

KEYTRUDA^{MC}

Cancer du sein triple négatif

Avis transmis au ministre en mai 2023

Marque de commerce : Keytruda

Dénomination commune : Pembrolizumab

Fabricant : Merck

Forme : Solution pour perfusion intraveineuse

Teneur : 25 mg/ml (4 ml)

Inscription – Avec conditions

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 d'ajouter une indication reconnue à Keytruda^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du cancer du sein triple négatif (CSTN) localement récidivant non résécable ou métastatique, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique.

Indication reconnue

- ◆ en association avec la chimiothérapie, pour le traitement du cancer du sein triple négatif (CSTN) localement récidivant non résécable ou métastatique, chez les personnes :
 - n'ayant jamais reçu de chimiothérapie pour la maladie métastatique;
et
 - dont les tumeurs expriment le PD-L1 (score combiné positif ≥ 10);
et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1;

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie selon les critères iRECIST, confirmée par imagerie.

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).

La durée maximale totale du traitement par le pembrolizumab est de 24 mois ou 35 cycles de traitement de 21 jours ou 18 cycles de traitement de 42 jours, selon l'éventualité la plus tardive, en l'absence de progression de la maladie.

Il est à noter que le pembrolizumab n'est pas autorisé à la suite de l'échec d'un anticorps ciblant le PD-1 ou le PD-L1, si celui-ci a été administré pour le traitement néoadjuvant ou adjuvant du CSTN. Dans le cas présent, l'échec est défini par la progression de la maladie au cours du traitement néoadjuvant ou adjuvant ou dans les 6 mois suivant son arrêt.

Évaluation

L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès ([CDP Remboursement et accès](#)). 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. 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 patients ou de leurs proches aidants. Dans les présents travaux, un comité consultatif constitué d'oncologues, d'un pathologiste et de pharmaciens, dont la pratique est axée notamment sur le traitement du cancer du sein, a été mis en place. Les membres de ce comité ont participé à l'appréciation des données afin de les contextualiser dans la pratique québécoise et fait part de leurs savoirs expérientiels pour soutenir l'évaluation du produit par le CDP - Remboursement et accès.

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.

Le pembrolizumab s'administre par voie intraveineuse (I.V.) et est notamment indiqué « pour le traitement, en association avec une chimiothérapie, des adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif (CSTN) non résécable, localement récidivant ou métastatique, qui n'ont jamais reçu de chimiothérapie pour traiter une maladie métastatique et dont les tumeurs expriment le PD-L1 (score combiné positif [SCP] ≥ 10), tel que déterminé par un test validé ».

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).
--

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1^{re} évaluation de Keytruda^{MC} par l'INESSS pour cette indication, évaluation 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.

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 (Société canadienne du cancer [SCC] 2022). Il peut également survenir chez l'homme, mais il représente moins de 1 % de tous les cancers du sein (SCC 2022). En 2022, la Société canadienne du cancer a estimé qu'environ 6 970 nouveaux cas de cancer du sein ont été diagnostiqués au Québec et que 1 360 personnes en sont décédées (Brenner 2022).

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 15 à 20 % des cancers du sein et est connu pour être le plus agressif des 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). À cet égard, 30 à 50 % des femmes atteintes d'un CSTN localisé auront une récurrence à distance, le risque étant le plus élevé dans les 3 premières années suivant le diagnostic (Kagihara). Les femmes atteintes d'un CSTN métastatique ont une survie médiane de 13 à 18 mois (Kagihara) et un taux de survie à 5 ans de seulement 12 %, selon les données du programme américain *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) portant sur la période de 2012 à 2018.

Au stade précoce de la maladie, la visée des traitements est curative, contrairement au stade avancé ou métastatique où celle-ci est palliative. Le traitement systémique du CSTN de stade II ou III consiste généralement en une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante, composée d'une anthracycline, d'un agent alkylant et d'une taxane (généralement doxorubicine/cyclophosphamide et paclitaxel), avec ou sans sel de platine (carboplatine). Pour certaines patientes présentant un haut risque de récurrence, le traitement néoadjuvant par le pembrolizumab, en association avec la chimiothérapie, suivi du traitement adjuvant par le pembrolizumab en monothérapie peut également être offert.

La prise en charge du CSTN localement récidivant non résecable ou métastatique repose sur la chimiothérapie séquentielle, mais cette dernière présente une efficacité modeste et une toxicité non négligeable (Yardley 2018, Tutt 2018, Miller 2007, Schmid 2018, Miles 2017). La chimiothérapie en monothérapie est généralement privilégiée, bien que des combinaisons puissent également être utilisées chez certaines personnes présentant une charge tumorale élevée, dont la maladie progresse rapidement et qui présentent des métastases viscérales (NCCN 2022). Le choix du traitement est notamment guidé par les traitements antérieurs, l'emplacement des métastases et l'âge des personnes. Pour la maladie métastatique *de novo*, ou lorsque le délai entre la fin du traitement néoadjuvant ou adjuvant à base de taxanes et la récurrence est d'au moins 12 mois, le paclitaxel est l'option la plus fréquemment utilisée au Québec en 1^{re} intention de traitement. Une anthracycline ou le carboplatine, seul ou en association avec

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).

la gemcitabine, peuvent également être envisagés dans certaines situations. Lors de la survenue d'une récurrence plus précoce (< 12 mois), les chimiothérapies n'ayant pas été utilisées auparavant dans le cadre d'un traitement néoadjuvant ou adjuvant sont préconisées. Les options les plus fréquemment employées dans ce contexte au Québec incluent le paclitaxel, l'association carboplatine/gemcitabine, la vinorelbine et la capecitabine.

Besoin de santé

Les options thérapeutiques pour le traitement du CSTN localement récidivant non résectable ou métastatique sont limitées; seules les chimiothérapies, lesquelles présentent une efficacité modeste et sont associées à des effets indésirables non négligeables, sont actuellement offertes. Il existe un besoin de nouvelles options de traitement bien tolérées, pouvant prolonger la vie des patientes et améliorer leur qualité de vie.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude KEYNOTE-355 (Cortes 2020, Cortes 2022), complétée par des données de qualité de vie (Cescon 2022), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a apprécié une comparaison indirecte non publiée, soumise par le fabricant.

Étude KEYNOTE-355

Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu. Il a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du pembrolizumab à celles d'un placebo, en association avec une chimiothérapie pour le traitement du CSTN localement récidivant non résectable ou métastatique. Pour être admises, les participantes devaient notamment n'avoir jamais reçu de chimiothérapie pour la maladie métastatique, n'avoir jamais été exposées à un agent ciblant le PD-1 ou le PD-L1 et présenter un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1. Les personnes ayant reçu un traitement à visée curative antérieure étaient admissibles si un délai d'au moins 6 mois séparait la fin de ce traitement et la 1^{re} récurrence documentée. Celles ayant reçu une taxane, la gemcitabine ou un sel de platine en contexte néoadjuvant ou adjuvant pouvaient recevoir, dans le cadre de l'étude, une chimiothérapie de la même classe si un délai d'au moins 12 mois séparait la fin de ce traitement et la 1^{re} récurrence documentée. La sélection était effectuée sans égard au statut d'expression du PD-L1. Au total, 847 femmes adultes ont été incluses. La répartition aléatoire a été effectuée avec stratification selon le type de chimiothérapie utilisé (taxane ou carboplatine/gemcitabine), le statut d'expression du PD-L1 (SCP ≥ 1 ou < 1) et l'administration antérieure d'une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante de la même classe que celle utilisée dans l'étude (oui ou non).

Les patientes ont été réparties en 2 groupes selon un ratio 2:1 pour recevoir, par perfusion I.V., le pembrolizumab à raison de 200 mg toutes les 3 semaines ou un placebo, en association avec l'une des 3 chimiothérapies suivantes au choix de l'investigateur (sans insu) :

- nab-paclitaxel à raison de 100 mg/m² les jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours;
- paclitaxel à raison de 90 mg/m² les jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours;
- gemcitabine à raison de 1 000 mg/m² et carboplatine à raison de 2 mg/ml/min (ASC 2), les jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours;

Les traitements étaient administrés jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable, ou jusqu'à un maximum de 2 ans (35 doses). En présence d'effets indésirables importants

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).

liés aux traitements, leur administration pouvait être interrompue, mais seule la dose de chimiothérapie pouvait être réduite. La permutation des groupes n'était pas permise.

Les co-paramètres d'évaluation principaux sont la survie sans progression (SSP), évaluée par un comité indépendant selon les critères *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) version 1.1 (Eisenhauer 2009) modifiés, et la survie globale (SG), dans la cohorte présentant un SCP du PD-L1 ≥ 10 , dans celle présentant un SCP du PD-L1 ≥ 1 , ainsi que dans la population totale en intention de traiter. 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 de la SSP et de la SG. En fonction de l'indication reconnue de Keytruda^{MC} par Santé Canada, seuls les résultats sur la cohorte présentant un SCP du PD-L1 ≥ 10 (n = 323) sont considérés dans les présents travaux. Les principaux résultats d'efficacité sur la population d'intérêt sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude KEYNOTE-355 sur la population présentant un SCP du PD-L1 ≥ 10 (Cortes 2020, Cortes 2022)

Paramètre d'évaluation	Pembrolizumab/ chimiothérapie ^a (n = 220)	Placebo/ chimiothérapie ^a (n = 103)	RRI (IC95 %) valeur p
Survie médiane sans progression évaluée par un comité indépendant ^{b,c}	9,7 mois	5,6 mois	0,65 (0,49 à 0,86) p = 0,0012 ^d
Survie médiane globale ^e	23,0 mois	16,1 mois	0,73 (0,55 à 0,95) p = 0,0093 ^f

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

a Nab-paclitaxel, paclitaxel ou gemcitabine/carboplatine, au choix de l'investigateur.

b Délai entre la répartition aléatoire et la progression de la maladie ou le décès, la progression de la maladie étant évaluée selon les critères *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) version 1.1 (Eisenhauer 2009) modifiés.

c D'après l'analyse finale sur la survie sans progression (clôture des données : 11 décembre 2019), réalisée après un suivi médian d'environ 26 mois.

d Le résultat obtenu est statistiquement significatif selon le seuil prédéfini de signification unilatéral de 0,00411.

e D'après l'analyse finale sur la survie globale (clôture des données : 15 juin 2021), réalisée après un suivi médian de 44,1 mois.

f Le résultat obtenu est statistiquement significatif selon le seuil prédéfini de signification unilatéral de 0,0113.

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 répartition aléatoire a été réalisée avec stratification selon des éléments cliniquement pertinents. Bien que le SCP du PD-L1 ≥ 10 n'ait pas été un facteur de stratification, les caractéristiques initiales des patientes au sein de la cohorte présentant un SCP du PD-L1 ≥ 10 semblent généralement bien équilibrées entre les groupes.
- Les co-paramètres d'évaluation principaux (SSP et SG) sont pertinents. La SSP est évaluée par un comité indépendant, ce qui minimise les risques de biais de détection.
- La durée du suivi est suffisante pour évaluer les co-paramètres principaux.
- Le plan statistique permet l'appréciation des co-paramètres principaux dans la sous-population d'intérêt présentant un SCP du PD-L1 ≥ 10 .

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).

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

- Les caractéristiques de base des participantes sont suffisamment détaillées. Dans la sous-population d'intérêt (SCP du PD-L1 \geq 10), celles-ci étaient âgées en médiane d'un peu plus de 50 ans et la plupart étaient caucasiennes (69 %), postménopausées (67 %) et présentaient un ECOG de 0 (61 %). De ces patientes, environ 47 % présentaient une récurrence tardive (\geq 12 mois après la fin du traitement curatif), 20 % une récurrence précoce (6 à 12 mois depuis la fin du traitement curatif) et 32 % un CSTN métastatique *de novo*. Une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante, principalement composée d'anthracyclines (51 %) et/ou de taxanes (49 %), avait été reçue par 60 % des femmes. Bien que la présentation du statut mutationnel des gènes *BReast CAncer (BRCA)* aurait été intéressante, celui-ci n'est pas susceptible d'influencer les résultats d'efficacité, selon les cliniciens consultés.
- Selon les cliniciens consultés, la population étudiée est globalement représentative de celle qui serait traitée au Québec à ce stade de la maladie.
- La chimiothérapie est un comparateur adéquat puisqu'elle constitue le standard de soins actuel au Québec. La nature des chimiothérapies utilisées dans le cadre de l'étude est pertinente et représentative des régimes le plus fréquemment administrés au Québec comme traitement de 1^{re} intention à ce stade de la maladie. Bien que le paclitaxel, le nab-paclitaxel et l'association carboplatine/gemcitabine soient utilisés en pratique clinique dans des proportions différentes et selon des posologies pouvant varier légèrement, cela n'influence pas les résultats, puisque leur efficacité est jugée similaire par les cliniciens consultés.
- L'étude ne permet pas d'évaluer l'efficacité du pembrolizumab au stade avancé ou métastatique du CSTN chez les patientes qui en auraient reçu au stade précoce de la maladie, alors que le pembrolizumab figure désormais sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement néoadjuvant et adjuvant du CSTN et est déjà largement utilisé dans les centres au Québec pour cette indication, ce qui limite la validité externe des résultats de l'étude KEYNOTE-355.

Les résultats des analyses finales sur la SSP et la SG chez les patientes présentant un SCP du PD-L1 \geq 10, réalisées respectivement après un suivi médian d'environ 26 mois et de 44,1 mois, indiquent que l'ajout du pembrolizumab à une chimiothérapie prolonge de façon statistiquement significative la survie médiane sans progression ainsi que la survie médiane globale. Des gains de 4,1 mois sur la SSP et de 6,9 mois sur la SG sont observés. Les bénéfices sur la SSP et la SG en faveur de la combinaison pembrolizumab/chimiothérapie semblent présents dans la plupart des sous-groupes préplanifiés. Une incertitude subsiste toutefois quant aux bénéfices liés à l'ajout du pembrolizumab chez les patientes ayant présenté une récurrence précoce (< 12 mois depuis la fin du traitement curatif). En effet, dans ce sous-groupe (n = 65), l'estimation ponctuelle du rapport des risques instantanés rapportée sur la SG semble en faveur du placebo (1,44 [intervalle de confiance à 95 % de 0,73 à 2,82]) et les résultats des tests d'interaction statistique réalisés *a posteriori* par le fabricant suggèrent que la différence d'effet observée selon la période sans maladie [redacted]. Ces résultats demeurent de nature exploratoire et doivent être interprétés avec précaution.

Au moment de l'analyse finale sur la SG, les résultats suggèrent également que l'ajout du pembrolizumab à une chimiothérapie procure des bénéfices sur le taux de réponse tumorale objective et la durée des réponses obtenues (52,7 % et 12,8 mois dans le groupe pembrolizumab contre 40,8 % et 7,3 mois dans le groupe contrôle, respectivement). Ces résultats appuient les gains démontrés sur la SSP et la SG.

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).

En ce qui a trait à l'innocuité, les effets indésirables liés aux traitements de grade 3 ou plus le plus fréquemment rapportés dans l'étude KEYNOTE-355 correspondent aux toxicités connues de la chimiothérapie (neutropénie, anémie); l'ajout du pembrolizumab n'a pas augmenté l'incidence de ces événements indésirables de façon importante. La toxicité associée à l'ajout du pembrolizumab est principalement caractérisée par des effets médiés par l'immunité, lesquels sont survenus chez près de 27 % des patientes ayant reçu le pembrolizumab, comparativement à environ 6 % chez les patientes ayant reçu le placebo. Les réactions de nature immunitaire rapportées étaient principalement des endocrinopathies (hypothyroïdie et hyperthyroïdie), des pneumonites 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. Au cours de l'essai, 2 décès ont été enregistrés dans le groupe ayant reçu l'association pembrolizumab/chimiothérapie; l'un était lié à une insuffisance rénale aiguë et l'autre, associé aux suites d'une pneumonie. Les effets indésirables observés dans l'étude KEYNOTE355 sont cohérents avec les profils d'innocuité connus du pembrolizumab et de la chimiothérapie. Aucun nouveau signal n'a été observé.

Des données de qualité de vie issues de l'étude KEYNOTE-355 ont été présentées au congrès annuel de l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO). 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-BR23). Au moment de l'analyse à la semaine 15, la proportion de patients ayant rempli l'EORTC QLQ-C30 était supérieure à 80 % dans les 2 groupes, et celle concernant l'EORTC QLQ-BR23 n'est pas rapportée. 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 une chimiothérapie n'a pas d'impact important sur celle-ci.

Comparaisons indirectes

Le fabricant a soumis une méta-analyse en réseau (MAenR) non publiée ayant pour but de comparer l'efficacité de la combinaison pembrolizumab/chimiothérapie à celle, entre autres, du paclitaxel, de l'association carboplatine/gemcitabine, du nab-paclitaxel, du docetaxel et du carboplatine chez des patientes atteintes d'un CSTN localement récidivant non résécable ou métastatique.

Étant donné que les chimiothérapies utilisées dans le cadre de l'étude pivot KEYNOTE-355 sont des comparateurs jugés appropriés et représentatifs de la pratique clinique au Québec, l'appréciation de la MAenR soumise n'est pas jugée utile. Par conséquent, elle n'a pas été retenue dans les présents travaux.

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 de l'évaluation du pembrolizumab, l'INESSS n'a reçu aucune communication de cliniciens. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

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).
--

De l'avis des cliniciens, les bénéfices de l'association pembrolizumab/chimiothérapie observés dans l'étude KEYNOTE-355 dans la population dont le cancer exprime un SCP du PD-L1 ≥ 10 sont cliniquement significatifs. Ils jugent que le gain de SG démontré est très impressionnant, particulièrement au stade avancé ou métastatique de la maladie.

Compte tenu de l'efficacité jugée similaire des chimiothérapies utilisées en 1^{re} intention du CSTN à ce stade de la maladie, les cliniciens considèrent que le choix du régime de chimiothérapie administré en concomitance avec le pembrolizumab devrait être laissé à la discrétion du clinicien traitant. Par ailleurs, ils mentionnent que certains régimes de chimiothérapie sont parfois légèrement modifiés en pratique afin de permettre la synchronisation de leur administration avec celle de l'immunothérapie. La coordination des 2 modalités de traitement est souhaitable afin de minimiser l'utilisation des ressources du système de santé et de réduire les déplacements des patientes.

Les cliniciens envisagent d'offrir le pembrolizumab, en ajout à la chimiothérapie, à l'ensemble des patientes qui y sont admissibles et qui ne présentent pas de contre-indication à l'immunothérapie. Ils estiment que les données actuelles ne permettent pas de déterminer avec certitude un sous-groupe de patientes qui ne bénéficierait pas d'un traitement par le pembrolizumab.

Les cliniciens soulignent que la prise en charge du CSTN au stade précoce a beaucoup évolué, ce qui engendre une incertitude quant à la séquence de traitement. En effet, ils estiment que la majorité des patientes atteintes d'un CSTN localement récidivant non résécable ou métastatique aura reçu le pembrolizumab comme traitement néoadjuvant et adjuvant au stade précoce de la maladie. Toutefois, l'impact de l'utilisation du pembrolizumab au stade précoce sur l'efficacité de l'association pembrolizumab/chimiothérapie au stade avancé ou métastatique est inconnu à ce jour. Selon leur expérience portant sur d'autres sites tumoraux, les cliniciens jugent qu'il serait raisonnable d'utiliser ce régime si la récurrence survient plus de 6 mois après la fin du traitement néoadjuvant ou adjuvant par une immunothérapie.

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 15 à 20 % des cancers du sein et est le plus agressif de tous les sous-types. Au stade métastatique, le taux de survie à 5 ans est de 12 %.
- La prise en charge actuelle du CSTN localement récidivant non résécable ou métastatique repose sur la chimiothérapie.
- Il existe un besoin de nouvelles options de traitement bien tolérées, pouvant prolonger la vie des patientes et améliorer leur qualité de vie.
- Les résultats d'efficacité et d'innocuité sont issus de l'étude KEYNOTE-355, étude de phase III de bonne qualité méthodologique.
- Chez les patientes dont les tumeurs présentent un SCP du PD-L1 ≥ 10 , l'ajout du pembrolizumab à une chimiothérapie prolonge de façon statistiquement significative la SSP et la SG (4,1 mois et 6,9 mois, respectivement).
- Les effets indésirables observés correspondent aux profils d'innocuité connus du pembrolizumab et de la chimiothérapie.

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).

- L'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie ne semble pas avoir d'impact négatif sur la qualité de vie.
- L'impact de l'utilisation du pembrolizumab au stade précoce de la maladie sur l'efficacité de l'association pembrolizumab/chimiothérapie au stade avancé ou métastatique est inconnu.
- Les cliniciens estiment que le pembrolizumab, en ajout à la chimiothérapie, procure des bénéfices cliniques significatifs, voire impressionnants, et que son profil d'innocuité est acceptable à ce stade de la maladie considérant sa sévérité au stade avancé.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du pembrolizumab, en association avec la chimiothérapie, est reconnue pour le traitement de 1^{re} intention du cancer du sein triple négatif (CSTN) localement récidivant non résécable ou métastatique.

Motifs de la position unanime

- Les membres reconnaissent l'importance du besoin de santé pour le traitement du CSTN localement récidivant non résécable ou métastatique.
- Ils considèrent que l'ajout du pembrolizumab à une chimiothérapie procure des bénéfices cliniques importants sur la survie sans progression et la survie globale des patientes dont les tumeurs présentent un score combiné positif du PD-L1 ≥ 10 . Par ailleurs, l'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie n'aurait pas d'impact négatif sur leur qualité de vie par rapport à la chimiothérapie seule, ce qui est jugé rassurant par les membres.
- De l'avis des membres, le profil d'innocuité de la combinaison pembrolizumab/chimiothérapie semble acceptable compte tenu de l'importance des bénéfices attendus, bien que les effets indésirables à médiation immunitaire doivent être surveillés.
- Les membres concluent que le traitement par le pembrolizumab, en association avec une chimiothérapie, représenterait une option supplémentaire pour le traitement du CSTN localement récidivant non résécable ou métastatique chez les personnes dont les tumeurs présentent un score combiné positif du PD-L1 ≥ 10 .

JUSTESSE DU PRIX

Le coût d'acquisition de Keytruda^{MC} et de ses comparateurs se trouve 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).

Coût d'acquisition du pembrolizumab et de ses principaux comparateurs

Médicament	Posologie considérée ^a	Prix unitaire ^b	Coût d'acquisition du traitement par cycle de 21 jours ^c
Pembrolizumab Sol. Perf. I.V. Keytruda ^{MC}	2 mg/kg jusqu'à un maximum 200 mg I.V. q 21 jours (maximum 35 doses) ^d	4 400 \$/fiolle de 25 mg/ml (4 ml)	6 072 \$ ou 8 800 \$ (max. 212 520 \$ ou 308 000 \$)
COMPARATEURS			
Chimiothérapies ^e			27 à 36 \$

Sol. Perf. I.V. : Solution pour perfusion intraveineuse.

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

b Ces prix proviennent des prix de vente soumis par le fabricant ou de ceux des contrats du Centre d'acquisitions gouvernementales (CAG) pour les établissements de santé (mars 2023).

c Ce calcul présume une utilisation parfaite des médicaments. Ce coût est calculé pour une femme de 69 kg de poids ou 1,72 m² de surface corporelle.

d Le pembrolizumab pourrait également être administré toutes les 6 semaines à raison d'une dose ajustée selon le poids de 4 mg/kg jusqu'à un maximum de 400 mg, et ce, pour un maximum de 18 doses.

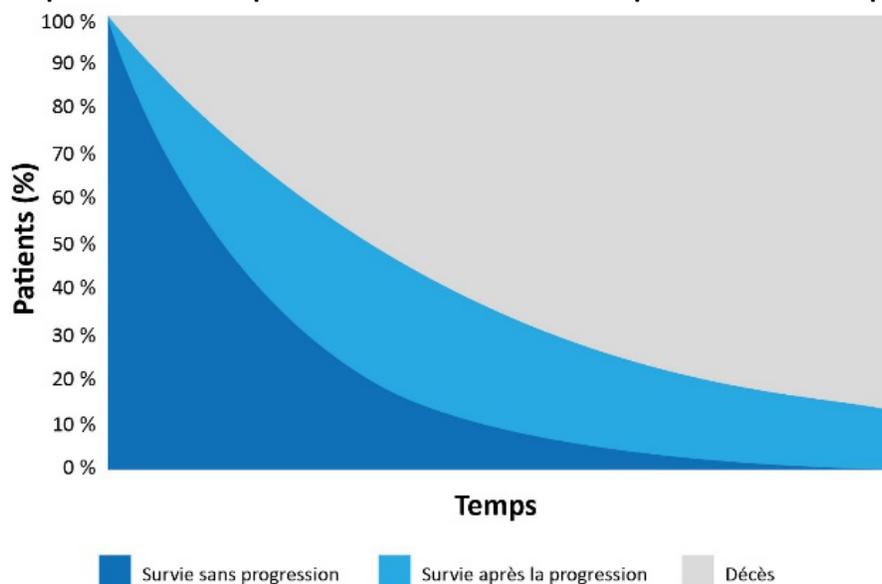
e Les chimiothérapies les plus utilisées en pratique et retenues pour cette présentation des coûts sont le paclitaxel et l'association gemcitabine/carboplatine.

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 en association avec la chimiothérapie comparativement à la chimiothérapie seule, pour le traitement des personnes atteintes d'un CSTN localement récidivant non résécable ou métastatique, qui n'ont jamais reçu de chimiothérapie pour traiter une maladie métastatique et dont les tumeurs expriment un SCP du PD-L1 ≥ 10 . Cette analyse :

- se base sur le modèle de survie partitionnée à 3 états de santé présenté à la figure ci-dessous;

Représentation adaptée de la structure du modèle pharmacoéconomique



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).

- porte sur un horizon temporel de 20 ans, représentant un horizon à vie pour la totalité des patientes;
- s'appuie notamment sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude KEYNOTE-355. 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 par le questionnaire EQ-5D-3L et tirées de l'étude KEYNOTE-355;
- est réalisée selon la perspective d'un ministère de la santé et des services sociaux dans laquelle sont considérés les coûts d'acquisition et d'administration des médicaments, les coûts associés aux tests diagnostiques, au suivi médical, à la prise en charge des effets indésirables et aux soins de fin de vie.

Selon le fabricant, le RCUI du pembrolizumab en association avec la chimiothérapie comparativement à la chimiothérapie, selon une approche probabiliste, est estimé en moyenne à █ \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné).

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. En effet, la structure du modèle et l'intégration des données cliniques au sein de la modélisation sont appropriées. Il a cependant relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du RCUI et effectué des analyses avec les modifications suivantes :

- 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 concernant ce médicament pour les autres indications, l'INESSS retient quant à lui une posologie selon le poids de 2 mg/kg, jusqu'à un maximum de 200 mg. Cette modification réduit les coûts associés au traitement par le pembrolizumab.
- Survie sans progression : La distribution (██████████) retenue par le fabricant pour extrapoler l'efficacité du pembrolizumab au-delà de la période d'observation de l'étude KEYNOTE-355 génère des résultats qui sont jugés peu plausibles à long terme (█ % de patients sans événement à 10 ans). L'INESSS a repéré dans la documentation scientifique des données obtenues en contexte de vie réelle chez des patientes atteintes de CSTN métastatique. Il ressort de ces données qu'avec les traitements actuels, la quasi-totalité des patientes progressent dans les 5 ans suivant le début d'un traitement. Il apparaît peu plausible, au regard de l'ampleur du bénéfice observé sur ce paramètre dans l'étude pivot, qu'une absence de progression puisse être observée chez une proportion considérable de patientes au-delà de 10 ans. Une distribution jugée plus plausible et présentant une bonne correspondance avec les données cliniques observées a été retenue par l'INESSS considérant que chez la totalité des patientes, la maladie aura progressé entre 5 et 10 ans.
- Survie globale : La distribution (██████████) retenue dans l'analyse du fabricant semble optimiste. En effet, cette dernière retient que plus de █ % des patientes sont toujours en vie au-delà de 10 ans. Selon les cliniciens consultés, bien qu'un gain soit observé sur ce paramètre, il semble peu plausible au regard des données actuellement disponibles que ces patientes puissent survivre au-delà de cette période. Une distribution (gamma) jugée plus plausible a été retenue dans le scénario de base de l'INESSS. Cette dernière fait que la quasi-totalité de la cohorte du modèle ne survit pas à 10 ans.

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).

Une limite importante à l'analyse a de plus été relevée par l'Institut. Après la décision du ministre, en date de mars 2023, d'ajouter une indication reconnue au pembrolizumab pour le traitement néoadjuvant et adjuvant du CSTN, il est attendu que la grande majorité des patientes le reçoive au stade précoce de la maladie. Toutefois, l'étude KEYNOTE-355 ne donne pas d'information sur l'efficacité du pembrolizumab en cas de réexposition en contexte métastatique. Ainsi, une incertitude subsiste à savoir si les bénéfices observés dans l'étude pivot seront transposables en contexte réel de soins, dans ce cas précis.

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant Keytruda^{MC} en association avec la chimiothérapie comparativement à la chimiothérapie seule pour le traitement des patientes atteintes d'un CSTN localement récidivant non résécable ou métastatique, qui n'ont jamais reçu de chimiothérapie pour traiter une maladie métastatique et dont les tumeurs expriment un SCP du PD-L1 ≥ 10

	Δ AVG	Δ QALY	Δ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE PROBABILISTE) ^a				
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE DÉTERMINISTE)				
INESSS				
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE PROBABILISTE) ^{a,b}	0,71	0,55	92 213	167 526 ^c

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; PD-L1 : Programmed death-ligand 1; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental; SCP : Score combiné positif.

- a Elle repose sur 2 500 tirages de valeurs aléatoires à partir de lois de probabilité spécifique pour chacun des paramètres de l'analyse.
- b D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de base du fabricant, notamment quant à l'extrapolation de la durée de traitement, l'utilisation de traitements subséquents et les valeurs d'utilité.
- c L'utilisation de la perspective du MSSS a un impact marginal sur les résultats. Par ailleurs, le scénario de base, selon une approche déterministe, est de 166 460 \$/QALY gagné.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le RCUI moyen le plus vraisemblable est de 167 526 \$/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal 100 000 \$/QALY gagné est nulle. Pour obtenir un RCUI de 50 000 et 100 000 \$/QALY gagné, une réduction d'environ 74 et 46 %,

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).

respectivement, doit être appliquée au prix du pembrolizumab. Il convient également de noter que le pembrolizumab a fait l'objet d'ententes d'inscription pour d'autres indications ([rapport annuel du MSSS](#)).

Un autre scénario réalisé par l'INESSS, retient des distributions indiquant des gains de survie optimistes au regard des données actuellement consultables. Advenant une mise à jour rapportant des informations sur le maintien de l'efficacité à long terme, ces distributions pourraient être considérées comme étant plausibles. Si un tel gain était avéré, le RCUI moyen serait estimé à 132 926 \$/QALY gagné.

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

L'administration du pembrolizumab s'ajoute à celle de la chimiothérapie et s'échelonne sur une plus longue période que la chimiothérapie, soit jusqu'à un maximum de 2 ans. Les ressources mobilisées pour l'administration du pembrolizumab pourraient varier en fonction du régime posologique choisi par le clinicien (toutes les 3 ou 6 semaines). Par ailleurs, la coordination de l'administration du pembrolizumab avec celle de la chimiothérapie minimiserait l'impact sur les ressources du système de santé tout en réduisant les déplacements des patientes.

Test diagnostique compagnon

Dans le cadre des présents travaux d'évaluation, l'INESSS a procédé de manière simultanée à l'évaluation du test compagnon associé au médicament. Les recommandations relatives au test compagnon du pembrolizumab et issues de cette évaluation sont présentées dans un avis complémentaire ([INESSS 2023](#)).

Selon les algorithmes actuels d'investigation, de traitement et de suivi en cancer du sein au Québec, la mesure de l'expression du marqueur PD-L1 n'est pas recommandée en CSTN, puisque celle-ci n'influence pas le choix du traitement ([INESSS 2023](#)). Or, bien que les cliniciens affirment que l'analyse du PD-L1 n'est pas effectuée d'emblée chez tous les patients à un stade localement récidivant non résécable ou métastatique, ils concèdent que la conduite concernant l'analyse du PD-L1 demeure variable et qu'elle est réalisée dans certains centres lorsque le pembrolizumab est utilisé dans le cadre du programme d'accès du fabricant ou dans le but de diriger les patients vers une étude clinique.

Présentement, l'analyse du marqueur PD-L1 par immunohistochimie figure au [Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale](#) du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), indépendamment du site tumoral, sous le nom d'analyse suivant : « marqueurs tumoraux spécifiques (PD-L1) (immunohistochimie) (par marqueur, incluant le décompte) ». Advenant l'ajout d'une indication reconnue au pembrolizumab sur la *Liste des médicaments – Établissements*, l'accès à l'analyse PD-L1 serait justifié pour les patients ayant un CSTN localement récidivant non résécable ou métastatique, chez qui un traitement avec le pembrolizumab serait envisagé. Dans certains laboratoires, des étapes supplémentaires de validation pourraient s'avérer nécessaires étant donné que l'analyse n'est actuellement pas effectuée de routine sur des biopsies de cancer du sein. Une augmentation de la volumétrie, liée au test PD-L1, serait à prévoir.

L'instauration du traitement par le pembrolizumab pour l'indication demandée est tributaire du résultat de cette analyse (SCP du PD-L1 ≥ 10). Les délais attendus par certains cliniciens consultés pour la production de l'analyse sont de 5 à 10 jours ouvrables. Toutefois, l'analyse du PD-L1 est associée à des enjeux organisationnels potentiels susceptibles de prolonger les délais d'obtention des résultats, ce qui

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).

pourrait retarder l'instauration du traitement au pembrolizumab. Ces délais supplémentaires peuvent être associées à certaines situations, notamment lorsque l'analyse : ne peut être réalisée localement; doit être réalisée avec un certain nombre d'échantillons à des fins d'usage judicieux des trousse; doit être répétée ou requiert l'avis d'un second anatomopathologiste pour confirmer un résultat SCP équivoque, particulièrement pour un seuil de PD-L1 ≥ 10 comme pour l'indication évaluée.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse est soumise par le fabricant visant à évaluer l'incidence budgétaire de l'ajout d'une indication reconnue sur la *Liste des médicaments – Établissements* au pembrolizumab pour le traitement des patientes atteintes d'un CSTN localement récidivant non résecable ou métastatique, qui n'ont jamais reçu de chimiothérapie pour traiter une maladie métastatique et dont les tumeurs expriment un SCP du PD-L1 ≥ 10 . Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis de cliniciens. 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 personnes nouvellement admissibles au traitement (sur 3 ans)	■, ■ et ■	55, 56 et 56
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du pembrolizumab/chimiothérapie (sur 3 ans)	■, ■ et ■ %	75, 85 et 90 % (75, 90 et 95 %)
Principale provenance de ces parts de marché	En ajout à la chimiothérapie	En ajout à la chimiothérapie
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Coût moyen par personne traitée (sur 3 ans)		
Pembrolizumab/chimiothérapie	■ \$ ^a	93 361 \$
Chimiothérapie	■ \$ ^a	506 \$

a Estimé à partir du modèle d'analyse d'impact budgétaire du fabricant.

Selon le fabricant, le traitement de ■ patientes aurait une incidence budgétaire sur 3 ans de ■ \$ pour les 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. De plus, l'intégration des patientes progressant d'un stade précoce vers un stade localement avancé ou métastatique est adéquatement considérée. 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 :

- Cas incidents de cancer du sein au Québec : L'INESSS a retenu les données du Registre du cancer du Québec pour établir le nombre de cas incident. Cette source de données présente un nombre de cas incidents plus élevé que ceux projetés par la Société canadienne sur le cancer (SCC). Une analyse de sensibilité est réalisée avec les données de la SCC. Cette modification augmente le nombre de patientes admissibles au traitement.

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).

- Réexposition à l'immunothérapie : L'analyse de l'INESSS retient que les cas de récives précoces (récives survenant dans les 6 mois suivant la fin du traitement néoadjuvant ou adjuvant par le pembrolizumab) ne recevraient pas d'immunothérapie en contexte métastatique. L'INESSS dérive cette proportion à l'aide, notamment, des données de l'étude KEYNOTE-522. Il estime qu'elles représentent environ 14 % des récives. Cette modification réduit le nombre de patientes admissibles au traitement.
- Parts de marché : Selon les experts consultés, en raison des bénéfices sur les paramètres de SSP et de SG, il est attendu que l'adoption du traitement dans la pratique serait d'une plus grande ampleur et se ferait plus rapidement que ce qui est retenu par le fabricant. L'INESSS estime que sur un horizon de 3 ans, la quasi-totalité des nouveaux patients admissibles recevrait le pembrolizumab en association avec la chimiothérapie (90 %) avec une prise de parts de marché importante dès la 1^{re} année de l'analyse (75 %).

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue à Keytruda^{MC} sur la Liste des médicaments – Établissements pour le traitement des patientes atteintes d'un CSTN localement récidivant non résécable ou métastatique, qui n'ont jamais reçu de chimiothérapie pour traiter une maladie métastatique et dont les tumeurs expriment un SCP du PD-L1 ≥ 10 (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	1 852 792 \$	3 771 708 \$	4 507 845 \$	10 132 345 \$ ^a
Nombre de personnes	41	73	88	139 ^b
IMPACT NET				
Établissements	1 837 969 \$	3 747 293 \$	4 483 308 \$	10 068 570 \$
Analyses de sensibilité déterministes	Scénario inférieur ^c			6 943 442 \$
	Scénario supérieur ^d			13 284 928 \$

CSTN : Cancer du sein triple négatif; PD-L1 : Programmed death-ligand 1; SCP: Score combiné positif.

- Ce coût inclut aussi celui de la chimiothérapie. Lorsque seul celui du pembrolizumab est retenu, des coûts de 10 067 282 \$ sur 3 ans sont attendus.
- Nombre total de personnes qui auront amorcé le traitement sur 3 ans.
- Les estimations sont réalisées en tenant compte d'un nombre de cas incidents réduit de 10 % (6 935, 6 997 et 7 059), d'une proportion de patientes ayant un SCP ≥ 10 réduite de 25 % (29 %) et d'une représentation des récives précoces augmentée (20 %).
- Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une prise de parts de marché augmentée (75, 90 et 95 %), d'une proportion de patientes ayant un SCP ≥ 10 augmentée de 25 % (49 %) et d'une représentation des récives précoces réduite (10 %)

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 10,1 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 139 patientes seraient traitées.

Par ailleurs, des coûts additionnels de 44 625 \$ relatifs aux analyses biomédicales sont attendus dans l'hypothèse selon laquelle 425 analyses seraient réalisées sur 3 ans. Notons que des coûts d'honoraires liés à l'interprétation de ces tests par un pathologiste sont aussi à prévoir.

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 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

- Au stade métastatique du CSTN, le taux de survie à 5 ans est de 12 %. Il existe un besoin de nouvelles options de traitement bien tolérées, pouvant prolonger la vie des patientes et améliorer leur qualité de vie.
- Les résultats de l'étude KEYNOTE-355 démontrent que l'ajout du pembrolizumab à une chimiothérapie prolonge de façon statistiquement significative la SSP et la SG en présence d'un SCP du PD-L1 ≥ 10 (4,1 mois et 6,9 mois, respectivement), et qu'il ne semble pas avoir d'impact négatif sur la qualité de vie.
- L'impact de l'utilisation du pembrolizumab au stade précoce sur l'efficacité de l'association pembrolizumab/chimiothérapie au stade avancé ou métastatique est inconnu.
- Les effets indésirables observés correspondent aux profils d'innocuité connus du pembrolizumab et de la chimiothérapie. Aucun nouveau signal n'a été observé.

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

- Le coût d'acquisition du traitement par le pembrolizumab, administré à raison de cycle de traitement de 3 semaines (maximum : 35 cycles), est d'environ 6 072 \$ ou d'au plus 8 800 \$, selon le poids de la patiente. À ce coût s'ajoute celui de la chimiothérapie (27 à 36 \$).
- Pour évaluer l'efficacité du pembrolizumab, une analyse coût-utilité a été réalisée. Le RCUI moyen est estimé à 167 526 \$/QALY gagné.
 - Selon l'analyse de sensibilité probabiliste réalisée, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 100 000\$/QALY gagné est nulle.
 - Pour obtenir un RCUI de 50 000 et 100 000 \$/QALY gagné, une réduction d'environ 74 et 46 %, respectivement, doit être appliquée au prix du pembrolizumab.
- Selon un autre scénario retenant des distributions générant des gains de survie plus optimistes, le RCUI moyen est estimé à 132 926 \$/QALY gagné.

Conséquences de l'inscription sur la santé de la population et sur le système de santé et des services sociaux

- Une augmentation de la volumétrie des analyses du PD-L1 est à prévoir. L'introduction dans la pratique de l'analyse du marqueur PD-L1 engendrerait des coûts supplémentaires d'environ 45 000 \$ sur 3 ans.
- Des coûts de 10,1 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 139 patientes seraient traitées.

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 délibératif permanent – Remboursement et accès sont unanimement d'avis d'ajouter une indication reconnue à Keytruda^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements*, en association avec la chimiothérapie, pour le traitement de 1^{re} intention du cancer du sein triple négatif (CSTN) localement récidivant non résécable ou métastatique.

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

Motifs de la position unanime

- Les membres reconnaissent que l'ajout du pembrolizumab à une chimiothérapie procure des bénéfices cliniques importants sur la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) des patientes atteintes d'un CSTN localement récidivant non résécable ou métastatique, en présence d'un score combiné positif du PD-L1 ≥ 10 .
- De l'avis des membres, le profil d'innocuité de l'association pembrolizumab/chimiothérapie semble acceptable compte tenu de l'importance des bénéfices attendus, bien que les effets indésirables à médiation immunitaire doivent être surveillés.
- Les membres soulignent l'importance de coordonner l'administration du pembrolizumab avec celle de la chimiothérapie afin de minimiser l'impact sur le système de santé et de réduire les déplacements des patientes.
- Comparativement à la chimiothérapie, le ratio coût-utilité incrémental du pembrolizumab administré en ajout à cette dernière est jugé élevé, ce qui en fait une option non efficiente. Ce constat est également applicable au scénario alternatif retenant des gains plus optimistes sur les paramètres de SSP et SG.
- Son remboursement engendrerait d'importants coûts sur le budget des établissements de santé.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de Keytruda^{MC} pour le traitement du CSTN localement récidivant non résécable ou métastatique constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication reconnue et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Brenner DR, Poirier A, Woods RR et coll.** Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer. Estimation prévues du cancer au Canada en 2022. JMAC 2022;194:E601-7.
- **Cescon DW, Schmid P, Rugo HS, et coll.** Health-related quality of life with pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy as 1L treatment for advanced triple-negative breast cancer: Results from KEYNOTE-355. Ann Oncol. 2022;33(3):S197-8.
- **Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, et coll.** Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double blind, phase 3 clinical trial. Lancet. 2020;396:1817-28.
- **Cortes J, Rugo HS, Cescon DW, et coll.** Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced triple-negative breast cancer. N Engl J Med. 2022;387(3):217-26.

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).

- **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et coll.** New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;45(2):228-47.
- **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.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) et Groupe d'étude en oncologie du Québec (GEOQ).** Algorithmme : cancer du sein. Québec. Qc : INESSS;2023. Disponible à : <https://inesss.algorithmes-onco.info/fr/algorithmme-investigation-traitement-suivi-cancer-sein-10v.21#signet1808>
- **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.
- **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.
- **Miles D, Cameron D, Bondarenko I, et coll.** Bevacizumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel as first-line therapy for HER2-negative metastatic breast cancer (MERiDiAN): A double-blind placebo-controlled randomised phase III trial with prospective biomarker evaluation. Eur J Cancer. 2017;70:146-55.
- **Miller K, Wang M, Gralow J, et coll.** Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2007;357(26):2666-76.
- **National Cancer Institute – Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program.** HR-/HER2- breast cancer (female only): SEER 5-year relative survival rates, 2012-2018. Disponible à : <https://seer.cancer.gov/statistics-network>
- **National Comprehensive Cancer Network.** NCCN clinical practice guidelines in oncology: Breast cancer 2022. Version 4.2022. 2022.
- **Sharma P.** Biology and management of patients with triple-negative breast cancer. Oncologist 2016;21(9):1050-62.
- **Schmid P, Adams S, Rugo HS, et coll.** Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. N Engl J Med. 2018;379(22):2108-21.
- **Société canadienne du cancer (SCC).** Cancer du sein chez l'homme. Disponible à : <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/breast/what-is-breast-cancer/breast-cancer-in-men#:~:text=Moins%20de%201%20%25%20de%20tous,hommes%20mourront%20de%20la%20maladie.>
- **Société canadienne du cancer (SCC).** Statistiques sur le cancer du sein. Disponible à : <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/breast/statistics>
- **Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, et coll.** Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. Nat Med. 2018;24(5):628-37.
- **Yardley DA, Coleman R, Conte P, et coll.** Nab-Paclitaxel plus carboplatin or gemcitabine versus gemcitabine plus carboplatin as first-line treatment of patients with triple-negative metastatic breast cancer: Results from the tnAcity trial. Ann Oncol. 2018;29(8):1763-70.

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).