Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
Québec

KEYTRUDA[MC] – Cancer du poumon non à petites cellules

DÉCEMBRE 2016

Marque de commerce : Keytruda
Dénomination commune : Pembrolizumab
Fabricant : Merck
Forme : Poudre pour perfusion intraveineuse
Teneur : 50 mg

Avis de refus d'ajout d'une indication reconnue à la Liste Établissements – Médicament d'exception

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas ajouter une indication reconnue à Keytruda[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) au stade localement avancé ou métastatique.

À l'intention du public

Keytruda[MC], une immunothérapie ciblant le récepteur PD-1, est utilisé pour traiter le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) avancé ou métastatique. Il s'agit d'un type de cancer fréquent, grave et qui progresse rapidement. Sans traitement, les patients atteints de cette maladie vivent rarement plus de cinq ans. Malheureusement, à ce stade de la maladie, il n'existe aucun traitement pour guérir ce type de cancer. Keytruda[MC], comme les autres traitements offerts, vise à ralentir ou arrêter la progression de la maladie ou à améliorer le confort des patients.

Keytruda[MC] est donné aux patients dont le cancer a progressé malgré l'administration d'une chimiothérapie. Actuellement, à ce stade de la maladie, les patients reçoivent principalement Taxotere[MC], Tarceva[MC], ou Alimta[MC] selon le type de cellules qui composent leur tumeur.

L'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité de Keytruda[MC] à ce stade de la maladie repose principalement sur une étude de bonne qualité. Chez les personnes atteintes d'un CPNPC avancé ou métastatique dont les cellules tumorales expriment le marqueur PD-L1 à au moins 1 %, les résultats démontrent que Keytruda[MC] prolonge la vie des patients d'environ 2 mois comparativement à Taxotere[MC]. Chez le sous-groupe de patients dont la tumeur exprime au moins 50 % de PD-L1, Keytruda[MC] prolonge la vie de près de 8 mois comparativement à Taxotere[MC]. Cela signifie que certains patients pourraient voir leur vie prolonger de moins de 8 mois et d'autres, de plus de 8 mois car il s'agit d'une valeur médiane. De plus, Keytruda[MC] est moins toxique que Taxotere[MC]. Il pourrait même améliorer la qualité de vie des patients. Keytruda[MC] représenterait une option additionnelle de traitement et viendrait combler un besoin de santé jugé important à ce stade de la maladie.

Le coût du traitement avec Keytruda[MC] est très élevé. De plus, le rapport entre son coût et son efficacité (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie) est aussi très élevé lorsqu'il est comparé à Taxotere[MC]. Par ailleurs, l'INESSS estime que pour les 3 prochaines années, Keytruda[MC] entrainerait des dépenses additionnelles d'environ 183,8 millions de dollars pour les établissements de santé. L'impact budgétaire important s'explique notamment par le nombre élevé de personnes atteintes d'un CPNPC au Québec admissibles à ce traitement coûteux. De plus, des coûts additionnels de

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

1,1 millions de dollars sur trois ans sont prévus afin d'effectuer le test qui mesure le niveau de PD-L1 chez les patients.

Bien que cette maladie ne puisse pas être guérie à ce stade, l'INESSS est conscient de l'importance pour les patients et leurs proches de prolonger la vie et de conserver une bonne qualité de vie, le plus longtemps possible. Malheureusement, dans un contexte de ressources limitées, il doit émettre des recommandations pour que ces ressources soient investies de façon responsable afin de permettre d'aider le plus de personnes dans l'ensemble du système de santé. Puisque le fardeau économique que l'ajout d'une indication reconnue à Keytruda[MC] imposerait aux établissements de santé met en péril la pérennité du système de soins, l'INESSS recommande au ministre de ne pas l'ajouter à la liste des médicaments des hôpitaux. Il est peu probable qu'une mesure d'atténuation du fardeau économique de la part du fabricant puisse garantir un accès équitable et raisonnable, tout en assurant la pérennité du système de santé.

Évaluation

L'appréciation de la valeur thérapeutique a été effectuée par les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) en collaboration avec les membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), composé d'hématologues et oncologues médicaux, de radio-oncologues, de chirurgiens et de pharmaciens spécialisés en oncologie. En ce qui a trait aux autres critères prévus à la loi, les membres du CEPO ont été consultés à propos des hypothèses cliniques intégrées à l'analyse pharmacoéconomique, ainsi qu'au sujet des aspects éthiques et sociétaux, en vue d'une recommandation par le CSEMI.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le pembrolizumab est un anticorps monoclonal, humanisé et sélectif, conçu pour bloquer l'interaction entre le récepteur de mort cellulaire programmée 1 (PD-1) et ses ligands (PD-L1 et 2) produits par les cellules tumorales. La liaison des ligands au récepteur PD-1 limite l'activité et la surveillance immunologique des lymphocytes T dans les tissus périphériques. En inhibant cette liaison, le pembrolizumab permet l'activation des lymphocytes T cytotoxiques spécifiques à la tumeur dans le microenvironnement tumoral et réactive l'immunité anti-tumorale.

Santé Canada a émis un avis de conformité conditionnel pour le pembrolizumab, dans l'attente des résultats d'études permettant notamment d'attester son bienfait clinique, pour l'indication suivante : « pour le traitement des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique avec une tumeur exprimant le PD-L1 (tel que déterminé par un test validé), qui a progressé durant ou après une chimiothérapie à base de platine. Chez les patients présentant des aberrations génomiques tumorales du gène EGFR ou ALK, une progression de leur maladie doit être constatée au cours d'un traitement autorisé pour ces aberrations ». À la monographie de produit, il est indiqué que l'expression positive du PD-L1 doit être définie par un pourcentage de cellules tumorales supérieur ou égal à 50 %. Actuellement, le pembrolizumab est inscrit à la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du mélanome, selon certaines conditions.

Il s'agit de la première évaluation de Keytruda[MC] pour le traitement du CPNPC au stade localement avancé ou métastatique par l'INESSS. Le fabricant demande que l'expression

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

positive du PD-L1 soit définie par un pourcentage de cellules tumorales supérieur ou égal à 1 %. L'INESSS a procédé à cette évaluation dans les meilleurs délais dans le but de permettre au ministère de la Santé et des Services sociaux de s'arrimer au processus de négociation de l'Alliance pancanadienne pharmaceutique.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer du poumon est une maladie fréquente et grave. Il représente le deuxième type de cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les femmes et chez les hommes, ainsi que la première cause de décès par cancer au Québec. En 2016, il est estimé qu'environ 8 600 nouveaux cas de cancer du poumon seraient diagnostiqués et les décès des suites de cette maladie seraient estimés à 6 500 personnes. Plus spécifiquement, le CPNPC représente environ 85 % des cas de cancers du poumon et environ 25 % et 75 % de ceux-ci sont de type histologique épidermoïde et non épidermoïde, respectivement. La majorité des patients atteints d'un CPNPC à un stade localement avancé ou métastatique ne sont pas admissibles à la chirurgie et leur pronostic est sombre (1 % à 7 % de survie à 5 ans). Le traitement de première intention, à visée palliative, est personnalisé en fonction de l'analyse histologique de la tumeur et de la présence de mutations oncogéniques. Le géfitinib (Iressa[MC]) et l'afatinib (Giotrif[MC]) peuvent être administrés si la tumeur présente une mutation activatrice de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), tandis que le crizotinib (Xalkori[MC]) constitue une option chez les personnes dont la tumeur présente un réarrangement du gène ALK (kinase des lymphomes anaplasiques). Les mutations EGFR et ALK sont présentes chez environ 10 % et 2 % des patients atteints d'un CPNPC au Québec, respectivement. En l'absence de telles mutations, le traitement initial consiste en l'association d'une platine (cisplatine ou carboplatine) au pemetrexed (Alimta[MC]), à la gemcitabine (Gemzar[MC] et versions génériques), au paclitaxel (Taxol[MC] et versions génériques) ou à la vinorelbine (Navelbine[MC] et versions génériques). Il est à noter que le pemetrexed peut être utilisé uniquement en présence d'une tumeur non épidermoïde. Certains patients peuvent recevoir un traitement d'entretien avec le pemetrexed à la suite du traitement de première intention. À la progression de la maladie, les options thérapeutiques disponibles sont le docetaxel (Taxotere[MC] et version générique) ou l'erlotinib (Tarceva[MC] et version générique), que la tumeur soit de type épidermoïde ou non épidermoïde. Le pemetrexed (Alimta[MC]) constitue également une option de traitement en deuxième intention chez les patients qui ne l'ont pas reçu initialement.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, les études KEYNOTE-010 (Herbst 2015) et KEYNOTE-001 (Garon 2015) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude KEYNOTE-010 est un essai de phase II/III, à répartition aléatoire, multicentrique et sans insu qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de deux doses de pembrolizumab à celles du docetaxel. Elle a été réalisée chez 1 034 adultes atteints d'un CPNPC épidermoïde ou non épidermoïde, au stade localement avancé ou métastatique ayant progressé pendant ou après l'administration d'au moins une chimiothérapie à base de sels de platine. Les sujets dont la tumeur présentait une mutation de l'EGFR ou un réarrangement du gène ALK devaient également avoir reçu une thérapie à base d'un inhibiteur des tyrosines kinases (ITK) avant l'administration d'un des traitements à l'étude. Les sujets présentaient un niveau d'expression tumorale de PD-L1 supérieur ou égal à 1 % (≥ 1 %), un bon état de santé global (ECOG de 0 ou 1) et certains avaient des métastases cérébrales traitées et stabilisées. La répartition

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

aléatoire a été effectuée par stratification selon le statut de performance selon l'ECOG et la région géographique. Le niveau d'expression de PD-L1 (≥ 50 % contre 1% à 49 %) a été ajouté comme troisième strate *a posteriori*. Le pembrolizumab (2 mg/kg ou 10 mg/kg) et le docetaxel (75 mg/m^2) étaient administrés par perfusion intraveineuse à raison d'une dose tous les 21 jours, jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable ou pour un maximum de 24 mois. Les patients présentant une réponse complète confirmée et ayant complété les 24 mois de traitement étaient admissibles à une réinduction en cas de progression de la maladie. En présence d'effets indésirables significatifs liés au traitement, leur administration pouvait être interrompue temporairement. De plus, la dose de docetaxel pouvait être réduite selon les recommandations posologiques usuelles, mais aucune réduction de dose du pembrolizumab n'était permise. Les objectifs d'évaluation principaux étaient la survie globale et la survie sans progression chez la population totale (niveau d'expression de PD-L1 ≥ 1 %) et chez le sous-groupe de patients dont le niveau d'expression de PD-L1 est ≥ 50 %. Deux analyses intermédiaires étaient prévues au protocole. À la suite de la deuxième analyse, les patients du groupe docetaxel dont la maladie a progressé ont pu recevoir le pembrolizumab (*crossover*). Les principaux résultats obtenus chez la population en intention de traiter après un suivi médian de 13,1 mois et correspondant à la posologie reconnue au Canada (2 mg/kg toutes les 3 semaines) sont présentés au tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude KEYNOTE-010 (Herbst 2015)

Paramètre d'évaluation	**POPULATION AYANT UN NIVEAU D'EXPRESSION DE PD-L1 ≥ 1 %**	
	Pembrolizumab 2 mg/kg q3sem[a] (n = 344)	**Docetaxel 75 mg/kg q3sem[a] (n = 343)**
Survie médiane globale RRI (IC95 %)[b]	10,4 mois 0,71 (0,58 à 0,88)	8,5 mois
Survie estimée à 12 mois[c]	43,2 %	34,6 %
Survie médiane sans progression[d] RRI (IC95 %)[b]	3,9 mois 0,88 (0,74 à 1,05)	4,0 mois
Réponse tumorale objective[d,e] Valeur p	18 % p = 0,0005	9 %
Durée médiane de la réponse[d]	Non atteinte	6,0 mois
	POPULATION AYANT UN NIVEAU D'EXPRESSION DE PD-L1 ≥ 50 %	
	Pembrolizumab 2 mg/kg q3sem[a] (n = 139)	**Docetaxel 75 mg/kg q3sem[a] (n = 152)**
Survie médiane globale RRI (IC95 %)[b]	14,9 mois 0,54 (0,38 à 0,77)	8,2 mois
Survie médiane sans progression[d] RRI (IC95 %)[b]	5,0 mois 0,59 (0,44 à 0,78)	4,1 mois
Réponse tumorale objective[d,e] Valeur p	30 % p < 0,0001	8 %
Durée médiane de la réponse[d]	Non atteinte	8,0 mois

a Toutes les 3 semaines
b Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*) et intervalle de confiance calculé à 95 %
c Pourcentage de patients
d Résultats d'évaluation selon le comité indépendant
e Pourcentage de patients ayant une réponse tumorale complète ou partielle selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) version 1.1 (Eisenhauer 2009)

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Les éléments clés identifiés lors de l'analyse de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est jugée de bonne qualité méthodologique malgré qu'elle n'ait pas été réalisée à l'insu des sujets et des investigateurs. Toutefois, la survie globale est un paramètre objectif et les paramètres d'évaluation subjectifs ont été évalués par un comité indépendant. L'insu aurait probablement été compromis en raison du profil d'innocuité distinct entre les deux traitements.
- Elle inclut un nombre important de sujets, la répartition aléatoire a été réalisée adéquatement et les sujets sont bien répartis entre les groupes.
- La stratification selon le niveau d'expression de PD-L1 (≥ 50 % contre 1% à 49 %) est jugée pertinente, mais celle-ci n'était pas prévue *a priori*. En effet, elle a été ajoutée après la répartition aléatoire des 441 premiers patients (43 % de la cohorte totale). Toutefois, selon les experts consultés, cela entache peu la validité interne.
- Parmi les patients recrutés initialement dont les échantillons tumoraux étaient évaluables pour l'expression de PD-L1, 66 % présentaient un niveau d'expression de PD-L1 d'au moins 1 % et 28 % d'entre eux avaient un niveau d'expression de PD-L1 d'au moins 50 %, ce qui est représentatif des proportions observées en pratique.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci ont un âge médian de 63 ans, sont majoritairement des hommes (61 %), présentent un CPNPC non épidermoïde (70 %), ont un statut de performance selon l'ECOG de 1 (66 %) et sont d'anciens ou d'actuels fumeurs (81 %). Peu de patients présentent une mutation de l'EGFR (8 %) ou un réarrangement du gène ALK (0,8 %). Ces derniers pourcentages correspondent toutefois à ceux rapportés en pratique. Environ un tiers des patients ont reçu au moins deux intentions de traitement pour la maladie avancée.
- La population étudiée représente bien celle qui serait traitée en deuxième intention ou plus au Québec, bien qu'en pratique plusieurs patients pourraient présenter un statut de performance selon l'ECOG de 2.
- Les objectifs d'évaluation principaux sont la survie globale et la survie sans progression. La survie globale est le paramètre le plus pertinent afin d'évaluer l'efficacité d'une immunothérapie. En raison de leur mécanisme d'action, la survie sans progression est un moins bon indicateur.
- L'évaluation de la réponse a été réalisée selon les critères standards *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) version 1.1 (Eisenhauer 2009), qui ne sont pas spécifiques à l'immunothérapie.
- Le docetaxel est un traitement comparateur adéquat, car il s'agit d'un traitement standard de deuxième ou troisième intention du CPNPC au stade localement avancé ou métastatique.

Les résultats de cette analyse démontrent que le pembrolizumab, administré en deuxième intention de traitement ou plus, prolonge la survie médiane globale de 1,9 mois et de 6,7 mois comparativement au docetaxel chez les patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique dont le niveau d'expression de PD-L1 est ≥ 1 % ou ≥ 50 %, respectivement. Le gain est jugé cliniquement modeste chez la population totale, mais celui-ci est obtenu par rapport à un traitement reconnu efficace. L'ampleur du gain est jugée cliniquement importante chez le sous-groupe de patients dont l'expression de PD-L1 est d'au moins 50 %. Ce dernier correspond à une diminution de 46 % du risque de décès. Le taux de survie estimé à 12 mois chez la population totale est en faveur du pembrolizumab. Les résultats d'analyses prédéfinies, effectuées à partir des données combinées des deux doses de pembrolizumab, montrent que l'effet favorable du pembrolizumab sur la survie globale est observé indépendamment des

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

caractéristiques de base des patients à l'exception de ceux atteints d'un CPNPC épidermoïde ou présentant une mutation de l'EGFR. Toutefois, la faible puissance statistique de ces sous-analyses ne permet pas de tirer de conclusions différentes de celles de la population globale.

En ce qui concerne la survie médiane sans progression, elle ne reflète pas systématiquement la véritable efficacité des immunothérapies. Le rapport des risques instantanés (RRI) est souvent considéré comme un meilleur indicateur de leur efficacité. À cet effet, le pembrolizumab diminue de 41 % le risque de progression ou de décès chez les patients dont l'expression de PD-L1 est d'au moins 50 % comparativement au docetaxel, ce qui est jugé d'une ampleur cliniquement significative. Par ailleurs, aucune différence n'est observée chez la population totale. Les résultats démontrent également qu'un pourcentage plus élevé de patients traités avec le pembrolizumab a obtenu une réponse tumorale objective, incluant seulement des réponses partielles, en comparaison de ceux ayant reçu le docetaxel dans la population totale et dans le sous-groupe de patients ayant un niveau d'expression de PD-L1 d'au moins 50 %. De plus, la durée médiane de la réponse est en faveur des sous-groupes recevant le pembrolizumab comparativement à ceux recevant le docetaxel.

Quant à l'innocuité, des effets indésirables de grades 3 à 5 liés au traitement ont été rapportés chez 13 % des sujets recevant le pembrolizumab à la dose de 2 mg/kg comparativement à 35 % de ceux du groupe recevant le docetaxel. Les principaux effets indésirables de tous grades rapportés avec le pembrolizumab et le docetaxel sont la perte d'appétit (14 % contre 16 %), la fatigue (14 % contre 25 %), les nausées (11 % contre 15 %), les éruptions cutanées (9 % contre 5 %) et la diarrhée (7 % contre 18 %). Les effets indésirables de tous grades d'intérêts particuliers liés aux mécanismes auto-immuns ou à l'immunité dans le groupe pembrolizumab (2 mg/kg) comparativement au docetaxel sont l'hypothyroïdie (8 % contre < 1 %), la pneumonite (5 % contre 2 %) et l'hyperthyroïdie (4 % contre 1 %). En ce qui a trait à la fréquence des abandons en raison des effets indésirables, elle est inférieure dans le groupe recevant le pembrolizumab à la dose recommandée (4 % contre 10 %). En somme, la toxicité du pembrolizumab est faible et il est généralement bien toléré. Son profil d'innocuité est nettement favorable comparativement à celui du docetaxel.

Des données sur les symptômes liés à la maladie et la qualité de vie, issues de l'étude KEYNOTE-010, ont été présentées sous forme d'affiche au congrès de l'European Society of Medical Oncology (ESMO) en 2016 (Barlesi). Les questionnaires utilisés, soit le *Quality-of-life questionnaire* (QLQ-C30) de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (OERTC), accompagné du module correspondant pour le cancer du poumon (QLQ-LC13) et le questionnaire de qualité de vie EuroQol (EQ-5D-3L), sont reconnus et validés. Les résultats montrent notamment que le pembrolizumab semble réduire les symptômes associés à la maladie, tels la toux, la dyspnée et la douleur. De plus, il semble améliorer l'état de santé global des patients comparativement au docetaxel.

Une mise à jour de l'étude KEYNOTE-010 a été présentée lors du congrès de l'ESMO en 2016 (Herbst). L'affiche présente, entre autres, les données de survie globale et d'innocuité obtenues après un suivi médian de 19,2 mois (données de mars 2016). Il en ressort notamment, à la dose de 2 mg/kg, que :

- Le pembrolizumab prolonge la survie médiane globale de 1,9 mois (10,5 mois contre 8,6 mois; RRI de 0,72, IC95 % : 0,60 à 0,87) et de 7,6 mois (15,8 mois contre 8,2 mois;

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

RRI de 0,54, IC95 % : 0,39 à 0,73) comparativement au docetaxel chez les patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique dont le niveau d'expression de PD-L1 est ≥ 1 % ou ≥ 50 %, respectivement.

- Le pembrolizumab prolonge la survie médiane sans progression de 1,1 mois comparativement au docetaxel exclusivement chez le sous-groupe de patients dont l'expression de PD-L1 est ≥ 50 % (5,2 mois contre 4,1 mois; RRI de 0,59, IC95 % : 0,45 à 0,78).
- Un pourcentage plus élevé de patients traités avec le pembrolizumab a obtenu une réponse tumorale objective en comparaison de ceux ayant reçu le docetaxel dans les deux sous-groupes (PD-L1 ≥ 1 % : 29 % contre 9 %, p < 0,00001 et PD-L1 ≥ 50 %: 19 % contre 10 %, p = 0,00025).
- Le profil d'innocuité du pembrolizumab demeure similaire malgré une exposition plus longue.

Ces résultats abondent dans le même sens que ceux observés précédemment et montrent que l'efficacité du traitement se maintient. De plus, le profil d'innocuité du pembrolizumab demeure favorable à plus long terme comparativement au docetaxel.

L'étude KEYNOTE-001 est un essai de phase I, à répartition aléatoire, multicentrique, multi-cohortes et sans insu qui a pour but principal d'évaluer l'innocuité et l'activité anti-tumorale du pembrolizumab. Elle inclut notamment 394 adultes atteints d'un CPNPC au stade localement avancé ou métastatique qui ont déjà reçu au moins une chimiothérapie à base de sels de platine. Le pembrolizumab était administré à raison d'une dose de 2 mg/kg tous les 21 jours ou de 10 mg/kg tous les 14 jours ou 21 jours, jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Après un suivi médian de 10,9 mois, une réponse tumorale objective est obtenue chez 43,9 % des patients dont le niveau d'expression de PD-L1 est d'au moins 50 %. La survie médiane sans progression est de 6,1 mois et la survie médiane globale n'est pas atteinte chez cette même population. Cette étude, de très faible niveau de preuve, est celle ayant mené à l'octroi de l'avis de conformité conditionnel pour le pembrolizumab par Santé Canada. Elle porte chez un faible nombre de patients recevant la posologie de pembrolizumab reconnue au Canada (n = 6). Les résultats d'efficacité observés dans cet essai appuient ceux de l'étude KEYNOTE-010 pour le traitement de deuxième intention ou plus du CPNPC localement avancé ou métastatique chez les patients dont le niveau d'expression de PD-L1 est d'au moins 50 %. L'innocuité du pembrolizumab observée dans cet essai corrobore celle de l'étude KEYNOTE-010.

<u>Arrêt du pembrolizumab après 24 mois de traitement</u>

Le protocole de l'étude KEYNOTE-010 prévoyait de cesser le pembrolizumab après 24 mois de traitement et de procéder à une réinduction en cas de progression uniquement chez les patients ayant présenté une réponse complète confirmée. Aucune donnée n'est disponible au-delà de 24 mois de traitement chez ces patients. L'effet que pourrait engendrer l'arrêt du traitement chez les patients est inconnu de même que l'efficacité d'une réinduction en cas de progression. Dans la monographie de produit du pembrolizumab, il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. En tenant compte de ces éléments, l'INESSS est d'avis de ne pas restreindre à une durée maximale de traitement de 24 mois l'administration du pembrolizumab.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Besoin de santé

Les options thérapeutiques sont limitées chez les patients atteints d'un CPNPC au stade localement avancé ou métastatique ayant déjà été traités avec une chimiothérapie à base de sels de platine. Actuellement, le docetaxel ou l'erlotinib peuvent être administrés chez ces patients. Le pemetrexed constitue une option de deuxième intention chez ceux dont la tumeur est de type non épidermoïde et qui ne l'ont pas reçu en première intention. Le docetaxel, considéré comme le standard actuel en deuxième intention, a une efficacité modeste et un profil d'effets indésirables défavorable. La durée de la réponse avec ce traitement est en général relativement courte. Il existe donc un besoin de santé important à combler à ce stade de la maladie. Le pembrolizumab représenterait donc une option additionnelle de traitement, quelle que soit l'histologie de la tumeur. Les bénéfices cliniques observés avec son usage sont jugés comme comblant un besoin de santé important chez ces patients. Cependant, il ne faut pas oublier qu'il s'agit d'un traitement à visée palliative, qui a pour but de permettre au patient de vivre plus longtemps.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que le pembrolizumab satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de deuxième intention ou plus, après échec à au moins une chimiothérapie à base de sels de platine et d'un ITK si la tumeur présente une mutation de l'EGFR ou un réarrangement du gène ALK, du CPNPC au stade localement avancé ou métastatique dont le niveau d'expression tumorale de PD-L1 est d'au moins 1 %.

Motifs de la position unanime

- Les données provenant de l'étude KEYNOTE-010 permettent de reconnaître les bénéfices cliniques du pembrolizumab, administré à la dose de 2 mg/kg tous les 21 jours, pour le traitement de deuxième intention ou plus du CPNPC après l'échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine et d'un ITK si la tumeur présente une mutation de l'EGFR ou un réarrangement du gène ALK.
- Le pembrolizumab prolonge la survie médiane globale de 1,9 mois et de 7,6 mois comparativement au docetaxel chez les patients dont le niveau d'expression de PD-L1 est ≥ 1 % ou ≥ 50 %, respectivement. Le gain est jugé modeste chez la population totale, mais celui-ci est obtenu par rapport à un traitement efficace ayant un profil d'effets indésirables défavorable. L'ampleur du gain est jugée cliniquement importante chez le sous-groupe de patients dont l'expression de PD-L1 est d'au moins 50 %. Cela correspond à une diminution de 46 % du risque de décès.
- Le pembrolizumab diminue de 41 % le risque de progression ou de décès chez les patients dont l'expression de PD-L1 est d'au moins 50 % comparativement au docetaxel, ce qui est jugé d'une ampleur cliniquement significative. Aucune différence entre les groupes n'est observée chez la population totale.
- Le pembrolizumab permet à une proportion plus élevée de patients d'obtenir une réponse tumorale objective durable par rapport au docetaxel.
- Aucune donnée n'est disponible pour appuyer l'arrêt du pembrolizumab après 24 mois de traitement ou de procéder à une réinduction en cas de progression.
- La toxicité du pembrolizumab est faible comparativement au docetaxel et il semble généralement bien toléré.
- Le pembrolizumab semble réduire les symptômes associés à la maladie et améliorer l'état de santé global des patients comparativement au docetaxel.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- Le pembrolizumab représenterait une option de traitement additionnelle chez les personnes atteintes d'un CPNPC localement avancé ou métastatique ayant déjà été traitées avec une chimiothérapie à base de sels de platine. Ce médicament viendrait combler un besoin de santé important.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix d'un flacon à usage unique contenant 50 mg de pembrolizumab est de 2 200 $. Le coût pour 21 jours de traitement à la dose recommandée de 2 mg/kg est de 6 600 $. Ce coût est supérieur à celui du docetaxel (110 $), de l'erlotinib (1 428 $) et du pemetrexed ([redacted] $). Ces coûts sont calculés pour une personne de 70 kg ou d'une surface corporelle de 1,73 m^2. Les pertes en médicament sont considérées dans le calcul des coûts selon leur durée de stabilité.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif d'estimer les ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels du pembrolizumab comparativement au docetaxel, pour le traitement des patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique dont le niveau d'expression tumorale de PD-L1 est d'au moins 1 % et ayant déjà été traités avec une chimiothérapie à base de sels de platine, avec ou sans ITK, selon le cas. Cette analyse :

- se base sur un modèle de survie cloisonnée (*partitioned survival model*) à 3 états de santé, soit la survie sans progression de la maladie, la survie après la progression de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 10 ans, représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité des patients;
- s'appuie principalement sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude KEYNOTE-010;
- inclut des valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie obtenues au questionnaire *EuroQol Group 5-Dimensions* (EQ-5D) tirées cette même étude;
- est réalisée selon une perspective d'un ministère de la santé dans laquelle sont considérés le coût des tests de laboratoire, des médicaments et de leur administration, des traitements concomitants et subséquents, du suivi médical, de la prise en charge de la maladie et des effets indésirables ainsi que les coûts associés aux soins de fin de vie.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels du pembrolizumab comparativement au docetaxel pour le traitement des patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique dont le niveau d'expression tumorale de PD-L1 est d'au moins 1 % et ayant déjà été traités avec une chimiothérapie à base de sels de platine, avec ou sans ITK selon le cas

		Pembrolizumab	Docetaxel	Résultat différentiel
FABRICANT (HORIZON TEMPOREL DE 10 ANS ET PERSPECTIVE D'UN MINISTÈRE DE LA SANTÉ)				
Année de vie par patient[a]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
QALY par patient		[redacted]	[redacted]	[redacted]
Coût total par patient		[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Ratio coût-efficacité différentiel				[redacted] $/AVG
Ratio coût-utilité différentiel				[redacted] $/QALY gagné[b]
Analyses de sensibilité	Déterministes	[redacted] $/QALY gagné à [redacted] $/QALY gagné		
	Probabilistes	La probabilité est de : [redacted] % que le ratio soit inférieur à 50 000 $/QALY gagné et de [redacted] % qu'il soit inférieur à 100 000 $/QALY gagné.		
INESSS (HORIZON TEMPOREL DE 5 ANS ET PERSPECTIVE D'UN MINISTÈRE DE LA SANTÉ)				
Année de vie par patient		1,56	0,98	0,58
QALY par patient		0,93	0,59	0,34
Coût total par patient		117 686 $	42 537 $	75 149 $
Ratio coût-efficacité différentiel				128 613 $/AVG
Ratio coût-utilité différentiel				222 083 $/QALY gagné
Analyses de sensibilité	Déterministes	213 618 $/QALY gagné[c] à 229 420 $/QALY gagné[d]		
	Probabilistes	La probabilité est de : 0 % que le ratio soit inférieur à 100 000 $/QALY gagné.		
Autres indicateurs pharmacoéconomiques		34 040 $ par mois additionnel de survie sans progression 834 159 $ par patient additionnel ayant une réponse tumorale objective[e] 2 420 $ de pertes en médicament pour environ 11 cycles de traitement en moyenne		
		Ratio différentiel selon une réduction de prix du pembrolizumab de : 10 % : 200 804 $/QALY gagné 20 % : 179 525 $/QALY gagné 30 % : 158 246 $/QALY gagné 40 % : 136 968 $/QALY gagné 50 % : 115 689 $/QALY gagné		

AVG : année de vie gagnée; ITK : inhibiteur des tyrosines kinases; QALY : année de vie pondérée par la qualité

a Ces valeurs ont été arrondies à la deuxième décimale près.

b Le ratio différentiel estimé pour la population dont le niveau d'expression tumorale de PD-L1 est ≥ 50 % est de [redacted] $/QALY gagné.

c Ratio différentiel estimé en retenant des valeurs d'utilité inférieures pour le docetaxel dans l'état de survie sans progression.

d Ratio différentiel estimé en retenant des pertes en médicament supérieures.

e Ratio différentiel estimé à partir du nombre de sujets à traiter pour obtenir une réponse complète ou partielle confirmée, déterminée selon les critères RECIST v1.1.

Dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. L'INESSS s'est interrogé sur certains éléments clés susceptibles d'affecter l'estimation des ratios différentiels, notamment :

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- Horizon temporel : Compte tenu de l'état de santé des patients à ce stade de la maladie et de leur pronostic sombre, l'horizon temporel de 10 ans est jugé trop long. L'INESSS est d'avis que l'incertitude générée par une extrapolation des données à plus long terme affecte négativement la confiance envers les résultats qu'il obtient. Considérant ce qui précède, un horizon temporel de 5 ans constitue un compromis acceptable. Les ratios estimés s'en trouvent affectés à la hausse.
- Durée du traitement : Dans le scénario de base du fabricant, le pembrolizumab est administré pour un maximum de 24 mois. L'effet que pourrait engendrer l'arrêt du traitement chez les patients est inconnu et ceci représente une source d'incertitude, car il pourrait affecter de façon importante les bénéfices de survie modélisés. Par ailleurs, cette pratique ne fait pas consensus auprès des experts consultés. Ainsi, la durée de traitement retenue dans le scénario de base de l'INESSS tient compte du fait que les patients poursuivront le traitement jusqu'à la progression de la maladie comme recommandé dans la monographie de produit. Cette modification augmente significativement les ratios.
- Valeurs d'utilité : Les valeurs retenues par le fabricant pour les deux états de survie sont jugées élevées. Appuyé par une revue de la littérature et considérant les valeurs retenues lors d'évaluations passées ainsi que l'avis des experts, l'INESSS retient des valeurs plus faibles. Cette modification augmente les ratios estimés.
- Pertes en médicament : Compte tenu de la posologie du pembrolizumab selon le poids du patient, de sa stabilité de 24 heures et de la disponibilité d'une seule fiole contenant 50 mg, les experts consultés sont d'avis que des pertes en médicament pourraient survenir. L'INESSS suppose des pertes de 50 % de la portion non utilisée du médicament suivant son administration, calculées pour un patient de 70 kg. Ainsi, les pertes seraient moindres que celles retenues par le fabricant. Les ratios s'en trouvent affectés à la baisse.

La modification de ces éléments fait en sorte que les ratios estimés par le fabricant, déjà au-dessus des valeurs jugées acceptables en tenant compte de l'historique des évaluations des médicaments anticancéreux et du fardeau de morbidité et de mortalité de la maladie, s'en trouvent affectés à la hausse.

Dans ses analyses pharmacoéconomiques, l'INESSS privilégie la perspective sociétale, car celle-ci incorpore l'ensemble des coûts directs et indirects occasionnés par la maladie et son traitement. L'analyse soumise par le fabricant retient plutôt la perspective d'un ministère de la santé qui se limite aux coûts directs pour le réseau de la santé, sans tenir compte des coûts indirects pour la société. L'absence de considération de ces derniers coûts constitue une limite de l'analyse.

<u>Autres indicateurs pharmacoéconomiques</u>

L'INESSS a considéré d'autres indicateurs pharmacoéconomiques afin de mettre en perspective l'efficience du traitement. Ces autres indicateurs reposent sur différentes variables cliniques ou économiques et permettent d'apprécier dans son ensemble le rapport différentiel entre le coût et l'efficacité du pembrolizumab comparativement au docetaxel. Malgré les limites de telles comparaisons, ces ratios sont jugés très élevés comparativement à ceux estimés antérieurement pour d'autres médicaments anticancéreux.

<u>Population atteinte d'un CPNPC dont le niveau d'expression de PD-L1 est ≥ 50 %</u>

Une analyse supplémentaire soumise par le fabricant vise à estimer des ratios coût-utilité différentiels spécifiques à la population atteinte d'un CPNPC dont le niveau d'expression de

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

PD-L1 est d'au moins 50 %. Chez cette population, les résultats estimés par le fabricant sont de [redacted] $ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné). En tenant compte des modifications effectuées par l'INESSS décrites précédemment, celui-ci augmente à 239 582 $/QALY gagné.

Conclusion sur les aspects économique et pharmacoéconomique

Selon l'INESSS, le ratio coût-efficacité différentiel du pembrolizumab par rapport au docetaxel pour le traitement des patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique dont le niveau d'expression tumorale de PD-L1 est d'au moins 1 % est de 128 613 $ par année de vie gagnée. Pour sa part, le ratio coût-utilité différentiel est de 222 083 $/QALY gagné. Ces ratios sont jugés très élevés. Des analyses de sensibilité déterministes ont été effectuées et elles ont généré des ratios coût-utilité différentiels variant de 213 618 $/QALY gagné à 229 420 $/QALY gagné. Les autres indicateurs pharmacoéconomiques qui ont été considérés pour apprécier l'efficience du pembrolizumab sont aussi jugés très élevés. Pour l'ensemble de ces raisons, l'INESSS considère que le pembrolizumab ne représente pas une option de traitement efficiente et, ainsi, qu'il ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire pour le remboursement du pembrolizumab pour le traitement du CPNPC au stade localement avancé ou métastatique dont le niveau d'expression tumorale de PD-L1 est d'au moins 1 % chez les adultes dont la maladie a progressé malgré l'administration d'une chimiothérapie à base de sels de platine, avec ou sans ITK, selon le cas. Elle repose sur des données épidémiologiques et de la base de données [redacted] ainsi que sur des hypothèses découlant de l'opinion d'experts. Dans cette analyse, il est supposé que :

- Le nombre de nouveaux cas de cancer du poumon au Québec pour la première année suivant l'inscription du pembrolizumab serait de 8 373. Ce nombre augmenterait à 8 521 et 8 596 pour les deux années suivantes.
- De ce nombre, [redacted] % seraient des CPNPC à un stade localement avancé ou métastatique.
- La proportion de patients atteints d'un CPNPC non épidermoïde et épidermoïde serait de [redacted] % et [redacted] %, respectivement.
- La proportion des CPNPC non épidermoïdes évalués pour l'expression du PD-L1 serait de [redacted] %, [redacted] % et [redacted] % pour la première, deuxième et troisième année, respectivement. Pour les CPNPC épidermoïdes, ces proportions seraient plutôt de [redacted] %, [redacted] % et [redacted] %.
- Environ [redacted] % des CPNPC testés exprimeraient le PD-L1 à au moins 1 %.
- Une proportion de [redacted] % des patients atteints d'un CPNPC non épidermoïde serait traitée en deuxième intention ou plus. Cette proportion serait plutôt de [redacted] % pour les CPNPC non épidermoïdes présentant une mutation de l'EGFR ou un réarrangement du gène ALK et de [redacted] % pour les CPNPC épidermoïdes.
- Les parts de marché du pembrolizumab seraient de [redacted] %, [redacted] % et [redacted] %, respectivement, pour les 3 premières années suivant son inscription. Ces parts de marché seraient toutefois inférieures pour les CPNPC non épidermoïdes présentant une mutation de l'EGFR ou un réarrangement du gène ALK, soit [redacted] %, [redacted] % et [redacted] %.
- Ces parts de marché proviendraient [redacted].

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- La durée moyenne de traitement avec le pembrolizumab en deuxième intention de traitement ou plus serait de [redacted] semaines.

Impact budgétaire de l'ajout d'une indication reconnue à Keytruda[MC] à la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du CPNPC localement avancé ou métastatique dont le niveau d'expression tumorale de PD-L1 est d'au moins 1 % et ayant déjà été traités avec une chimiothérapie à base de sels de platine, avec ou sans ITK selon le cas

		An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT					
Fabricant	Établissements	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
	Nombre de personnes	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
INESSS	Établissements	41 306 382 $	63 698 375 $	81 591 336 $	186 596 093 $
	Nombre de personnes	695	1 072	1 373	3 140
IMPACT NET					
Fabricant	Établissements	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
	RAMQ	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
	Total	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			[redacted] $
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			[redacted] $
INESSS	Établissements	40 681 424 $	62 742 492 $	80 369 160 $	183 793 076 $
	RAMQ	-172 464 $	-322 400 $	-433 895 $	-928 759 $
	Total	40 508 960 $	62 420 093 $	79 935 265 $	182 864 318 $
	Analyses de sensibilité et autre scénario	Pour 3 ans, coûts les plus faibles[a]			136 745 166 $
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés[b]			234 357 010 $
		CPNPC exprimant le PD-L1 ≥ 50 %[c]			78 476 687 $

a Les estimations retiennent des prises de parts de marché du pembrolizumab plus faibles, soit de 50 %, 61 % et 65 %.

b Les estimations prennent en compte qu'une plus grande proportion des CPNPC seraient testés pour l'expression du PD–L1.

c Les estimations tiennent compte que seuls les patients atteints d'un CPNPC dont le niveau d'expression du PD–L1 est ≥ 50 % seraient traités avec le pembrolizumab.

L'INESSS considère que la majorité des hypothèses émises par le fabricant sont réalistes. Celles qui ont été modifiées sont les suivantes :

- Expression tumorale du PD-L1 : Selon les experts consultés, l'accessibilité ainsi que la rapidité pour l'obtention des résultats des analyses du niveau d'expression tumorale de PD-L1 chez les patients ne constitueraient pas une problématique. De fait, la proportion des CPNPC évalués serait beaucoup plus élevée que celle supposée par le fabricant. De plus, elle serait comparable entre les types histologiques. Ces modifications augmentent de façon importante les coûts.
- Poids moyen : Un poids fixe de 70 kg est retenu pour calculer le coût des traitements. Cette modification diminue de façon importante les coûts.
- Durée de traitement : Une durée inférieure est retenue pour le pembrolizumab et l'erlotinib, celle-ci étant basée sur les résultats du modèle pharmacoéconomique et cohérente avec de précédentes estimations.
- Pertes en médicament : Des pertes moins importantes sont retenues pour le pembrolizumab, correspondant à 50 % de la portion non utilisée du médicament suivant son administration.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 183,8 M$ (moyenne de 61,3 M$/an) pourraient s'ajouter au budget des établissements pour les 3 premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue au pembrolizumab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse que 3 139 patients seraient traités au cours de ces années (nombre moyen annuel de 1 046 patients). Son inscription entrainerait aussi des économies d'environ 930 000 $ pour le budget de la RAMQ en raison de la diminution de l'utilisation de l'erlotinib. Notons que chaque tranche de réduction de 1 % du prix soumis diminue l'impact budgétaire d'environ 1 866 000 $. Ce constat ne s'applique qu'à l'impact budgétaire net total estimé par l'INESSS.

L'INESSS est préoccupé par l'ampleur du coût associé aux pertes en médicament du pembrolizumab. Bien que celles-ci soient relativement peu importantes lorsque prises de façon individuelles, elles peuvent s'avérer très élevées à l'échelle de la province. De fait, le coût associé à l'impossibilité de récupérer la portion non utilisée du pembrolizumab suivant son administration pour environ 50 % des patients est estimé à 6,4 M$ sur 3 ans; ceci est considéré dans l'impact budgétaire.

Un scénario qui tient compte que seuls les patients atteints d'un CPNPC dont le niveau d'expression tumorale de PD-L1 est d'au moins 50 % seraient traités avec le pembrolizumab est également exploré. Chez cette population, l'impact budgétaire net estimé à 182,9 M$ sur un horizon de 3 ans serait réduit à 78,5 M$.

En plus de cet impact budgétaire, des coûts additionnels sont anticipés pour la réalisation de plus de [redacted] analyses d'immunohistochimie, ces dernières permettant d'évaluer le niveau d'expression tumorale de PD-L1. En retenant le coût par analyse de [redacted] $, des coûts additionnels auprès des laboratoires de 1,1 M$ sur trois ans sont à prévoir. Notons que selon les experts consultés, ce coût par analyse est jugé très élevé et possiblement surestimé.

Coût d'opportunité lié à l'inscription et exemples économiques

L'arrivée des immunothérapies ciblant le PD-L1 dans l'arsenal thérapeutique de plusieurs cancers place le décideur dans une position difficile. D'un côté, les bienfaits de ces thérapies peuvent être très importants pour un nombre relativement élevé de personnes. De l'autre côté, le prix demandé pour ces thérapies à visée palliative est démesuré. Par ailleurs, compte tenu du faible pourcentage en absolu de personnes ayant une réponse tumorale objective, une proportion importante des sommes allouées pour l'usage de ces thérapies serait investie chez des personnes qui en bénéficieraient peu ou pas.

L'ajout d'une indication reconnue au pembrolizumab représente un coût d'opportunité important pour les établissements. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'ajout d'une indication à ce médicament. Les établissements ont l'obligation d'atteindre l'équilibre budgétaire. L'ajout d'une indication reconnue au pembrolizumab à la *Liste des médicaments – Établissements* leur impose un fardeau économique difficile à gérer, mettant en péril leur capacité à garantir un accès équitable et raisonnable aux soins de santé. À cet effet, l'INESSS tient à préciser que les conséquences de cet impact budgétaire et de son coût d'opportunité pourraient plus durement toucher les centres de référence et affiliés, désignés pour le traitement du cancer du poumon.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Coût d'opportunité lié à l'ajout d'une indication reconnue à Keytruda[MC] – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 60 954 773 $

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement du CPNPC localement avancé ou métastatique avec le pembrolizumab	58 274 $ en coût additionnel annuel moyen par patient	1 046 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures pour des soins infirmiers à domicile	69 $/heure	883 403 heures
Équivalent annuel en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	61 418 $/place	992 places
Équivalent annuel en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	68 000 $/lit	896 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	228 $/jour	267 345 jours

Perspective du patient
Les éléments mentionnés dans la perspective du patient proviennent des lettres reçues des patients ou des groupes de patients au cours de l'évaluation.

Les personnes atteintes d'un CPNPC au stade localement avancé ou métastatique sont confrontées à un pronostic sombre, leur espérance de vie étant généralement de moins de 5 ans. Celles-ci évoquent que la maladie provoque notamment de la fatigue, une perte d'appétit, de la toux et de la douleur. Elle contraint des personnes à restreindre leurs activités, à abandonner leur emploi ou à demeurer à la maison. La majorité d'entre elles mentionnent que les incertitudes liées au futur et à l'accessibilité à de nouveaux médicaments engendrent fréquemment stress, dépression et insomnie et contribuent à la détérioration de leur qualité de vie, sans compter les conséquences sur leur vie familiale. Par conséquent, les patients témoignent d'un besoin pour de nouvelles thérapies efficaces et sécuritaires. Avoir accès à un médicament qui permettrait à certains patients de survivre plus longtemps et qui est peu toxique est considéré comme essentiel. Le pembrolizumab correspond donc à ce besoin thérapeutique recherché, en prolongeant la survie médiane des patients d'environ 2 mois à 8 mois, en fonction du niveau d'expression tumorale de PD-L1, et en ayant un profil de toxicité favorable par rapport au docetaxel.

Perspective du clinicien
Le pembrolizumab représente une avancée majeure pour le traitement des personnes atteintes d'un CPNPC épidermoïde ou non épidermoïde au stade localement avancé ou métastatique ayant déjà été traitées avec au moins une chimiothérapie à base de sels de platine. Il s'agit d'une immunothérapie qui permet de modifier le cours naturel de ce cancer chez certains patients. Actuellement, à ce stade de la maladie, les patients peuvent recevoir le docetaxel ou l'erlotinib, quelle que soit l'histologie de leur tumeur, ou le pemetrexed s'ils présentent une tumeur de type non épidermoïde. Le docetaxel, considéré comme le standard actuel en deuxième intention, a une efficacité modeste et un profil d'effets indésirables défavorable. La durée de la réponse avec ce traitement est en général relativement courte. Les données concernant le pembrolizumab démontrent qu'il prolonge la survie médiane des patients d'environ 2 mois à 8 mois comparativement au docetaxel, en fonction du niveau d'expression

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

de PD-L1 (≥ 1% et ≥ 50%). Le bénéfice est jugé d'une ampleur cliniquement significative chez ceux dont l'expression de PD-L1 est d'au moins 50 %. De plus, il permet l'obtention d'une réponse tumorale objective chez davantage de patients et pour une durée plus longue que le docetaxel. Enfin, ce traitement est généralement bien toléré et est moins toxique que le docetaxel. C'est pourquoi certains cliniciens voudraient pouvoir offrir le pembrolizumab chez les patients dont le statut de performance selon l'ECOG est de 2. L'analyse du niveau d'expression tumorale de PD-L1 chez les patients avant l'usage du pembrolizumab ne constituerait pas une problématique. Deux centres québécois offrent notamment le service, des tests commerciaux autorisés par Santé Canada sont disponibles, le délai d'attente pour l'obtention des résultats est court et les frais associés à l'analyse sont peu élevés. Il est à noter qu'actuellement le dépistage de ce biomarqueur n'est pas effectué systématiquement chez les patients atteints d'un CPNPC de type épidermoïde contrairement à ceux atteints d'un CPNPC de type non-épidermoïde, mais l'accès à cette immunothérapie rendrait inévitable ce type d'analyse. Notons que l'appréciation de l'efficacité et de l'innocuité du pembrolizumab repose maintenant sur des données d'un niveau de preuve élevé.

L'absence de remboursement d'un médicament dont la valeur thérapeutique est reconnue place les cliniciens dans une position difficile des points de vue juridique, éthique et déontologique. L'évolution de ces concepts conduit en effet à conclure que le respect des principes du consentement éclairé oblige le médecin à divulguer à son patient les diverses options de traitement appropriées. Les médecins estiment qu'ils ne satisferaient pas les exigences d'un consentement éclairé s'ils ne dévoilaient pas l'existence d'une option qui n'est pas inscrite à la *Liste des médicaments – Établissements*. Le médecin doit donc exposer les motifs de la décision ministérielle. Les cliniciens sont également conscients des problèmes d'allocation des ressources. Ils témoignent d'une grande préoccupation quant au fardeau financier que l'ajout d'une indication à ce médicament à la liste imposerait aux établissements de santé.

Perspective du citoyen

Actuellement, l'analyse de la perspective citoyenne est difficile à mener, car il n'existe pas d'écrits scientifiques ou éthiques propres à chaque médicament. Il faut donc aborder les évaluations en opérant une remontée vers des thèmes plus généraux, par exemple : un allongement modeste de la vie à un coût potentiellement très élevé, l'attitude souhaitable devant des données de qualité modestes quand nous savons pertinemment qu'il serait illusoire d'espérer la publication de données de meilleure qualité, la difficulté de comparer le traitement des maladies chroniques avec celui des maladies aigües.

Mais encore faudrait-il clarifier le sens même de l'exercice. Qu'entend-on exactement par « perspective citoyenne »? Il nous semble que ce concept devient plus clair lorsqu'on le met en parallèle avec la « perspective patient ». Celle-ci vise à donner voix aux patients et à leurs proches, à permettre la prise en compte d'éléments expérientiels qui ne peuvent être saisis par les sources classiques. Elle favorise également la prise en compte de connaissances d'un autre type que scientifiques. Bien que le citoyen ait fait l'expérience de la maladie, il adopte une perspective plus distanciée, mais toujours empathique. La perspective citoyenne exige de considérer la santé parmi un ensemble de biens fondamentaux que l'état doit promouvoir. Le regard citoyen est d'une ampleur plus grande que celui du payeur de taxes, ce dernier se préoccupe de l'impact de la fiscalité alors que le premier se préoccupe du bien de l'ensemble des citoyens et des arbitrages nécessaires pour la réalisation des biens fondamentaux que sont la santé, l'éducation, le développement durable, la culture, etc. La préoccupation de l'équité

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

domine le regard citoyen, qui est enfin particulièrement attentif aux mesures qui rendent le débat démocratique possible : participation des concernés, diffusion de l'information, régulation des conflits d'intérêts. Ajoutons un élément paradoxal, le regard citoyen perçoit la diversité des conceptions du monde, des valeurs et des représentations de la vie bonne. Il favorise un « vivre ensemble » qui assume la diversité.

C'est dans cette perspective que l'INESSS a pris en considération des éléments issus d'une recension ciblée des écrits sur le concept de justice distributive ainsi que sur différents éléments issus d'une analyse ciblée des médias et des médias sociaux face aux traitements en oncologie ainsi qu'à la question de l'accès aux soins de santé. Il s'agit d'une démarche préliminaire qui doit être abordée de façon critique et en tenant compte de ses limites méthodologiques. La perspective citoyenne n'est pas le simple reflet des valeurs et jugements ambiants. Bien que l'exercice soit périlleux, faute de pouvoir réunir des citoyens et de mettre en place les conditions idéales d'une délibération en termes de représentation et d'information, ce point de vue doit être construit de façon critique en imaginant quel serait le point de vue d'un citoyen soucieux du bien commun, indépendant et informé.

Le Québec s'est doté d'un système public de soins de santé, car la santé est considérée comme une valeur importante. De plus, les Québécois adhèrent à un idéal de solidarité qui les motive à assumer collectivement les risques liés à la santé. Le citoyen adhère à l'objectif d'un « accès équitable et raisonnable aux soins de santé » que le législateur a inscrit dans la législation. Cependant, cet « accès raisonnable » exige la prise en compte des ressources disponibles, il y va de la pérennité du système. Les coûts d'opportunité sont des paramètres incontournables. Par ailleurs, l'« équitable » impose, en outre, la recherche de la juste proportion des ressources en fonction de la morbidité et de la mortalité associées à des problèmes de santé.

L'INESSS estime qu'il est crucial, lorsqu'il évalue l'opportunité d'inscrire un médicament dans la perspective du citoyen, d'apprécier le coût d'opportunité d'une nouvelle stratégie thérapeutique et le bienfait clinique qu'il peut procurer; et de mettre en évidence les renoncements que tout choix implique, donc les gains en santé qui pourraient être atteints avec la même somme dans d'autres maladies. Ne lui appartient pas de procéder à l'analyse pour d'autres domaines, néanmoins, l'INESSS, en valorisant la perspective citoyenne, met en évidence que le décideur public ne peut échapper à l'exercice risqué, mais inévitable de pondérer le gain en santé obtenu avec une nouvelle thérapie à ce qui pourrait être créé dans d'autres situations. La transparence des processus, des informations, des jugements quant à la qualité et la disponibilité de l'information pavent la voie au respect de décisions reposant souvent sur des données comportant de nombreuses incertitudes et qui doivent pourtant servir à trancher dans les domaines les plus sensibles : la vie, la mort, la souffrance.

L'INESSS est d'avis qu'aux yeux d'un citoyen, il serait raisonnable de convenir que le pembrolizumab représente une option thérapeutique qui peut être jugée importante, puisqu'elle permet de prolonger la survie chez une proportion importante de personnes atteintes d'un CPNPC épidermoïde ou non épidermoïde au stade localement avancé ou métastatique ayant déjà été traitées avec une chimiothérapie à base de sels de platine. Cependant, considérant le fardeau financier important que l'inscription de ce médicament engendrerait, il craint que cela nuise à l'accès aux soins de santé de base. Dans une perspective de justice distributive, son

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

remboursement ne constitue donc pas une décision responsable, juste et équitable compte tenu du coût soumis par le fabricant.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus à la loi

Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis qu'il n'est pas raisonnable d'ajouter une indication reconnue au pembrolizumab sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du CPNPC au stade localement avancé ou métastatique.

La recommandation unanime des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- Le pembrolizumab prolonge la survie médiane globale de 1,9 mois et de 7,6 mois comparativement au docetaxel chez les patients dont le niveau d'expression de PD-L1 est ≥ 1 % ou ≥ 50 %, respectivement. Le gain est jugé modeste chez la population totale, mais celui-ci est obtenu par rapport à un traitement reconnu efficace ayant un profil d'effets indésirables défavorable. Cependant, l'ampleur du gain est jugée cliniquement importante chez le sous-groupe de patients dont l'expression de PD-L1 est d'au moins 50 %. Ce dernier correspond à une diminution de 46 % du risque de décès.
- Le pourcentage de personnes ayant une réponse tumorale objective est important par rapport à celui du docetaxel.
- La toxicité du pembrolizumab est faible comparativement au docetaxel et il est généralement bien toléré.
- Le pembrolizumab représenterait une option de traitement additionnelle chez les personnes atteintes d'un CPNPC localement avancé ou métastatique ayant déjà été traitées avec une chimiothérapie à base de sels de platine. Ce médicament viendrait combler un besoin de santé important.
- Comparativement au docetaxel, le ratio coût-utilité différentiel estimé de 222 083 $/QALY gagné est jugé très élevé.
- Il s'agit d'un médicament très coûteux et son usage engendrerait des coûts très importants sur le budget des établissements de l'ordre de 183,8 M$ pour les trois prochaines années. D'importantes pertes en médicament sont aussi à prévoir. Si l'on venait à administrer le pembrolizumab qu'aux patients atteints d'un CPNPC dont le niveau d'expression tumorale de PD-L1 est ≥ 50 %, les coûts sur trois ans seraient toutefois de 78,5 M$.
- Des coûts additionnels d'environ 1,1 M$ sont à prévoir pour la réalisation d'analyses d'immunohistochimie afin d'évaluer le niveau d'expression tumorale de PD-L1.
- L'ajout d'une indication reconnue au pembrolizumab représente un coût d'opportunité majeur pour les établissements de santé et plus spécifiquement, pour les centres de référence et affiliés, désignés pour le traitement du cancer du poumon.
- Considérant le fardeau financier important que l'ajout d'une indication reconnue à ce médicament inefficient imposerait aux établissements de santé, une recommandation de refus est justifiée.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Barlesi F, Garon E, Kim D-W, et coll.** Assessment of health-related quality of life (HRQoL) in KEYNOTE-010: A phase 2/3 study of pembrolizumab vs docetaxel in patients with previously treated advanced NSCLC. ESMO 2016, abstract 1219P [En ligne. Page consultée le 13 octobre 2016] : http://www.esmo.org/Conferences/ESMO-2016-Congress/Abstracts.
- **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et coll.** New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009; 45:228-47.
- **Garon EB, Rizvi AN, Hui R, et coll.** Pembrolizumab for the treatment of non–small-cell lung cancer. N Engl J Med 2015; 372:2018-28.
- **Herbst RS, Baas P, Kim D-W, et coll.** Pembrolizumab (pembro) vs docetaxel (doce) for previously treated, PD-L1-expressing NSCLC: updated outcomes of KEYNOTE-010. ESMO 2016, abstract LBA48 [En ligne. Page consultée le 13 octobre 2016] : http://www.esmo.org/Conferences/ESMO-2016-Congress/Abstracts.
- **Herbst RS, Baas P, Kim DW, et coll.** Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet 2016; 387:1540-50.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).