil d'innocuité maîtrisable. Par ailleurs, comme l'administration d'un IPCI en contexte périopératoire (traitement néoadjuvant puis adjuvant) combiné à une chimiothérapie n'est pas une option thérapeutique établie ou accessible au Canada à l'heure actuelle, le pembrolizumab en périopératoire pourrait répondre au besoin non comblé d'améliorer les résultats cliniques.

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 périopératoire est de 119 365 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) comparativement au traitement néoadjuvant par le nivolumab combiné à une chimiothérapie. À ce RCED, le pembrolizumab en combinaison avec une chimiothérapie n'est pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée chez les personnes atteintes d'un CPNPC de stade II, IIIA ou IIIB (de T3 à 4N2). Pour que le médicament soit rentable à ce seuil, son prix doit être réduit.

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

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
<b>Amorce du traitement</b>		
1. Le pembrolizumab administré en combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine comme traitement néoadjuvant, puis en monothérapie comme traitement adjuvant, est remboursé chez l'adulte atteint d'un CPNPC de stade II, IIIA ou IIIB (de T3 à 4N2) dont les tumeurs sont résecables.	Les données probantes issues de l'essai KEYNOTE-671 montrent l'avantage sur le plan clinique d'administrer le pembrolizumab en traitement néoadjuvant, puis en monothérapie en traitement adjuvant, après l'intervention chirurgicale (pembrolizumab en périopératoire). La population décrite est représentative de la population de l'essai KEYNOTE-671.	Dans l'essai KEYNOTE-671, le stade de la maladie a été déterminé à l'aide du système de stadification de l'AJCC (huitième édition). Aucune donnée probante sur l'innocuité du pembrolizumab lorsqu'il est administré comme traitement adjuvant en combinaison avec d'autres anticancéreux n'est incluse dans le présent examen. Dans le cadre d'un traitement néoadjuvant, en présence d'effets indésirables intolérables attribuables à la chimiothérapie à base de sels de platine, il est possible de poursuivre leur traitement par le pembrolizumab en monothérapie, et vice versa.
2. Les patients présentent un bon indice fonctionnel.	Les patients admis à l'essai KEYNOTE-671 présentent un indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1 au début de l'essai.	D'après les cliniciens experts, certaines personnes ayant un indice fonctionnel ECOG de plus de 1 pourraient recevoir le traitement à la discrétion du médecin traitant.
3. N'est pas admissible au traitement néoadjuvant par le pembrolizumab en combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine quiconque présente l'une ou l'autre des caractéristiques suivantes : 3.1. traitement antérieur par un anti-PD-1, un anti-PD-L1, un anti-PD-L2, un anti-CD137, un anti-CTLA-4 ou par tout autre immunomodulateur; 3.2. mutation du gène <i>EGFR</i> ou translocation touchant le gène <i>ALK</i> connues;	L'essai KEYNOTE-671 exclut les patients ayant déjà reçu un traitement anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137, anti-CTLA-4 ou un autre immunomodulateur. Dans l'essai, la proportion de patients présentant des mutations du gène <i>EGFR</i> ou des translocations du gène <i>ALK</i> connues était faible (< 5 %), et les cliniciens experts font part de leur prudence quant à l'inclusion de patients présentant ces caractéristiques lorsqu'il est possible d'utiliser d'autres traitements (c'est-à-dire un traitement adjuvant par un inhibiteur de l' <i>EGFR</i> ou de l' <i>ALK</i> ).	Un accès rapide aux tests moléculaires est nécessaire pour sélectionner les patients atteints d'un CPNPC porteurs de mutations moléculaires qui ne sont pas candidats à l'immunochimiothérapie périopératoire.

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
<b>Arrêt du traitement</b>		
<p>4. Le traitement par le pembrolizumab administré en combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine comme traitement néoadjuvant, puis comme traitement adjuvant, est arrêté si l'une des situations suivantes survient :</p> <p>4.1. progression ou récurrence de la maladie;</p> <p>4.1.1. des évaluations permettant de détecter la progression de la maladie sont effectuées au cours du traitement, comme le veut la pratique clinique courante;</p> <p>4.2. effets toxiques inacceptables;</p> <p>4.3. fin d'une année de traitement par le pembrolizumab administré tous les 21 ou 42 jours dans un contexte néoadjuvant pendant 12 semaines, puis dans un contexte adjuvant (p. ex. 4 cycles de traitement néoadjuvant et 13 cycles de traitement adjuvant).</p>	<p>Dans l'essai KEYNOTE-671, les traitements ont été poursuivis jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'une récurrence ou d'effets toxiques inacceptables, ou jusqu'à la fin des 17 cycles (4 en contexte néoadjuvant et 13 en contexte adjuvant) d'administration du pembrolizumab à raison de 200 mg toutes les trois semaines.</p> <p>D'après les cliniciens experts, des évaluations cliniques et biologiques sont effectuées à chaque cycle de traitement, conformément à la pratique courante en oncologie, de la même façon que chez les patients recevant une immunochimiothérapie contre le cancer de stade avancé.</p>	—
<b>Prescription</b>		
<p>5. Le pembrolizumab administré en combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine comme traitement néoadjuvant, puis en monothérapie comme traitement adjuvant, est prescrit par des cliniciens possédant une expertise dans la prise en charge du CPNPC.</p>	<p>Cette condition vise à ce que le traitement ne soit prescrit qu'aux personnes chez qui il est approprié et que les événements indésirables soient maîtrisés de façon optimale et rapide.</p>	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
<b>Prix</b>		
6. Le prix est réduit.	<p>Le RCED du pembrolizumab en périopératoire est de 119 365 \$ comparativement au traitement néoadjuvant par le nivolumab.</p> <p>Une réduction de prix du pembrolizumab de 30 % serait nécessaire pour que le RCED passe sous la barre des 50 000 \$ l'AVAQ gagnée comparativement au traitement néoadjuvant par le nivolumab. Cependant, compte tenu des préoccupations liées à la validité interne relevées dans la MR du promoteur et de l'absence de données probantes comparatives directes avec un traitement néoadjuvant par le nivolumab, une réduction de prix supplémentaire pourrait être justifiée.</p>	—

AJCC = American Joint Committee on Cancer; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CD137 = classe de différenciation 137; CPNPC = cancer du poumon non à petites cellules; CTLA4 = antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; MR = métaanalyse en réseau; PD-1 = récepteur-1 de mort cellulaire programmée; PD-L1 = ligand 1 de mort cellulaire programmée; PD-L2 = ligand 2 de mort cellulaire programmée; RCED = rapport cout/efficacité différentiel

## Points de discussion

- Besoins relevés en matière de traitement** : Les patients et les cliniciens soulignent l'intérêt de nouveaux traitements améliorant la maîtrise des symptômes et la QVLS, entraînant la guérison ou, lorsque celle-ci n'est pas possible, maintenant la maladie dans un état stable. L'administration d'IPCI en périopératoire (traitement néoadjuvant puis adjuvant), en combinaison avec une chimiothérapie, n'est pas actuellement une option thérapeutique établie ou très accessible au Canada. Dans ce contexte, le pembrolizumab pourrait combler l'important besoin d'améliorer les résultats de l'intervention chirurgicale, d'optimiser les taux de guérison et de réponse complète à l'examen pathologique (RCp), et de cibler les micrométastases.
- Considérations relatives à l'efficacité et à l'innocuité** : L'évaluation des données probantes issues de l'essai pivot KEYNOTE-671 selon la méthode GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) indique avec un degré de certitude modéré (pour la SG) et élevé (pour la SSE) que l'administration de pembrolizumab en périopératoire, en combinaison avec une chimiothérapie, prolonge la SG et la SSE, comparativement à la chimiothérapie néoadjuvante seule. Selon les résultats de l'essai, le pembrolizumab en périopératoire n'a que peu d'effet, voire aucun, sur la QVLS. Le CEEP soupèse ces bienfaits et les données probantes montrant que le pembrolizumab en périopératoire n'a que peu ou pas d'effets sur les effets indésirables (EI) dans l'ensemble, comparativement à la chimiothérapie néoadjuvante, mais qu'il accroît avec un degré de certitude élevé le risque d'effets indésirables graves, et avec un degré de certitude modéré, le risque d'effets indésirables d'intérêt particulier. Le pembrolizumab en périopératoire est

également associé à un nombre total de décès légèrement supérieur (6,6 % contre 3,8 % avec la chimiothérapie néoadjuvante). Comme les EI dus au pembrolizumab sont, en général, maîtrisables d'après les commentaires des cliniciens experts, les risques associés sont acceptables compte tenu des bénéfices potentiels.

- **Considérations relatives à la généralisabilité** : Des incertitudes persistent quant à la généralisabilité des résultats de l'essai, notamment en ce qui concerne les patients porteurs de mutations des gènes *EGFR* ou *ALK* et ceux qui obtiennent une RCp. Dans l'essai, moins de 5 % des patients présentaient des mutations dans ces gènes, et d'après les données probantes existantes, ces patients pourraient tirer d'importants bénéfices de l'administration d'autres traitements ciblés dans un contexte adjuvant. Par ailleurs, le bénéfice supplémentaire que pourrait apporter un traitement adjuvant par IPCI après la phase néoadjuvante, en particulier chez les patients qui obtiennent une RCp à la suite de l'intervention chirurgicale, demeure incertain, dans la mesure où les données probantes actuelles ne permettent pas de résoudre cette incertitude.
- **Données probantes indirectes** : Aucune donnée probante comparative directe entre le pembrolizumab en périopératoire et les traitements existants (autres que la chimiothérapie néoadjuvante) n'est présentée. D'après les résultats de la métaanalyse en réseau (MR) soumise par le promoteur, l'efficacité du pembrolizumab en périopératoire, administré en combinaison avec la chimiothérapie, pourrait être équivalente à celle du nivolumab néoadjuvant en combinaison avec la chimiothérapie, qui représente un comparateur pertinent. Cependant, en raison de limites d'ordre méthodologique, ces résultats sont incertains. Ils sont également d'autant moins pertinents dans le contexte du paysage thérapeutique canadien que les études portant sur des traitements adjuvants et des thérapies émergentes sont exclues du réseau (p. ex. aucune comparaison n'est faite avec l'administration d'une chimiothérapie adjuvante suivie de pembrolizumab ou d'atézolizumab). Dans l'ensemble, les données probantes présentées comparant l'efficacité et l'innocuité du pembrolizumab en périopératoire à celles d'autres traitements (autres que la chimiothérapie néoadjuvante) dans la population de patients examinée ne sont pas concluantes.
- **Accès rapide aux tests moléculaires** : Les tests moléculaires de détection des mutations conductrices (*EGFR* et *ALK*) sont importants, car ils influent sur le choix d'un traitement approprié. Même si ces tests sont réalisés en temps opportun dans la plupart des centres de traitement au Canada, ils continuent de poser un défi dans certains centres où les délais d'obtention des résultats des tests sont longs. Il est donc important d'accélérer l'accès à ces tests afin d'optimiser la prise en charge de cette maladie.

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

## Comité d'experts en examen du PPEA

### Membres du Comité

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

**Date de la réunion :** Le 12 février 2025

**Absences :** Aucune.

**Conflits d'intérêts :** Aucun.



**Canada's Drug Agency**  
**L'Agence des médicaments du Canada**  
Drugs, Health Technologies and Systems. Médicaments, technologies de la santé et systèmes.

ISSN : 2563-6596

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

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

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

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

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