

KEYTRUDA^{MC}

Cancer du sein triple négatif

Avis transmis au ministre en novembre 2022

Marque de commerce : Keytruda

Dénomination commune : Pembrolizumab

Fabricant : Merck

Forme : Solution pour perfusion intraveineuse

Teneur : 25 mg/ml (4 ml)

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par 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 sein triple négatif (CSTN).

Évaluation

L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens, d'un épidémiologiste biostatisticien, d'un infirmier praticien, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les 5 aspects prévus par la Loi sur l'INESSS. Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences, sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé, de l'inscription du médicament sur la liste. Si la valeur thérapeutique n'est pas reconnue, l'INESSS n'évalue pas les autres aspects. Dans les présents travaux, un comité consultatif a été mis en place. Constitué d'oncologues, d'hémo-oncologues, d'un radio-oncologue, de chirurgiens et de pharmaciens, dont la pratique est axée notamment sur le traitement du cancer du sein, ce comité a participé à l'appréciation des données afin de les contextualiser dans la pratique québécoise et permettre l'évaluation du produit par le CSEMI. L'appréciation de la valeur globale tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques, telles la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et autres experts, ainsi que l'expérience vécue des patientes ou de leurs proches aidants.

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

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le pembrolizumab est un anticorps monoclonal, humanisé et sélectif, dirigé contre le récepteur de mort cellulaire programmée 1 (Programmed death 1, PD-1) afin de prévenir son interaction avec les ligands de mort cellulaire programmée 1 et 2 (Programmed death-ligand 1 et 2, PD-L1 et PD-L2). Le PD-1 est exprimé à la surface des lymphocytes infiltrant la tumeur, alors que PD-L1 et PD-L2 sont exprimés à la surface des cellules cancéreuses et des cellules présentatrices d'antigènes. 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 active les lymphocytes T cytotoxiques spécifiques à la tumeur dans le microenvironnement tumoral et réactive l'immunité antitumorale. Il s'administre par voie intraveineuse (I.V.) et est notamment indiqué « comme traitement néoadjuvant, en association avec une chimiothérapie, des adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif (CSTN) de stade précoce à haut risque, puis comme traitement adjuvant, en monothérapie, après la chirurgie ».

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1^{re} évaluation de Keytruda^{MC} par l'INESSS pour cette indication, évaluation commencée avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada et réalisée dans le cadre d'un processus d'évaluation aligné sur Santé Canada et l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé. Notons que ce produit a été évalué par Santé Canada dans le cadre du projet [Orbis](#).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer du sein représente environ le quart de tous les cancers diagnostiqués et la 2^e cause de décès par cancer chez les femmes au Canada. En 2021, la Société canadienne du cancer (SCC) a estimé qu'environ 6 765 nouveaux cas de cancer du sein ont été diagnostiqués au Québec et que 1 415 personnes en sont décédées. Moins de 1 % des nouveaux cas sont répertoriés chez des hommes (SCC 2021).

Le CSTN est un sous-type de cancer du sein qui se caractérise par l'absence d'expression (< 1 %) des récepteurs des œstrogènes (RE-) et de la progestérone (RP-) et par l'absence de surexpression du récepteur de type 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2-) (Hammond 2010). Il représente environ 10 à 15 % des cancers du sein et est connu pour être le plus agressif de ses sous-types (Kagihara 2021). En plus d'un âge de survenue plus jeune, le CSTN est associé à des taux de récurrences précoces plus élevés, à des tumeurs de tailles plus importantes, à une probabilité plus élevée de développer des métastases à distance, dont des métastases cérébrales, ainsi qu'à un pronostic sombre par rapport aux autres sous-types de cancer du sein (Lv 2021, Sharma 2016). Selon les données du programme américain *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) portant sur la période de 2010 à 2019, la survie relative à 5 ans des femmes atteintes d'un CSTN est d'environ 91 % lorsque la maladie est localisée, d'environ 66 % en présence d'une atteinte régionale et de 12 % lorsque la maladie est au stade métastatique.

Au stade précoce de la maladie, la visée des traitements est curative, contrairement au stade avancé ou métastatique où celle-ci est palliative. Les thérapies systémiques disponibles au Québec pour le traitement du CSTN de stade II ou III sont limitées. Elles sont généralement composées d'une chimiothérapie à base d'une anthracycline (doxorubicine/cyclophosphamide), administrée selon un

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

schéma intensif (toutes les 2 semaines), et d'une taxane (paclitaxel) en contexte néoadjuvant. L'ajout au régime d'un sel de platine (carboplatine) peut également être envisagé pour certaines patientes pouvant tolérer un tel traitement. Si certaines tumeurs sont sensibles à la chimiothérapie néoadjuvante, d'autres y sont plus résistantes et une maladie résiduelle persistera. Certaines caractéristiques, telles qu'une atteinte ganglionnaire ou une plus grande taille tumorale, laissent présager un risque plus élevé de maladie résistante. Actuellement, l'administration d'un traitement adjuvant dépend de l'obtention ou non d'une réponse pathologique complète (RPC) à la suite de la thérapie néoadjuvante. Dans l'éventualité où la RPC est obtenue, aucun traitement systémique adjuvant n'est administré. En présence d'une maladie résiduelle, un traitement adjuvant par la capécitabine représente la norme de soins actuelle.

Besoin de santé

Bien que les schémas de traitements aient évolué au cours des dernières années, il demeure qu'une forte proportion de personnes atteintes d'un CSTN de stade II ou III présentent une récurrence précoce et décèdent des suites de la maladie métastatique. Il existe donc un besoin de nouvelles options thérapeutiques pouvant guérir les personnes atteintes d'un CSTN de stade précoce ou, du moins, pouvant réduire la survenue des récurrences et prolonger la survie, sans nuire à leur qualité de vie.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude KEYNOTE-522 (Schmid 2020, Schmid 2022), complétée par des données de qualité de vie (Dent 2022), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

Étude KEYNOTE-522

Il s'agit d'un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu. Il a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du pembrolizumab, par rapport au placebo, comme traitement néoadjuvant, en association avec une chimiothérapie, puis comme traitement adjuvant en monothérapie, pour le traitement du CSTN. Pour être admis, les sujets devaient notamment n'avoir jamais reçu de thérapie systémique pour le traitement du CSTN, avoir un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1 et présenter une tumeur dont le diamètre était supérieur à 1 cm, mais d'au plus 2 cm avec une atteinte ganglionnaire, ou une tumeur dont le diamètre était supérieur à 2 cm, ce qui correspond au stade pathologique T1c/N1-2 ou T2-4/N0-2 selon les critères de l'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (Edge 2010). La sélection était effectuée sans égard au statut d'expression du PD-L1. Au total, 1 174 adultes, dont 1 homme, ont été inclus. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon l'atteinte ganglionnaire, la taille de la tumeur (T1/T2 ou T3/T4) et le schéma d'administration du carboplatine (toutes les 3 semaines ou toutes les semaines). Les sujets ont été répartis en 2 groupes, selon un ratio 2:1, pour recevoir l'un des traitements ci-dessous. Les traitements étaient administrés jusqu'à la progression de la maladie empêchant la chirurgie définitive, jusqu'à la récurrence pendant la phase adjuvante ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable.

- Groupe pembrolizumab/chimiothérapie
 - Avant la chirurgie, 4 cycles de pembrolizumab à raison de 200 mg toutes les 3 semaines, en association avec :
 - le carboplatine à raison de 5 mg/ml/min (ASC 5) toutes les 3 semaines ou de 1,5 mg/ml/min (ASC 1,5) toutes les semaines;
 - le paclitaxel à raison de 80 mg/m² toutes les semaines.

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

- Suivis de 4 cycles de pembrolizumab à raison de 200 mg toutes les 3 semaines, en association avec :
 - la doxorubicine à raison de 60 mg/m² ou l'épirubicine à raison de 90 mg/m² toutes les 3 semaines;
 - le cyclophosphamide à raison de 600 mg/m² toutes les 3 semaines.
- Après la chirurgie, 9 cycles de pembrolizumab à raison de 200 mg toutes les 3 semaines, en monothérapie.
- Groupe placebo/chimiothérapie
 - Avant la chirurgie, 4 cycles d'un placebo toutes les 3 semaines, en association avec :
 - le carboplatine à raison de 5 mg/ml/min (ASC 5) toutes les 3 semaines ou de 1,5 mg/ml/min (ASC 1,5) toutes les semaines;
 - le paclitaxel à raison de 80 mg/m² toutes les semaines.
 - Suivis de 4 cycles d'un placebo toutes les 3 semaines, en association avec :
 - la doxorubicine à raison de 60 mg/m² ou l'épirubicine à raison de 90 mg/m² toutes les 3 semaines;
 - le cyclophosphamide à raison de 600 mg/m² toutes les 3 semaines.
 - Après la chirurgie, 9 cycles d'un placebo toutes les 3 semaines, en monothérapie.

Les coparamètres d'évaluation principaux sont la RPC selon le pathologiste et la survie sans événement (SSE), selon l'investigateur. La RPC est définie par l'absence de cancer infiltrant dans le sein et les ganglions lymphatiques régionaux au moment de la chirurgie définitive, ce qui correspond au stade pathologique ypT0/Tis ypN0 selon les critères de l'AJCC. Le taux de RPC reflète l'efficacité de la thérapie néoadjuvante. La SSE est définie par le délai entre la répartition aléatoire et la 1^{re} survenue de l'un des événements suivants : progression de la maladie empêchant la chirurgie définitive, récurrence locale ou distante, seconde tumeur au foyer primaire ou décès. La SG constitue un paramètre d'évaluation secondaire. La SEE et la SG reflètent l'efficacité à long terme des schémas thérapeutiques complets, y compris les phases néoadjuvante et adjuvante.

Les analyses préplanifiées incluent une analyse intermédiaire et une analyse finale pour le taux de RPC, ainsi que 7 analyses intermédiaires et une analyse finale pour la SSE. Diverses méthodes statistiques sont employées afin de contrôler, selon un seuil unilatéral de 2,5 %, l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha) lors des analyses sur le taux de RPC, la SSE et la SG. Les principaux résultats d'efficacité, obtenus sur la population en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant.

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

Principaux résultats d'efficacité de l'étude Keynote-522 (Schmid 2020, Schmid 2022)

Paramètre d'évaluation	Pembrolizumab/ chimiothérapie (n = 784)	Placebo/ chimiothérapie (n = 390)	Différence ou RRI (IC95 %) valeur p
Réponse pathologique complète, selon le pathologiste ^{a,b}	(n = 401) 64,8 %	(n = 201) 51,2 %	13,6 % ^c (5,4 à 21,8 %) p < 0,001 ^d
Réponse pathologique complète, selon le pathologiste ^{a,e}	■ %	■ %	7,5 % ^c (1,6 à 13,4 %) ^f
Survie médiane sans événement, selon l'investigateur ^{g,h}	Non atteinte	Non atteinte	0,63 ⁱ (0,48 à 0,82) p < 0,001 ^j
Survie médiane globale ^k	Non atteinte	Non atteinte	0,72 ⁱ (0,51 à 1,02) p = 0,03214 ^l

IC95% : Intervalle de confiance à 95 %; RRI : Rapport des risques instantanés.

- a Pourcentage de sujets sans cancer infiltrant dans le sein et les ganglions lymphatiques régionaux au moment de la chirurgie définitive (stade pathologique ypT0/Tis ypN0 selon les critères de de l'*American Joint Committee on Cancer* [Edge 2010]).
- b D'après une analyse intermédiaire prédéterminée de la réponse pathologique complète, réalisée chez les 602 premiers sujets répartis.
- c Différence entre les traitements.
- d Le résultat obtenu est statistiquement significatif selon le seuil prédéfini de signification de 0,003.
- e D'après une analyse de suivi portant sur l'ensemble de la population en intention de traiter (n = 1 174).
- f Résultat tiré de la monographie de produit de Keytruda^{MC} (Merck 2022).
- g Délai entre la répartition aléatoire et la 1^{re} survenue de l'un des événements suivants : progression de la maladie empêchant la chirurgie, récurrence locale ou distante, seconde tumeur au foyer primaire ou décès.
- h D'après une analyse intermédiaire prédéterminée de la survie sans événement, réalisée après un suivi médian de 39,1 mois.
- i Rapport des risques instantanés.
- j Le résultat obtenu est statistiquement significatif selon le seuil prédéfini de signification de 0,00517.
- k D'après une analyse de la survie globale, réalisée après un suivi médian de 39,1 mois.
- l Le résultat obtenu est non statistiquement significatif selon le seuil prédéfini de signification de 0,00086.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique.
- Les risques de biais de sélection, de détection et d'attrition sont considérés comme faibles.
- La stratification selon le statut ganglionnaire et la taille de la tumeur est pertinente. Les caractéristiques initiales des sujets sont bien équilibrées entre les groupes.
- Les coparamètres d'évaluation principaux sont pertinents. Malgré la controverse portant sur la RPC comme paramètre substitut d'efficacité à long terme, la SSE est un paramètre établi pour l'évaluation des bénéfices cliniques à long terme.
- La période de suivi est adéquate pour l'évaluation des coparamètres principaux, mais insuffisante pour apprécier les données de SG.
- L'analyse statistique de la RPC dans la population en intention de traiter totale n'a pas été réalisée.
- Le devis de l'étude ne permet pas de discerner la contribution relative du pembrolizumab dans les phases néoadjuvante et adjuvante pour les résultats de la SSE et de la SG.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- Les caractéristiques de base des participants sont suffisamment détaillées, bien qu'il aurait été pertinent de présenter le statut mutationnel des gènes *BReast Cancer (BRCA)*. Ceux-ci étaient

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

presque exclusivement des femmes (99,9 %), d'un âge médian de 49 ans et principalement d'origine caucasienne (63,5 %) ou asiatique (20,3 %). La majorité des participants présentaient un statut de performance selon l'ECOG de 0 (86,8 %), une maladie de stade II (75 %), une atteinte ganglionnaire (52 %) ainsi qu'un score combiné positif du PD-L1 ≥ 1 (82,9 %).

- De l'avis des experts, la population étudiée est globalement représentative de celle traitée au Québec à ce stade de la maladie.
- La nature du traitement comparateur en contexte néoadjuvant (chimiothérapie à base d'une anthracycline, d'une taxane et d'un sel de platine) est adéquate et représentative de la pratique clinique. Toutefois, pour le traitement du CSTN, la doxorubicine et le cyclophosphamide sont, dans la plupart des cas, administrés selon un schéma intensif toutes les 2 semaines compte tenu du bénéfice démontré sur la SG par rapport à l'administration toutes les 3 semaines (EBCTCG 2019). Par conséquent, les résultats sur le taux de RPC issus de l'étude KEYNOTE-522 peuvent ne pas être représentatifs de ce qui serait observé dans la pratique actuelle. Certains experts considèrent néanmoins que le comparateur utilisé en contexte néoadjuvant est acceptable, puisque certaines femmes peuvent recevoir ce schéma de chimiothérapie et qu'il permet tout de même d'informer sur les bénéfices associés à l'ajout du pembrolizumab.
- Au moment où l'étude a débuté, aucun traitement adjuvant n'était reconnu, ce qui justifie l'utilisation du placebo comme comparateur pour la phase adjuvante. Toutefois, le traitement adjuvant par la capécitabine représente la norme de soins actuelle au Québec pour les personnes qui présentent une maladie résiduelle à la suite de la thérapie néoadjuvante, puisque des bénéfices sur la survie sans maladie (SMM) ainsi que sur la SG ont été démontrés dans cette population (Masuda 2017, Liu 2022), ce qui limite la validité externe des résultats des paramètres de suivi à long terme (SSE et SG).

Les résultats issus de la 1^{re} analyse intermédiaire prédéterminée, réalisée chez les 602 premiers sujets ayant été répartis, montrent que l'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie néoadjuvante augmente de 13,6 % la proportion de patients obtenant une RPC. Notons toutefois que lors de la 4^e analyse intermédiaire prédéterminée, laquelle a été réalisée chez tous les patients de la population en intention de traiter (n = 1 174), la différence entre les groupes fut réduite à 7,5 %. À ce moment, aucune analyse statistique sur le taux de RPC n'était prévue. Bien que les experts ne puissent expliquer la réduction du bénéfice sur le taux de RPC entre les 602 premiers sujets et les sujets subséquents, ils considèrent que la différence observée entre les groupes dans la population totale est cliniquement importante. Notons toutefois que l'efficacité sur le taux de RPC de l'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie néoadjuvante utilisée dans l'étude par rapport à la chimiothérapie comprenant la doxorubicine et le cyclophosphamide administrés selon un schéma intensif (toutes les 2 semaines) est inconnue.

Les résultats d'une analyse exploratoire suggèrent que l'ajout du pembrolizumab à une chimiothérapie néoadjuvante ne procure pas d'avantage sur le taux de chirurgie conservatrice du sein au moment de la chirurgie définitive par rapport à la chimiothérapie néoadjuvante seule. Les experts estiment toutefois que ce résultat ne peut être interprété adéquatement, compte tenu de l'insuffisance des données sur le statut mutationnel des gènes *BRCA* des patients.

Les résultats de la 4^e analyse intermédiaire prédéterminée, réalisée après un suivi médian de 39,1 mois, montrent que l'ajout du pembrolizumab à une chimiothérapie néoadjuvante, suivi d'un traitement adjuvant par le pembrolizumab en monothérapie, améliore significativement la SSE par rapport à la

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

chimiothérapie néoadjuvante seule. La réduction du risque d'événement de 37 % est jugée cliniquement significative. Les bénéfices sur la SSE en faveur du régime comprenant le pembrolizumab semblent présents dans la plupart des sous-groupes préplanifiés, y compris celui selon le statut d'expression du PD-L1. En ce qui concerne les résultats de SG, les données étaient immatures lors de la 4^e analyse intermédiaire. À ce moment, environ 45 % des événements requis pour l'analyse finale de la survie globale ont été observés. La SG estimée à 36 mois est de 89,7 % dans le groupe ayant reçu le régime comprenant le pembrolizumab et de 86,9 % dans le groupe contrôle.

Les analyses exploratoires de la SSE et de la SG semblent indiquer que les patients ayant obtenu une RPC à la suite du traitement néoadjuvant présentent très peu d'événements, peu importe le régime néoadjuvant reçu, contrairement à ceux ne l'ayant pas obtenue. Ainsi, ces résultats suggèrent que la thérapie adjuvante par le pembrolizumab ne procure pas de bénéfices chez les patients ayant obtenu une RPC à la suite du traitement néoadjuvant. Ces résultats suggèrent également que les bénéfices observés entre les groupes dans les analyses principales découleraient principalement de l'efficacité différentielle des régimes chez les sujets présentant une maladie résiduelle. Étant donné que le devis de l'étude n'intègre pas la capécitabine, les bénéfices du traitement adjuvant par le pembrolizumab sur la SSE et la SG par rapport à ceux du traitement adjuvant par la capécitabine dans cette sous-population sont inconnus.

En ce qui a trait à l'innocuité, les effets indésirables de grade 3 ou plus liés aux traitements observés au cours des phases néoadjuvante et adjuvante ont été légèrement plus fréquents chez les patients du groupe ayant reçu le pembrolizumab par rapport à ceux du groupe contrôle (77,1 contre 73,3 %); les plus communs ont été la neutropénie, la réduction du décompte des neutrophiles et l'anémie, majoritairement attribuable à la chimiothérapie. Les effets indésirables sont principalement survenus au cours de la phase néoadjuvante. Par ailleurs, au cours de l'essai, 27,7 % des patients ayant reçu le pembrolizumab ont cessé le traitement en raison d'un effet indésirable, par rapport à 14,1 % des patients ayant reçu le placebo. La toxicité associée à l'ajout du pembrolizumab est principalement caractérisée par des effets médiés par l'immunité. Ceux de grade 3 ou plus sont survenus plus fréquemment dans le groupe pembrolizumab/chimiothérapie par rapport au groupe placebo/chimiothérapie (12,9 contre 1,0 %) et ont mené à 2 décès dans le groupe pembrolizumab/chimiothérapie. Les réactions de nature immunitaire rapportées dans le groupe pembrolizumab/chimiothérapie sont principalement des endocrinopathies et des réactions cutanées, lesquelles étaient généralement de faible grade et pouvaient être prises en charge par une interruption du traitement, l'administration de glucocorticoïdes ou une substitution hormonale. Toutefois, il demeure que certains effets indésirables médiés par l'immunité associés au pembrolizumab peuvent être graves, permanents et parfois mortels (p. ex. : insuffisance surrénalienne, infection respiratoire sévère). Les effets indésirables observés dans l'étude KEYNOTE-522 sont cohérents avec les profils d'innocuité établis du pembrolizumab et de la chimiothérapie à base d'un sel de platine et aucun nouveau signal n'a été observé.

Des données de qualité de vie, issues de l'étude KEYNOTE-522, ont récemment été présentées au congrès annuel de l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO) (Dent 2022). La qualité de vie a été mesurée à l'aide des outils reconnus et validés *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items* (EORTC QLQ-C30) et *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire- Breast Cancer 23 items* (EORTC QLQ-

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

BR23). Au moment des analyses à la semaine 21 de la phase néoadjuvante et à la semaine 24 de la phase adjuvante, le taux de remplissage de l'EORTC QLQ-C30 était supérieur à 80 % dans les 2 groupes, mais celui de l'EORTC QLQ-BR23 n'est pas rapporté. Il ressort notamment de ces analyses qu'aucune différence significative de qualité de vie n'est observée entre les groupes, ce qui suggère que l'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie néoadjuvante, suivi de son utilisation adjuvante en monothérapie, ne la modifie pas.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation du pembrolizumab, l'INESSS n'a reçu aucune communication de patients ou d'associations de patients.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune communication de clinicien. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Depuis les dernières années, les cliniciens accordent une grande importance à maximiser l'efficacité de la thérapie néoadjuvante, puisque les femmes qui obtiennent une RPC à la suite d'une thérapie néoadjuvante présentent une meilleure survie que celles ne l'obtenant pas. Ainsi, ils considèrent que l'obtention de la RPC représente un objectif de traitement de 1^{er} plan. C'est d'ailleurs dans cette perspective que la thérapie néoadjuvante comprenant une anthracycline, administrée selon un schéma intensif et une taxane, avec ou sans sel de platine, est préconisée dans la majorité des cas pour le traitement du CSTN de stade II ou III. En ce qui concerne le traitement adjuvant, les cliniciens estiment que les femmes n'ayant pas obtenu une RPC et présentant une maladie résiduelle importante sont probablement celles chez qui un traitement adjuvant est le plus pertinent compte tenu de l'évolution moins favorable de la maladie chez ce sous-groupe. Dans ce cas, la capécitabine représente la norme de soins actuelle. Les cliniciens sont toutefois d'avis que l'algorithme de traitement est appelé à être modifié, considérant l'arrivée prochaine de nouvelles molécules et l'approbation récente de l'olaparib par Santé Canada pour le traitement du cancer du sein de stade précoce, à risque élevé, HER2 négatif et exprimant une mutation germinale délétère ou présumée délétère d'un gène *BRCA* chez les adultes ayant déjà reçu une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante.

De l'avis des cliniciens, les résultats de l'étude KEYNOTE-522 montrent que l'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie néoadjuvante maximise les probabilités d'obtenir une RPC. Ils estiment que le contexte particulier dans lequel le pembrolizumab serait utilisé en néoadjuvant (en combinaison avec un sel de platine ou non, avec la chimiothérapie doxorubicine/cyclophosphamide administrée selon un schéma intensif ou non) relève davantage de la pratique clinique étant donné que la prise en charge est adaptée à la condition de chaque personne. Les cliniciens précisent également que, par rapport au régime comprenant un placebo, celui comprenant le pembrolizumab en contexte néoadjuvant et adjuvant a démontré des bénéfices significatifs sur la SSE, ce qui confirme l'efficacité du pembrolizumab pour le traitement du CSTN de stade II ou III. Par ailleurs, bien que les données de SG soient immatures, ils estiment qu'un gain de SG en faveur du régime comprenant le pembrolizumab est plausible, considérant notamment la tendance observée et la corrélation attendue entre la RPC et la SG. Néanmoins, les cliniciens reconnaissent que les bénéfices cliniques à long terme (SSE et SG) du pembrolizumab par rapport à ceux de la capécitabine chez les personnes n'ayant pas obtenu une RPC, sont inconnus.

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

Les cliniciens font état d'un manque de données pour établir la stratégie optimale en adjuvant suivant une thérapie néoadjuvante incluant le pembrolizumab. Pour les femmes qui obtiendraient une RPC, bien que les bénéfices procurés par la poursuite du pembrolizumab soient incertains, les cliniciens mentionnent qu'ils auraient tendance à poursuivre le pembrolizumab en adjuvant, à moins d'une intolérance ou d'un refus de la patiente, puisque le devis de l'étude KEYNOTE-522 ne permet pas de dissocier la contribution relative du pembrolizumab dans les phases néoadjuvante et adjuvante. Pour les femmes qui n'obtiendraient pas une RPC, les cliniciens mentionnent qu'ils poursuivraient le pembrolizumab en adjuvant, mais que les bénéfices d'y associer la capécitabine ou l'olaparib sont inconnus compte tenu de l'absence de données à cet égard. Par ailleurs, considérant les données disponibles, il n'est pas attendu que la capécitabine ou l'olaparib soit utilisé en monothérapie à la suite d'un traitement néoadjuvant comprenant le pembrolizumab. Les cliniciens rapportent qu'au cours des prochaines années, des études exploreront davantage les bénéfices de la thérapie adjuvante suivant l'utilisation néoadjuvante d'une immunothérapie, principalement chez les femmes ayant présenté une maladie résiduelle au moment de la chirurgie, ce qui orientera davantage la pratique clinique.

Les cliniciens estiment que le profil d'innocuité du régime comprenant le pembrolizumab est acceptable. Néanmoins, compte tenu des risques d'effets indésirables de nature immunitaire, un suivi étroit est assuré en début de traitement et le pembrolizumab est rapidement cessé en cas d'apparition d'effets indésirables de ce type. Les cliniciens soulignent que les risques et les bénéfices de l'immunothérapie, qui peuvent varier en fonction de la condition de la personne, doivent être discutés avec les patientes avant d'entreprendre le traitement.

Le traitement néoadjuvant par le pembrolizumab en association avec une chimiothérapie, suivi du traitement adjuvant par le pembrolizumab en monothérapie, est déjà intégré dans la pratique actuelle en raison de son accès par le programme de compassion du fabricant, des résultats jugés satisfaisants de l'étude KEYNOTE-522 et de son inclusion dans certaines lignes directrices. Bien que toutes les données ne soient pas actuellement disponibles, les cliniciens estiment que l'ajout du pembrolizumab en néoadjuvant est bénéfique aux femmes chez qui l'immunothérapie n'est pas contre-indiquée. Afin de favoriser les chances de succès, ils indiquent que le schéma et la séquence de traitement utilisés dans l'étude KEYNOTE-522 devraient être ceux préconisés en pratique clinique.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, ainsi que des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

- Le CSTN représente environ 10 à 15 % des cancers du sein et est le plus agressif des sous-types.
- La prise en charge du CSTN de stade II ou III repose sur la chimiothérapie néoadjuvante. La chimiothérapie néoadjuvante à base d'une anthracycline (administrée selon un schéma intensifié toutes les 2 semaines) et d'une taxane, avec ou sans sel de platine, est préconisée dans la plupart des cas. Pour les personnes n'obtenant pas une RPC à la suite de la thérapie néoadjuvante, le traitement adjuvant par la capécitabine représente la norme de soins.
- Il existe un besoin de nouvelles options thérapeutiques pouvant guérir les personnes atteintes du CSTN de stade précoce ou, du moins, pouvant réduire la survenue des récives et prolonger la survie, sans nuire à leur qualité de vie.

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

- Les résultats d'efficacité et d'innocuité reposent sur l'étude KEYNOTE-522, étude de phase III de bonne qualité méthodologique.
- L'ajout du pembrolizumab à une chimiothérapie néoadjuvante augmente la proportion de sujets atteignant une RPC de 7,5 % lorsque tous les sujets répartis sont considérés. La signification statistique de cette différence est inconnue.
- L'efficacité sur le taux de RPC de l'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie néoadjuvante utilisée dans l'étude par rapport au schéma de chimiothérapie majoritairement utilisé en pratique clinique est inconnue.
- Le régime comprenant le pembrolizumab en contexte néoadjuvant et en adjuvant prolonge de façon statistiquement significative la SSE, par rapport à celui comprenant un placebo. Une réduction du risque d'événement de 37 % en faveur du régime comprenant le pembrolizumab est rapportée
- Les données de survie globale sont immatures; aucun constat ne peut être tiré sur ce paramètre.
- Les analyses exploratoires de la SSE et de la SG suggèrent que les bénéfices observés entre les groupes dans les analyses principales découleraient principalement de l'efficacité différentielle des régimes chez les sujets présentant une maladie résiduelle. Les bénéfices cliniques à long terme du régime comprenant le pembrolizumab par rapport à ceux du traitement adjuvant par la capécitabine sont inconnus dans cette sous-population.
- Le régime comprenant le pembrolizumab n'aurait pas d'effet significatif sur la qualité de vie, par rapport au régime comprenant le placebo.
- Les effets indésirables observés correspondent aux profils d'innocuité établis du pembrolizumab et de la chimiothérapie à base d'un sel de platine. Bien que peu fréquents, les effets indésirables à médiation immunitaires associés au pembrolizumab peuvent être graves, permanents et parfois mortels.
- L'utilisation du pembrolizumab en contexte adjuvant chez les personnes présentant une RPC les expose à un risque de toxicité supplémentaire, alors que les bénéfices chez celles-ci sont incertains.
- Les cliniciens estiment que l'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie néoadjuvante maximise les probabilités d'obtenir une RPC, ce qui constitue un objectif de traitement de 1^{er} plan. Ils estiment que le contexte particulier dans lequel le pembrolizumab serait utilisé relève davantage de la pratique clinique. Ils soulignent également que le régime comprenant le pembrolizumab en contexte néoadjuvant et adjuvant a démontré des bénéfices cliniquement significatifs sur la SSE, ce qui confirme l'efficacité du pembrolizumab pour le traitement du CSTN de stade II ou III. Par ailleurs, même s'il n'est pas démontré dans l'étude, ils considèrent qu'un gain de SG est plausible en raison de la corrélation attendue entre la RPC et la SG. Bien que toutes les données ne soient pas actuellement disponibles, particulièrement en contexte adjuvant, les cliniciens estiment que l'ajout du pembrolizumab, particulièrement en contexte néoadjuvant, est bénéfique aux personnes chez qui l'immunothérapie n'est pas contre-indiquée.

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

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique du pembrolizumab est reconnue pour le traitement du cancer du sein triple négatif (CSTN) de stade précoce.

Motifs de la position majoritaire

- Les membres reconnaissent l'importance du besoin de santé en CSTN de stade précoce. Ils sont également sensibles à la condition des personnes atteintes de ce type de cancer.
- Les membres considèrent que l'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie néoadjuvante augmente de façon modeste la proportion de femmes atteignant une réponse pathologique complète (RPC). Considérant que les données montrent qu'individuellement, les femmes qui obtiennent une RPC après une thérapie néoadjuvante présentent une meilleure survie que celles qui ne l'obtiennent pas, les membres reconnaissent l'importance de maximiser les chances des femmes atteintes d'un CSTN de stade précoce d'obtenir une RPC.
- Les membres reconnaissent que le traitement comprenant le pembrolizumab en contexte néoadjuvant et adjuvant prolonge significativement la survie sans événement, par rapport à la chimiothérapie néoadjuvante seule, mais soulignent qu'aucun bénéfice sur la survie globale n'a été constaté dans l'étude évaluée.
- De l'avis des membres, la toxicité du régime néoadjuvant et adjuvant comprenant le pembrolizumab est acceptable, bien que les effets indésirables à médiation immunitaire doivent être surveillés étroitement.
- Malgré l'incertitude concernant la transposition des résultats au contexte québécois actuel, les membres concluent que le traitement néoadjuvant par le pembrolizumab en association avec une chimiothérapie, suivi du traitement adjuvant par le pembrolizumab en monothérapie, représenterait une option de traitement supplémentaire pour les femmes atteintes d'un CSTN de stade II ou III.

Motifs de la position minoritaire

- Certains membres considèrent que la signification du bénéfice observé sur le taux de RPC dans la population totale avec l'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie néoadjuvante est incertaine, notamment en raison de la faible ampleur de l'effet et de la controverse concernant la corrélation entre la RPC et la SG au niveau d'une cohorte.
- Les bénéfices cliniques associés à l'utilisation du pembrolizumab en contexte néoadjuvant et adjuvant sont empreints d'incertitude, particulièrement lorsqu'ils sont transposés au contexte québécois actuel, puisqu'aucune comparaison avec les standards de soins en néoadjuvant et en adjuvant n'est disponible.
- Bien que peu fréquents, les effets indésirables médiés par l'immunité peuvent être graves, permanents et mortels.
- Certains membres considèrent que les bénéfices procurés par la poursuite du pembrolizumab en adjuvant chez les femmes présentant une RPC sont incertains, alors que son utilisation les expose à un risque de toxicité supplémentaire.
- De l'avis de ces membres, les données disponibles sont insuffisantes pour déterminer si le régime comprenant le pembrolizumab en contexte néoadjuvant et adjuvant comblerait le besoin de santé dans le contexte québécois actuel.

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

JUSTESSE DU PRIX

Le prix soumis du pembrolizumab et de ses comparateurs ainsi que leur coût d'acquisition pour le traitement néoadjuvant et adjuvant du CSTN précoce se trouvent dans le tableau suivant.

Coût d'acquisition de Keytruda^{MC} et de ses principaux comparateurs

Médicament	Posologie considérée ^a	Prix unitaire ^b	Coût d'acquisition du traitement ^c
Pembrolizumab Sol. Perf. I.V. Keytruda ^{MC}	<u>Néoadjuvant</u> 2 mg/kg ou 200 mg I.V. toutes les 3 semaines (maximum 8 doses) ou 400 mg I.V. toutes les 6 semaines (maximum 4 doses) en ajout à une chimiothérapie	4 400 \$/fiolle de 25 mg/ml (4 ml)	<u>Néoadjuvant</u> 48 576 ou 70 400 \$
	<u>Adjuvant</u> 2 mg/kg ou 200 mg I.V. toutes les 3 semaines (maximum 9 doses) ou 400 mg I.V. toutes les 6 semaines (maximum 5 doses)		<u>Adjuvant</u> 54 648 ou 79 200 \$
			<u>Total</u> 103 224 ou 149 600 \$
COMPARATEURS			
Chimiothérapie standard ^d			<u>Néoadjuvant</u> 642 \$
			<u>Adjuvant</u> 184 \$
			<u>Total</u> 826 \$

I.V. : Intraveineuse; Perf : Perfusion; Sol : Solution.

a Selon la posologie recommandée dans les monographies de produit ou selon l'usage clinique courant.

b Ces prix proviennent du prix de vente garanti soumis par le fabricant, de ceux de la *Liste des médicaments* ou de ceux des contrats du Centre d'acquisitions gouvernementales (CAG) pour les établissements de santé (septembre 2022).

c Le calcul de ce coût tient compte d'une parfaite adhésion thérapeutique. Ce coût est calculé pour une personne de 69 kg de poids ou 1,72 m² de surface corporelle.

d Ces chimiothérapies administrées selon un schéma intensif (*dose-dense*) sont : paclitaxel, doxorubicine et cyclophosphamide en contexte néoadjuvant. La capécitabine est retenue en contexte adjuvant pour les patientes présentant une maladie résiduelle.

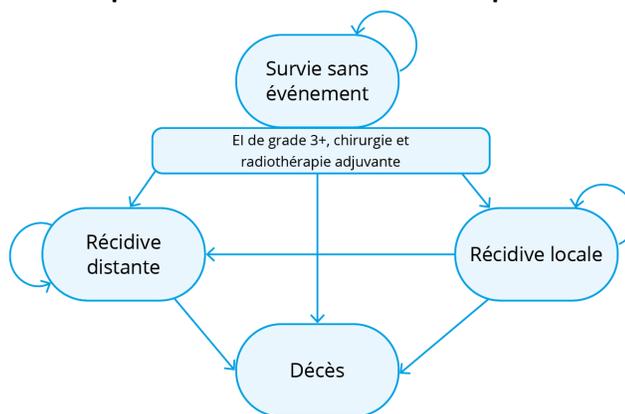
RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

L'analyse soumise par le fabricant a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) du pembrolizumab comparativement à la chimiothérapie standard, pour le traitement néoadjuvant et adjuvant du CSTN précoce. Cette analyse :

- se base sur le modèle de Markov à 4 états de santé, représenté par la figure ci-dessous;

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

Représentation adaptée de la structure du modèle pharmacoeconomique



El : Effet indésirable

- porte sur un horizon temporel de 51 ans représentant un horizon à vie pour la totalité des patients;
- s'appuie notamment sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude KEYNOTE-522. Les résultats cliniques sont extrapolés sur l'ensemble de l'horizon temporel en leur présumant une distribution paramétrique;
- retient des valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie obtenues au questionnaire EQ-5D-5L et tirées de l'étude KEYNOTE-522;
- est réalisée selon la perspective du système public de soins de santé et de services sociaux dans laquelle sont considérés les coûts d'acquisition et d'administration des médicaments, les coûts associés au suivi médical ainsi que ceux associés aux soins de fin de vie. La perspective sociétale est retenue en analyse de scénario considérant en plus les coûts indirects en perte de productivité.

Selon le fabricant, le RCUI du pembrolizumab, selon une approche déterministe, est estimé à ■ \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné) comparativement à la chimiothérapie standard. Selon les analyses de sensibilité effectuées, celui-ci pourrait varier de ■ à ■ \$/QALY gagné. Selon une approche probabiliste, son RCUI est estimé en moyenne à ■ \$/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 ou 100 000 \$/QALY gagné est de ■ ou ■ %, respectivement.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est acceptable. Toutefois, plusieurs éléments relevés rendent hasardeuse l'interprétation des résultats. D'entrée de jeu, les données de l'étude KEYNOTE-522, intégrées dans le modèle soumis, n'incluent pas les traitements de chimiothérapies les plus utilisés en pratique clinique, c'est-à-dire la chimiothérapie administrée selon un schéma intensif (*dose-dense*) en contexte néoadjuvant ainsi que la capécitabine en contexte adjuvant pour les patients présentant une maladie résiduelle. Il est estimé que les bénéfices cliniques qui découlent de leur utilisation seraient plus élevés que ceux du groupe comparateur de l'étude KEYNOTE-522. Cela contribue à l'incertitude sur l'ampleur réelle du gain de RPC et de SSE, sur lesquels repose la plausibilité d'une SG augmentée. Par ailleurs, étant donné sa structure rigide, le modèle soumis par le fabricant permet difficilement d'explorer indépendamment les gains sur les différents paramètres et la façon dont ils se traduisent sur la SG des patients. Suivant ces constats, l'INESSS s'est servi du modèle

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

pharmacoeconomique afin de générer des scénarios exploratoires qui traduisent l'incertitude concernant ces paramètres. Parmi les modifications effectuées, celles qui ont le plus d'influence sur le RCUI sont les suivantes :

- Efficacité du pembrolizumab : Dans son analyse, le fabricant retient et extrapole le gain de SSE, comme observé dans l'étude pivot. Ce dernier se traduit en gain de SG (■ années) bien qu'il ne soit pas démontré de façon statistiquement significative dans l'étude KEYNOTE-522. De plus, selon une analyse exploratoire, pour les patients ayant une RPC (■ %), les bénéfices du pembrolizumab, utilisé en traitement adjuvant, sur la survie seraient incertains comparativement à l'absence de traitement. Par conséquent, l'INESSS juge plus plausible d'estimer une efficacité similaire sur la SSE entre le pembrolizumab et la chimiothérapie à partir de différents moments sur l'horizon temporel et pour une certaine proportion de patients, selon le scénario réalisé. Cette modification réduit l'ampleur du gain sur la SSE et la SG.
- Posologie du pembrolizumab : Le fabricant considère l'administration d'une dose fixe de 200 mg toutes les 3 semaines. En accord avec la pratique québécoise, l'INESSS retient une posologie selon le poids de 2 mg/kg, jusqu'à 200 mg au maximum.

Pour traduire l'incertitude portant sur les intrants cliniques de l'analyse, l'INESSS a réalisé les 3 scénarios exploratoires suivants, lesquels intègrent notamment les modifications précitées :

- Scénario 1 : Une efficacité similaire sur la SSE entre le pembrolizumab et le régime de chimiothérapie standard est considérée après 1 an de traitement pour environ ■ % des patients ayant reçu le pembrolizumab, soit la proportion de ceux ayant obtenu une RPC. Cette modification a pour objectif d'explorer le gain potentiel sur la SSE et la SG associé à un gain de RPC.
- Scénario 2 : Une efficacité similaire entre le pembrolizumab et le régime de chimiothérapie standard est présumée. Toutefois, un différentiel de QALY négatif est généré en raison de l'ajout du pembrolizumab et de son profil d'effets indésirables, puisqu'aucune alternative de traitement actif n'est considérée dans le modèle en phase adjuvante. En contrepartie, il est plausible que ce différentiel soit réduit, voire marginal, en intégrant les données d'innocuité de la capécitabine au modèle.
- Scénario 3 : Le gain de SSE et de SG modélisé par le fabricant est exploré. Toutefois, les bénéfices incrémentaux sont considérés jusqu'à environ 3 ans seulement. Cette durée représente le suivi médian de l'étude KEYNOTE-522. Au-delà de cette période, l'efficacité du pembrolizumab sur la SSE est présumée similaire à celle de la chimiothérapie.

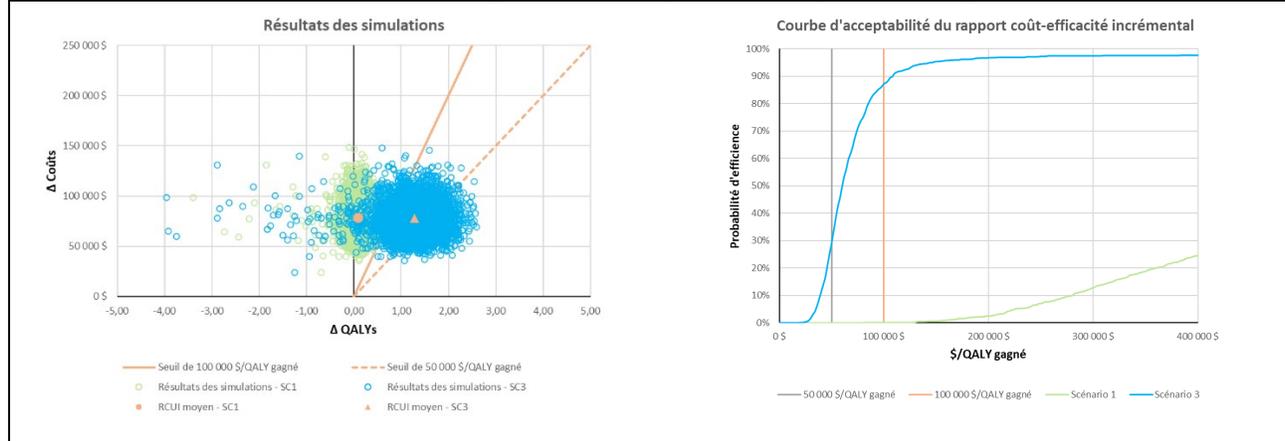
De plus, une limite importante dans la modélisation a été relevée :

- Rémission postrécidive locale : Lorsqu'une récurrence locale survient, les seules issues possibles, dans le modèle, sont la récurrence distante ou le décès. Cependant, selon les experts consultés, les patientes ayant une récurrence locale sont traitées et une rémission à la suite du retraitement est possible.

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

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant le pembrolizumab, en association avec une chimiothérapie, à des chimiothérapies, pour le traitement néoadjuvant et adjuvant du CSTN précoce

	Δ AVG	Δ QALY	Δ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE PROBABILISTE) ^a				
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE DÉTERMINISTE)				
INESSS				
SCÉNARIO 1 (APPROCHE PROBABILISTE) ^a	0,10	0,09	78 552	910 269 ^b
SCÉNARIO 2 (APPROCHE PROBABILISTE) ^a	0,00	-0,02	78 618	Dominé ^c
SCÉNARIO 3 (APPROCHE PROBABILISTE) ^a	1,49	1,28	77 958	60 996 ^b



Δ AVG : Différence d'années de vie gagnées; Δ Coût : Différence de coût; Δ QALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; CSTN : Cancer du sein triple négatif; MSSS : Ministère de la Santé et des Services sociaux; RCUI : Ratio coût-utilité incremental; SC : Scénario.

- a Elle repose sur 5 000 tirages aléatoires de valeurs à partir de lois de probabilité spécifique pour chacun des paramètres de l'analyse.
- b L'utilisation de la perspective du MSSS a un impact marginal sur les résultats. Par ailleurs, selon une approche déterministe, le scénario 1 est de 795 650 \$/QALY gagné et le scénario 3 est de 54 582 \$/QALY.
- c Option plus coûteuse et présentant des bénéfices cliniques moindre que son comparateur.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le RCUI moyen est respectivement de 910 269 et 60 996 \$/QALY gagné dans les scénarios 1 et 3. Dans le scénario 2, le pembrolizumab est dominé. À noter que, dans le scénario 1, le RCUI est très sensible en raison du faible différentiel de QALY. Finalement, il est important de rappeler qu'en raison des nombreuses sources d'incertitude et des limites, les résultats présentés sont des mesures imparfaites de l'efficacité.

Pour obtenir un RCUI de 50 000 et 100 000 \$/QALY gagné, un prix soumis inférieur de 94 et 88 %, respectivement, doit être présumé dans le scénario 1. Dans le scénario 2, aucune réduction du prix soumis ne pourrait le rendre efficace, alors que dans le scénario 3, un prix soumis inférieur de 18 % doit être présumé pour obtenir un RCUI de 50 000 \$/QALY gagné.

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

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

En contexte néoadjuvant, il est attendu que le dosage du pembrolizumab toutes les 3 semaines soit préféré à celui toutes les 6 semaines afin de permettre une surveillance étroite des toxicités médiées par l'immunité. La posologie du pembrolizumab toutes les 3 semaines, combiné à celui de la chimiothérapie néoadjuvante doxorubicine/cyclophosphamide administrée selon un schéma intensif (toutes les 2 semaines), exigerait aux patientes de nombreux déplacements.

Les effets indésirables de nature immunologique associés au pembrolizumab pourraient entraîner des retards de traitement ou de chirurgie.

En contexte adjuvant, seules les personnes présentant une maladie résiduelle se voient actuellement administrer un traitement pharmacologique, soit la capécitabine, traitement oral. L'inscription du pembrolizumab demanderait davantage de ressources du système de santé en raison de sa voie d'administration intraveineuse et du fait qu'il est administré tant aux personnes présentant une RPC qu'à celles ayant une maladie résiduelle suivant la thérapie néoadjuvante.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse soumise par le fabricant vise à évaluer l'incidence budgétaire de l'ajout d'une indication reconnue au pembrolizumab sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement néoadjuvant et adjuvant du CSTN précoce. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Valeurs (valeurs autres)	
	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre annuel de patientes nouvellement admissibles au traitement (sur 3 ans)	■, ■ et ■	416, 418 et 420 (306, 308 et 310) (653, 657 et 660)
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du pembrolizumab (sur 3 ans)	■, ■ et ■ %	70, 80 et 90 % (60, 70 et 80 %) (85, 90 et 95 %)
Principale provenance de ces parts de marché	En ajout à la chimiothérapie standard (néoadjuvant et adjuvant) ^a	En ajout à la chimiothérapie standard (néoadjuvant et adjuvant) ^a
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Coût total de traitement Pembrolizumab	■ \$	75 724 \$

a La chimiothérapie constituant le standard de soins est composée du paclitaxel, de la doxorubicine et de la cyclophosphamide. D'ailleurs, elle peut être administrée selon un schéma d'intensité plus élevée (*dose-dense*). Pour les patientes présentant une maladie minimale résiduelle, la capécitabine est administrée en contexte adjuvant.

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

Selon le fabricant, pour le traitement par le pembrolizumab de ■ personnes atteintes d'un CSTN précoce, un impact budgétaire net sur 3 ans de ■ \$ est estimé sur le budget des établissements de santé.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la structure du modèle du fabricant permet d'estimer adéquatement l'impact budgétaire attendu pour la population ciblée par l'indication. Néanmoins, il ne peut adhérer à l'ensemble des hypothèses formulées et a apporté un ensemble de modifications. Celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Approche du fabricant : Il emploie une approche épidémiologique afin de circonscrire la population admissible au traitement. Cette approche se base sur la population québécoise et l'incidence du CSTN au Canada, en y appliquant diverses hypothèses, notamment les proportions de patients diagnostiqués aux stades 2 et 3 ainsi que les patients candidats aux traitements systémiques.
 - Proportion de cancer diagnostiqué au stade 3 : Dans son analyse, le fabricant estime qu'environ ■ % des patientes sont diagnostiquées à ce stade. Or, en s'appuyant sur des données scientifiques, l'INESSS juge que cette proportion est sous-estimée et serait plutôt d'environ 17 %. Cette modification a pour effet d'augmenter le nombre de patientes admissibles au traitement et l'incidence budgétaire.
 - Patientes recevant un traitement systémique périopératoire : Le fabricant estime qu'environ ■ % des patientes admissibles à un traitement systémique périopératoire le recevraient. Les experts consultés par l'INESSS sont plutôt d'avis que la quasi-totalité des patientes admissibles auraient recours à un tel traitement. L'INESSS a donc retenu une proportion de 95 % pour circonscrire la population admissible au traitement. Cette modification a pour effet d'augmenter le nombre de patientes admissibles au traitement et l'incidence budgétaire.
- Parts de marché du pembrolizumab : Le fabricant estime obtenir des parts de marché de ■, ■ et ■ % sur 3 ans. L'INESSS est d'avis que les parts de marché sont sous-estimées, et ce, particulièrement à la 1^{re} année. Des parts de marché de 70, 80 et 90 % sont jugées plus représentatives de ce qui serait observé advenant l'ajout d'une indication au pembrolizumab. Cette modification a pour effet d'augmenter l'incidence budgétaire.
- Coût total de traitement : La modification apportée dans la section « rapport entre le coût et l'efficacité » concernant le coût total de traitement a également été apportée pour l'analyse d'impact budgétaire. Ainsi, la dose du pembrolizumab est celle ayant le plus d'impact sur les résultats.

Les analyses du fabricant et de l'INESSS n'ont pas pris en compte les patientes diagnostiquées aux stades 0 et I, qui subissent une récurrence et progressent aux stades II et III. En effet, il existe une incertitude sur la progression de ces patientes qui pourraient devenir admissibles au traitement. D'ailleurs, les personnes atteintes d'un stade II ou III et qui récidivent ne sont pas incluses dans cette analyse, pour la même raison. En l'absence de données fiables, il a été jugé préférable de ne pas les considérer, ce qui constitue une limite à l'analyse. Toutefois, cela a pour effet de vraisemblablement sous-estimer le nombre de patientes admissibles au traitement et, donc, de sous-estimer l'impact budgétaire. L'augmentation du nombre de patientes ayant recours à un traitement périopératoire a une incidence importante sur l'analyse d'impact budgétaire du pembrolizumab pour le traitement néoadjuvant et adjuvant du CSTN précoce.

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

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue à Keytruda^{MC} sur la Liste des médicaments – Établissements pour le traitement néoadjuvant et adjuvant du cancer du sein triple négatif précoce (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	14 595 828 \$	24 260 647 \$	27 516 757 \$	66 373 232 \$
Nombre de personnes	292	619	967	1 005 ^a
IMPACT NET				
Établissements	14 598 672 \$	24 290 919 \$	27 603 492 \$	66 493 083 \$
Analyses de sensibilité déterministes	Scénario inférieur ^b			42 761 975 \$
	Scénario supérieur ^c			118 494 232 \$

a Ce nombre indique le nombre total de personnes distinctes qui auront amorcé le traitement sur 3 ans.

b Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une proportion de patients admissibles à un traitement systémique de 70 % et d'une prise de parts de marché plus faible pour s'établir à 60, 70 et 80 % sur 3 ans.

c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une incidence de cancer du sein triple négatif de 15 % et d'une prise de parts de marché plus importante de 85, 90 et 95 %.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 66,5 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé au cours des 3 premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue au pembrolizumab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 1 005 personnes seraient traitées au cours de ces années.

À partir des scénarios des analyses pharmacoéconomiques exploratoires, il a été établi qu'un prix de vente inférieur de 18 et 94 %, selon les scénarios, permettrait d'atteindre un RCUI de 50 000 ou 100 000 \$/QALY gagné. Lorsque ces pourcentages sont appliqués aux estimations budgétaires, il appert que des coûts additionnels variant de 4,1 à 54,5 M\$ serait plutôt présumés sur le budget des établissements de santé.

PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES – ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques ainsi que des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi :

Valeur thérapeutique

- Il existe un besoin de nouvelles options thérapeutiques pouvant guérir les personnes atteintes du CSTN de stade précoce, ou, du moins, pouvant réduire la survenue des récurrences et prolonger la survie, sans nuire à leur qualité de vie.
- Le régime comprenant le pembrolizumab en contexte néoadjuvant et adjuvant procure des bénéfices cliniques sur le taux de RPC et la SSE. Les données de survie globale sont immatures; aucun constat ne peut être tiré sur ce paramètre.
- Les bénéfices cliniques associés à l'utilisation du pembrolizumab en contexte néoadjuvant et adjuvant sont empreints d'incertitude, particulièrement lorsqu'ils sont transposés au contexte québécois actuel, puisqu'aucune comparaison avec les standards de soins en néoadjuvant et en adjuvant n'est disponible.
- Les effets indésirables observés correspondent aux profils d'innocuité établis du pembrolizumab et de la chimiothérapie à base d'un sel de platine. Bien que peu fréquents, les effets indésirables à

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

médiation immunitaires associés au pembrolizumab peuvent être graves, permanents et parfois mortels.

- Le traitement néoadjuvant par le pembrolizumab en association avec une chimiothérapie, suivi du traitement adjuvant par le pembrolizumab en monothérapie, représenterait une option de traitement supplémentaire pour les personnes atteintes d'un CSTN de stade II ou III.

Justesse du prix et rapport entre le coût et l'efficacité

- Le coût d'acquisition du régime comprenant le pembrolizumab est d'environ 104 000 \$ ou d'au plus 150 000 \$, selon le poids des patientes. Il est supérieur à celui du régime de chimiothérapie standard (environ 800 \$).
- Une approche par scénarios exploratoires est adoptée par l'Institut :
 - Les données cliniques sur lesquelles reposent les analyses économiques ne portent pas sur les comparateurs les plus utilisés en pratique (chimiothérapie administrée selon un schéma intensif en néoadjuvant et la capécitabine en adjuvant), lesquels ont démontré individuellement des avantages concernant la survie globale.
 - Le modèle pharmacoéconomique ne permet pas d'atteindre un état de rémission après une récurrence locorégionale.
 - Le modèle pharmacoéconomique ne permet pas d'explorer indépendamment un gain de RPC, de SSE ou de SG.
- L'efficacité du régime comprenant le pembrolizumab a été explorée à l'aide d'une approche par scénarios. Dans les scénarios 1 et 3, le RCUI est de 910 269 et 60 996 \$/QALY gagné, respectivement. Dans le scénario 2, le régime comprenant le pembrolizumab est dominé par le régime de chimiothérapie.
- Au regard des données d'efficacité en fonction de la réponse pathologique, il semble que chez les personnes ayant obtenu une RPC (■ %), les bénéfices cliniques procurés par la poursuite du pembrolizumab en adjuvant sont incertains, alors qu'elle implique des coûts importants.

Conséquences de l'inscription du médicament sur les listes sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé et de services sociaux

- Des coûts de 66,5 M\$ pourraient s'ajouter sur le budget des établissements de santé au cours des 3 premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue au pembrolizumab. Ces estimations reposent sur l'hypothèse selon laquelle 1 005 personnes seraient traitées.
- La considération des patientes diagnostiquées aux stades 0 à III, qui récidivent ou qui vont progresser aux stades II ou III est une limite de l'analyse. En effet, il existe une incertitude concernant la progression de ces patientes qui pourraient être admissibles au traitement. Par conséquent, en l'absence de données fiables, il a été jugé préférable de ne pas les considérer dans l'analyse. Cela a pour effet de vraisemblablement sous-estimer le nombre de patientes admissibles au traitement et, donc, de sous-estimer l'impact budgétaire.
- La posologie du pembrolizumab toutes les 3 semaines, combiné avec l'administration intensive de certaines chimiothérapies néoadjuvantes toutes les 2 semaines, exigerait aux patientes de nombreux déplacements.
- Les effets indésirables de nature immunologique associés au pembrolizumab pourraient entraîner des retards de traitement ou de chirurgie.
- L'usage du pembrolizumab en contexte adjuvant engendrerait une augmentation des ressources en centre hospitalier, particulièrement pour le traitement adjuvant.

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

Délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont majoritairement d'avis de ne pas inscrire Keytruda^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du cancer du sein triple négatif (CSTN) de stade précoce.

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

Motifs de la position majoritaire

- Globalement, les membres considèrent que l'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie néoadjuvante augmente de façon modeste la proportion de personnes atteignant une réponse pathologique complète (RPC). Considérant que les données montrent qu'individuellement, les femmes qui obtiennent une RPC après une thérapie néoadjuvante présentent une meilleure survie que celles qui ne l'obtiennent pas, les membres reconnaissent l'importance de maximiser les chances des femmes atteintes d'un CSTN de stade précoce d'obtenir une RPC.
- Les membres reconnaissent que le traitement comprenant le pembrolizumab en contexte néoadjuvant et adjuvant prolonge significativement la survie sans événement, par rapport à la chimiothérapie néoadjuvante seule, mais soulignent qu'aucun bénéfice sur la survie globale n'a été constaté dans l'étude évaluée.
- Les membres estiment que les bénéfices cliniques associés à l'utilisation du pembrolizumab en contexte néoadjuvant et adjuvant sont empreints d'incertitude, particulièrement lorsqu'ils sont transposés au contexte québécois actuel, puisqu'aucune comparaison avec les standards de soins en néoadjuvant et en adjuvant n'est disponible.
- De l'avis des membres, la toxicité du régime comprenant le pembrolizumab est acceptable, mais les effets indésirables à médiation immunitaire doivent être surveillés étroitement, puisque ces derniers peuvent être graves.
- Les membres jugent que le coût de traitement du régime comprenant le pembrolizumab en comparaison de la chimiothérapie standard est élevé. De plus, en considérant l'incertitude concernant l'ampleur des bénéfices cliniques, le rapport entre son coût et son efficacité est défavorable.
- Son usage engendrerait des coûts de l'ordre de 66,5 M\$ sur le budget des établissements de santé au cours des 3 premières années, et ce, pour le traitement de 1 005 personnes.

Motifs de la position minoritaire

- Considérant le besoin de santé et l'importance de maximiser les chances des personnes atteintes d'un CSTN de stade précoce d'obtenir une RPC, certains membres estiment qu'un avis d'inscription avec conditions (médicament d'exception et atténuation du fardeau économique) serait adéquat, malgré son inefficience et l'ampleur de son impact budgétaire.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du pembrolizumab pour le traitement du CSTN de stade précoce ne constitue pas une décision responsable, juste et équitable.

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

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Advenant l'inscription du pembrolizumab en cancer du sein triple négatif, l'indication proposée serait la suivante :

- ◆ en association avec une chimiothérapie pour le traitement néoadjuvant du cancer du sein triple négatif (CSTN), puis en monothérapie, pour le traitement adjuvant après la chirurgie, chez les personnes :
 - présentant une maladie de stade T1c/N1-2 ou T2-4/N0-2 selon les critères de l'American Joint Committee on Cancer;
et
 - n'ayant jamais reçu de thérapie systémique pour le traitement du CSTN;
et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

La chimiothérapie néoadjuvante doit inclure une anthracycline, une taxane ainsi qu'un sel de platine.

La durée maximale de l'autorisation en contexte néoadjuvant et adjuvant est de 9 cycles de traitement de 42 jours ou 17 cycles de traitement de 21 jours.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Dent R, Cortes J, Puztai L, et coll.** HRQoL with neoadjuvant pembrolizumab plus chemotherapy vs placebo plus chemotherapy, followed by adjuvant pembrolizumab vs placebo for early stage TNBC: Results from KEYNOTE-522. Congrès ESMO 2022. En ligne. Page consultée le 16 septembre 2022. Disponible à : <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress/hrqol-with-neoadjuvant-pembrolizumab-chemotherapy-vs-placebo-chemotherapy-followed-by-adjuvant-pembrolizumab-vs-placebo-for-early-stage-tnbc>
- **Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG).** Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *Lancet*. 2019;393(10179):1440-52.
- **Edge SB, Compton CC.** The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1471-4.
- **Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et coll.** American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(16):2784-95.
- **Kagihara JA, Shagisultanova E, Afghahi A, et coll.** Moving towards targeted therapies for triple-negative breast cancer. *Curr Breast Cancer Rep*. 2021;13(3):216-26.
- **Liu M, Fang H, Qian S.** Adjuvant capecitabine for early triple-negative breast cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Asian J Surg*. 2022;45(9):1748-50.
- **Lv Y, Ma X, Du Y, et coll.** Understanding patterns of brain metastasis in triple-negative breast cancer and exploring potential therapeutic targets. *Onco Targets Ther*. 2021;14:589-607.
- **Masuda N, Lee S-J, Ohtani S, et coll.** Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N Engl J Med* 2017;376:2147-59.
- **Merck Canada inc.** Monographie de produit KEYTRUDA^{MC}. Kirkland; septembre 2022.
- **National Cancer Institute – Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program.** HR-/HER2- Breast Cancer (Female only): Stage Distribution of SEER Incidence Cases, 2010-2019. Consulté le 5 septembre 2022; <https://seer.cancer.gov/statistics-network/>

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

- **Sharma P.** Biology and management of patients with triple-negative breast cancer. *Oncologist* 2016;21(9):1050-62.
- **Schmid P, Cortes J, Dent R, et coll.** Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(6):556-67.
- **Schmid P, Cortes J, Puztai L, et coll.** Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2020;382:810-21.
- **Société canadienne du cancer [SCC].** Statistiques canadiennes sur le cancer 2021. Disponible à l'adresse: <https://cdn.cancer.ca/-/media/files/research/cancer-statistics/2021-statistics/2021-pdf-fr-final>

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

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