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

KEYTRUDA[MC]

Cancer de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne

Avis transmis au ministre en janvier 2022

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 sur la *Liste des médicaments – Établissements* à Keytruda[MC] pour le traitement du cancer de l'œsophage ou de l'adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne (JGO) localement avancé non résécable ou métastatique, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique;
- Introduction du test compagnon.

L'INESSS propose 2 indications reconnues au ministre. La première vise l'ensemble de la population susceptible de bénéficier d'un traitement à base de pembrolizumab. Dans un contexte de ressources limitées, la seconde indication cible plutôt les patients qui bénéficient le plus de ce traitement afin que la décision soit davantage responsable, juste et équitable pour l'ensemble de la population québécoise.

Indication reconnue (ensemble de la population)

- en association avec une chimiothérapie à base d'un sel de platine et de fluoropyrimidine, pour le traitement de première intention d'un cancer localement avancé non résécable ou métastatique de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

  S'il s'agit d'un cancer de la jonction gastro-œsophagienne, celui-ci doit être un adénocarcinome HER2 négatif, dont le centre de la tumeur est situé de 1 à 5 cm au-dessus du cardia gastrique (Siewert de type I).

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 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.

La durée maximale de traitement par le pembrolizumab est de 24 mois.

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 adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne. Dans le cas présent, l'échec est défini par la progression de la maladie au cours du traitement adjuvant ou dans les 6 mois suivant son arrêt.

Indication reconnue (carcinome épidermoïde et PD-L1 SCP ≥ 10)

- en association avec une chimiothérapie à base d'un sel de platine et de fluoropyrimidine, pour le traitement de première intention d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage localement avancé non résécable ou métastatique, chez les personnes :
  - dont la tumeur exprime le PD-L1 (score combiné positif [SCP] ≥ 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.

La durée maximale de traitement est de 24 mois.

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 adjuvant du cancer de l'œsophage. Dans le cas présent, l'échec est défini par la progression de la maladie au cours du traitement adjuvant ou dans les 6 mois suivant son arrêt.

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'experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'un gestionnaire du réseau, 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 de l'inscription du médicament sur la liste sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé. Si la valeur thérapeutique n'est pas reconnue, l'INESSS n'évalue pas les autres aspects. Pour les médicaments oncologiques, le

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).

Comité de l'évolution de la pratique en oncologie (CEPO) participe à l'évaluation et à la délibération concernant la valeur thérapeutique. Ce comité est composé d'hématologues et d'oncologues médicaux, de chirurgiens, de radio-oncologues et de pharmaciens spécialisés en oncologie. 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.

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 indiqué « en association avec une chimiothérapie à base de platine et de fluoropyrimidine, pour le traitement de première intention des adultes atteints d'un carcinome de l'œsophage non résécable localement avancé ou métastatique ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne HER2 négatif (centre de la tumeur situé de 1 à 5 cm au-dessus du cardia gastrique) ».

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la première évaluation de Keytruda[MC] par l'INESSS pour cette indication.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer de l'œsophage représente le 19e cancer le plus fréquemment diagnostiqué ainsi que la 10e cause de décès par cancer (Brenner 2020). En 2021, il est estimé qu'environ 540 nouveaux cas de cancer de l'œsophage ont été diagnostiqués et que 470 personnes sont décédées des suites de cette maladie au Québec (Comité consultatif canadien 2021).

Le cancer de l'œsophage se divise en 2 principaux sous-types histologiques distincts, soit l'adénocarcinome et le carcinome épidermoïde, présentant des incidences et des étiologies différentes. L'adénocarcinome se présente généralement dans l'œsophage distal et la JGO, alors que le carcinome épidermoïde est localisé le plus fréquent au 2e tiers de l'œsophage (Jain 2017). Au Canada, l'incidence des adénocarcinomes est en augmentation, alors que celle du carcinome épidermoïde est en déclin. La classification de Siewert permet de catégoriser les adénocarcinomes en fonction de leur localisation. Le type I correspond à la partie distale de l'œsophage, c'est-à-dire que le centre de la tumeur est situé de 1 à 5 cm au-dessus du cardia gastrique. Au stade précoce, les patients sont souvent asymptomatiques et deviennent symptomatiques lorsque la maladie atteint un stade avancé. Au Canada, 39,9 % des patients atteints d'un cancer de l'œsophage présentent une forme métastatique de la maladie lors du diagnostic

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).

(Comité consultatif canadien 2018). Au stade avancé, moins de 5 % des patients sont en vie 5 ans après avoir reçu le diagnostic (Société canadienne du cancer 2021).

Pour le cancer de l'œsophage ou de la JGO (Siewert I) localement avancé non résécable ou métastatique, des chimiothérapies à base d'une fluoropyrimidine et d'un sel de platine constituent le traitement de choix en première intention. Les principales chimiothérapies sont les associations cisplatine/fluorouracil ([5-FU], CF), cisplatine/capécitabine (CX), oxaliplatine/capécitabine (XELOX ou CAPOX) et oxaliplatine/5-FU/acide folinique (FOLFOX) (McGee 2017, Smyth 2016). Pour les patients ne pouvant recevoir un sel de platine, l'association irinotécan/acide folinique/5-FU (FOLFIRI) est une option de traitement. À l'exception du FOLFIRI, ces chimiothérapies sont considérées d'efficacité équivalente. L'ajout de l'épirubicine aux chimiothérapies à base d'une fluoropyrimidine et d'un sel de platine est peu utilisé en pratique clinique en raison de sa toxicité importante. Au Québec, le FOLFOX est la principale chimiothérapie administrée.

Besoin de santé

Les cancers de l'œsophage et de la jonction gastro-œsophagienne sont des maladies agressives à haut taux de récidive et à mortalité élevée. Chez une proportion importante des patients, ces types de cancers sont diagnostiqués au stade avancé. Les chimiothérapies actuellement offertes prolongent la survie, mais celle-ci demeure inférieure à un an. De plus, elles entraînent des effets indésirables qui réduisent la qualité de vie des patients.

Un besoin est donc présent pour des traitements qui prolongent davantage la survie, qui ont des effets indésirables gérables et qui permettent de maintenir la qualité de vie ou de l'améliorer. Des traitements pouvant s'administrer à domicile sont souhaitables.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude KEYNOTE-590 (Sun 2021), complétée par des données de qualité de vie (Mansoor 2021), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et réalisé en double insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'ajout du pembrolizumab à une chimiothérapie à base d'une fluoropyrimidine et d'un sel de platine, comparativement à cette chimiothérapie. Elle a été réalisée sur 749 patients ayant eu un carcinome épidermoïde de l'œsophage, un adénocarcinome de l'œsophage ou de la JGO. Pour être admis, les patients devaient être atteints d'une maladie localement avancée non résécable ou métastatique, avoir un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1 et ne pas avoir reçu de traitement antérieur ciblant le PD-1 ou PD-L1. Pour les adénocarcinomes de la JGO, les patients admis devaient avoir un statut négatif pour le récepteur du facteur de croissance épidermique 2 humain (*human epidermal growth factor receptor 2*, HER2). La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon la région géographique (Asie ou autres), l'histologie (adénocarcinome ou carcinome épidermoïde) et l'ECOG (0 ou 1). Les patients ont été répartis en 2 groupes pour recevoir le pembrolizumab à la dose de 200 mg I.V. tous les 21 jours ou un placebo, et ce, sur un maximum de 35 cycles. La chimiothérapie composée de cisplatine à la dose de 80 mg/m^2 I.V. au jour 1 et de 5-FU à la dose de 800 mg/m^2/jour I.V. aux jours 1 à 5 de chaque cycle de 21 jours était, quant à elle, administrée sur un maximum de 6 cycles. Une fois la chimiothérapie terminée, le pembrolizumab était administré en monothérapie.

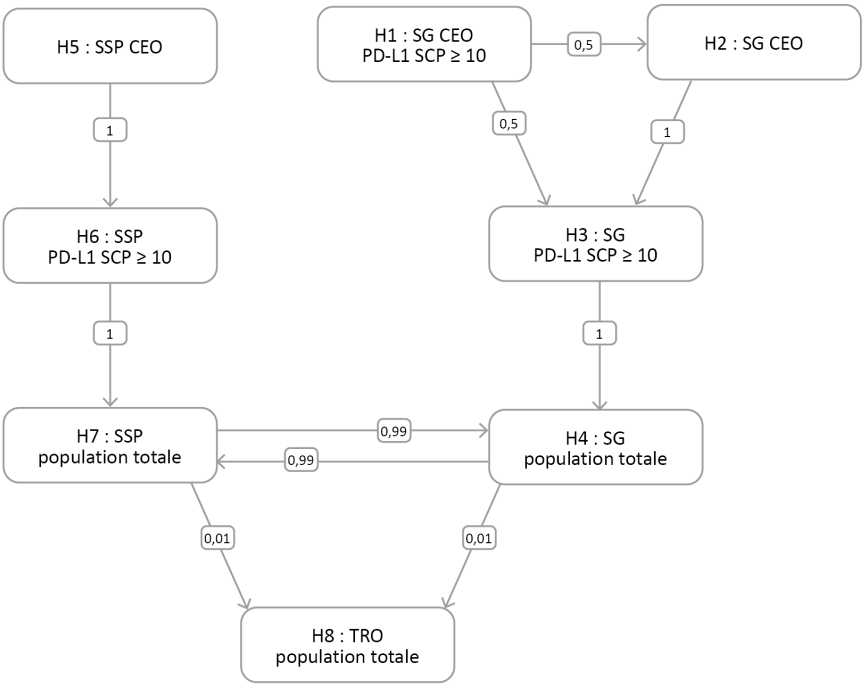
Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection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

Le traitement était administré jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable ou l'atteinte de la durée maximale de traitement prévue. En présence d'effets indésirables significatifs liés à la chimiothérapie, son administration pouvait être interrompue ou la dose pouvait être réduite. Les réductions de dose n'étaient pas autorisées pour le pembrolizumab. Le *crossover* n'était pas permis.

Les 7 paramètres d'évaluation principaux suivants ont été définis sur le plan statistique : la survie globale (SG) chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde et exprimant un score combiné positif (SCP) pour le PD-L1 ≥ 10, la SG chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde, la SG chez les patients dont la tumeur exprime un PD-L1 SCP ≥ 10, la SG chez la population totale, la survie sans progression (SSP) chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde, la SSP chez les patients dont la tumeur exprime un PD-L1 SCP ≥ 10 et la SSP chez la population totale. Le taux de réponse tumorale objective (TRO) dans la population totale constitue le paramètre d'évaluation secondaire clé. Pour la SG, une analyse intermédiaire et une analyse finale ont été prévues au protocole. L'analyse intermédiaire de la SG correspond à l'analyse finale de la SSP. Le fractionnement de l'alpha et une analyse hiérarchisée ont été utilisés afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha) des 8 paramètres précédemment nommés. Le seuil de signification unilatéral de 2,5 % a été réparti entre 3 paramètres, soit la SG chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde exprimant un PD-L1 SCP ≥ 10 ainsi que la SG et la SSP chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde (H1, H2 et H5 de la Figure 1). La séquence d'analyse hiérarchisée, selon la méthode graphique de Maurer-Bretz, est présentée dans la figure 1. Les seuils de signification présentés sont ceux de l'analyse intermédiaire et sont calculés selon le nombre exact d'événements observés au moment de l'analyse.

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).

Figure 1 : Contrôle de l'erreur de type I pour l'analyse de l'étude KEYNOTE-590



CEO : carcinome épidermoïde de l'œsophage
H : hypothèse
PD-L1: ligands du récepteur de mort cellulaire programmé
SCP : score combiné positif
SG : survie globale
SSP : survie sans progression
TRO : taux de réponse objective

Les principaux résultats de l'analyse intermédiaire, obtenus sur la population en intention de traiter, après un suivi médian de 12,6 mois et de 9,8 mois des patients ayant reçu respectivement le pembrolizumab et le placebo, tous deux en association avec une chimiothérapie, 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-590 (Sun 2021)

Paramètre d'évaluation[a]	Pembrolizumab avec chimiothérapie[b] (n = 373)	Placebo avec chimiothérapie[b] (n = 376)	RRI (IC95 %) valeur p
Survie médiane globale du sous-groupe de patients atteints d'un carcinome épidermoïde et dont la tumeur exprime PD-L1 SCP ≥ 10	13,9 mois (n = 143)	8,8 mois (n = 143)	0,57 (0,43 à 0,75) p < 0,0001[c]
Survie médiane globale du sous-groupe de patients atteints d'un carcinome épidermoïde	12,6 mois (n = 274)	9,8 mois (n = 274)	0,72 (0,60 à 0,88) p = 0,0006[d]
Survie médiane globale du sous-groupe de patients dont la tumeur exprime PD-L1 SCP ≥ 10	13,5 mois (n = 186)	9,4 mois (n = 197)	0,62 (0,49 à 0,78) p < 0,0001[e]
Survie médiane globale de la population totale	12,4 mois	9,8 mois	0,73 (0,62 à 0,86) p < 0,0001[f]
Survie médiane sans progression du sous-groupe de patients atteints d'un carcinome épidermoïde	6,3 mois (n = 274)	5,8 mois (n = 274)	0,65 (0,54 à 0,78) p < 0,0001[g]
Survie médiane sans progression du sous-groupe de patients dont la tumeur exprime PD-L1 SCP ≥ 10	7,5 mois (n = 186)	5,5 mois (n = 197)	0,51 (0,41 à 0,65) p < 0,0001[g]
Survie médiane sans progression de la population totale	6,3 mois	5,8 mois	0,65 (0,55 à 0,76) p < 0,0001[h]
Taux de réponse objectif de la population totale[i]	45,0 %	29,3 %	p < 0,0001[j]

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; RRI : Rapport des risques instantanés; SCP : Score combiné positif.

a Selon les investigateurs.

b La chimiothérapie inclut du cisplatine 80 mg/m^2 I.V. au jour 1 et de fluorouracil 800 mg/m^2/jour I.V. aux jours 1 à 5 de chaque cycle de 21 jours, et ce, sur un maximum de 6 cycles.

c Le résultat est statistiquement significatif selon le seuil de signification de 0,0067.

d Le résultat est statistiquement significatif selon le seuil de signification de 0,01003.

e Le résultat est statistiquement significatif selon le seuil de signification de 0,01414.

f Le résultat est statistiquement significatif selon le seuil de signification de 0,01421.

g Le résultat est statistiquement significatif selon le seuil de signification de 0,002.

h Le résultat est statistiquement significatif selon le seuil de signification de 0,002477.

i Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) version 1.1 (Eisenhauer 2009).

j Le résultat est statistiquement significatif selon le seuil de signification de 0,025.

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. Toutefois, les effets indésirables de nature immunitaire pourraient compromettre l'insu et avoir un impact sur l'évaluation des paramètres subjectifs.
- La répartition aléatoire a été stratifiée selon des éléments cliniquement pertinents. Le niveau d'expression PD-L1 selon le SCP aurait été un facteur de stratification pertinent permettant de réduire l'incertitude entourant les résultats, d'autant plus que c'est un facteur inclus dans la définition des différentes populations des paramètres d'évaluation principaux. Les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes.

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 SG est un paramètre d'évaluation principal adéquat pour ce type de cancer à ce stade de la maladie.
- En ce qui concerne le plan statistique, le transfert de l'alpha d'une analyse à l'autre, plutôt que l'alpha résiduel, est une approche peu conservatrice. L'erreur de type I est donc supérieure à 2,5 % pour l'ensemble des analyses prévues, ce qui constitue une limite. De plus, les résultats des analyses effectuées avec le modèle de Cox sont présentés à l'aide d'intervalle de confiance bilatéral à 95 % (équivalant à un test de supériorité de 2,5 %). Ceux-ci ne sont pas ajustés selon la valeur alpha associée à l'analyse. En présence d'intervalles de confiance ajustés, les bornes de ceux-ci seraient plus larges, ce qui réduirait la précision de l'estimé. Malgré ces limites, le plan statistique est jugé acceptable pour apprécier les paramètres d'évaluation considérés comme cliniquement importants.
- Parmi les amendements du protocole d'intérêt, notons la modification des paramètres d'évaluation principaux à la lumière des résultats de l'étude KEYNOTE-181 (Kojima 2020) et l'évaluation de la SSP par les investigateurs plutôt que par un comité indépendant. Ce dernier amendement découle d'une discordance importante ([redacted] %) entre les deux évaluations, ce qui est préoccupant.

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

- La plupart des critères d'inclusion et d'exclusion sont jugés adéquats. D'après la pratique clinique, une étude pour ce type de cancer devrait inclure une seule histologie.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci sont d'un âge médian de 63 ans, 83 % sont des hommes, 73 % ont un cancer épidermoïde et 51 %, une tumeur exprimant un PD-L1 SCP ≥ 10.
- La population étudiée n'est pas représentative de celle traitée au Québec à ce stade de la maladie, en raison de la proportion d'Asiatiques (53 %) et de la forte prévalence des carcinomes épidermoïdes (73 %) puisqu'au Québec, l'histologie prédominante est l'adénocarcinome.
- En ce qui a trait au choix du placebo comme comparateur, il est jugé approprié. L'association cisplatine au 5-FU est l'une des options recommandées dans les guides de pratique clinique. Cependant, le FOLFOX aurait été un comparateur plus pertinent puisqu'il s'agit de la chimiothérapie la plus utilisée au Québec à ce stade de la maladie.

Selon la séquence d'analyse hiérarchisée, les résultats des 8 paramètres d'évaluation principaux et secondaires sont statistiquement significatifs lorsque le pembrolizumab est ajouté à la chimiothérapie, comparativement à la chimiothérapie seule. Les gains de survie globale, allant de 2,6 à 5,1 mois selon la population, sont jugés cliniquement significatifs. De plus, les courbes de Kaplan-Meier se séparent rapidement en début de traitement pour chacune des populations. L'ampleur de l'effet du traitement sur la SG est plus importante chez les patients ayant un carcinome épidermoïde et dont la tumeur exprime un PD-L1 SCP ≥ 10. Une analyse exploratoire ciblant la population dont la tumeur exprime un PD-L1 SCP < 10 suggère une SG médiane comparable chez les patients ayant reçu ou non le pembrolizumab (10,5 contre 10,6 mois; rapport des risques instantanés [RRI] 0,86; intervalle de confiance à 95 % [IC95 %] 0,68 à 1,10). Le gain de SG dans la population totale est fortement influencé par les patients dont la tumeur exprime un PD-L1 SCP ≥ 10, ceux-ci représentant 51 % des patients inclus. Les résultats de la SSP vont dans le même sens que ceux de la SG. Des traitements subséquents ont été administrés à 43,5 % des patients du groupe pembrolizumab/chimiothérapie et à 47,8 % des

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).

patients du groupe placebo/chimiothérapie; il s'agit d'une immunothérapie pour 5,9 et 9,4 % des patients, respectivement.

En ce qui a trait à l'innocuité, 24 et 20 % des patients ont arrêté leur traitement en raison d'effets indésirables, alors que 56 et 49 % des patients l'ont interrompu pour cette raison, respectivement dans le groupe pembrolizumab/chimiothérapie et le groupe placebo/chimiothérapie. Les principaux effets indésirables liés à l'association pembrolizumab/chimiothérapie comparativement à celle du placebo/chimiothérapie sont la nausée (63 % contre 59 %), la diminution de l'appétit (39 % contre 32 %), l'anémie (39 % contre 44 %), la fatigue (36 % contre 29 %), la diminution des neutrophiles (36 % contre 29 %) et les vomissements (30 % contre 27 %). Des effets indésirables de grade 3 ou plus liés aux traitements sont survenus chez 72 % des patients du groupe pembrolizumab/chimiothérapie, comparativement à 68 % des patients du groupe comparateur. Des effets indésirables immuns sont présents chez 26 % des patients recevant le pembrolizumab, comparativement à 12 % des patients n'en recevant pas. Il y a eu 8 et 10 % de décès dus aux effets indésirables chez les patients recevant la chimiothérapie avec et sans pembrolizumab, respectivement. Notons que dans l'étude, seulement 4 % des patients ont reçu les 35 cycles de pembrolizumab en raison de la progression rapide de la maladie. Somme toute, il n'y a pas de nouveaux signaux d'innocuité observés avec le pembrolizumab comparativement à ce qui est observé en pratique clinique. Les effets indésirables observés pour le pembrolizumab peuvent être pris en charge, notamment par une interruption temporaire du traitement, ce qui permet d'en réduire la gravité et la fréquence. L'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie ne semble pas augmenter la toxicité du traitement de façon significative.

Quant à la qualité de vie, elle a été mesurée dans l'étude KEYNOTE-590 à l'aide des questionnaires de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer *Quality-of-Life Questionnaire Core module 30* (QLQ-C30) et *Quality of Life Questionnaire-esophageal 18 items* (QLQ-OES18). Il s'agit de questionnaires reconnus et validés en oncologie. Ils ont été administrés au jour 1 pour les cycles 1 à 9, puis tous les 3 cycles jusqu'à 1 an. Les paramètres d'évaluation prédéfinis pour la qualité de vie sont l'état de santé globale selon le QLQ-C30 et 3 symptômes (dysphagie, reflux, douleur) inclus dans le QLQ-EOS18. La qualité de vie est évaluée dans la population totale ainsi que dans 3 sous-populations d'intérêt, soit les patients atteints d'un carcinome épidermoïde et dont la tumeur exprime un PD-L1 SCP ≥10, ceux atteints d'un carcinome épidermoïde et ceux dont la tumeur exprime un PD-L1 SCP ≥10. Le délai de détérioration ou d'amélioration de la qualité de vie est défini par une différence de 10 points par rapport à la valeur initiale. Dans les groupes à l'étude, le taux de complétion du QLQ-C30 est supérieur ou égal à 90 % jusqu'à la semaine 18, alors qu'il est supérieur ou égal à 89 % pour le QLQ-OES18. À la semaine 18, le délai médian de détérioration de l'état de santé global n'est atteint dans aucun des groupes. Les résultats du QLQ-OES18 sont peu informatifs, puisqu'ils ne portent que sur 3 symptômes et que le questionnaire a été validé pour l'ensemble des items qui le composent, et non pas sur une portion de ceux-ci. Selon les données disponibles, l'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie ne semble pas détériorer la qualité de vie des patients.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation du pembrolizumab, l'INESSS a reçu une lettre de 3 associations, soit *Colorectal Cancer Canada, Gastroinstestinal Society et My Gut Feeling – stomach Cancer Fondation of Canada*.

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).

Ces associations ont réalisé un sondage en ligne regroupant les réponses de 25 patients et 8 proches aidants, dont 9 % proviennent de patients canadiens. Parmi les répondants, 77 % sont atteints d'un adénocarcinome, 65 % d'un cancer de l'œsophage de stade III ou IV et 97 % ont reçu une chimiothérapie. Seulement 2 patients ont reçu du pembrolizumab pour un cancer de l'œsophage de stade III ou IV. Ceux-ci rapportent avoir subi plusieurs effets indésirables au cours de leur traitement, soient des douleurs abdominales, de la diarrhée, un rash, des essoufflements, de la constipation, de la fatigue, du prurit et des réactions allergiques.

Avec les traitements actuels, 76 % des patients mentionnent que la majorité de leurs besoins sont comblés. Pour les autres, les traitements actuels ne répondent pas à leur besoin, puisque la survie est trop courte, que la guérison est impossible, qu'ils ne permettent pas de retrouver une alimentation normale et qu'ils présentent des effets indésirables significatifs. Les patients mentionnent que le maintien de la qualité de vie est un avantage significatif puisqu'elle permet d'avoir du temps de qualité avec leur famille.

Perspective du clinicien

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

Le cancer de l'œsophage localement avancé ou métastatique est une maladie agressive au taux de récidive élevé et au sombre pronostic. Au Canada, les adénocarcinomes sont plus fréquents que les cancers épidermoïdes. L'histologie, le niveau d'expression du PD-L1 et l'origine ethnique, notamment les Asiatiques, sont des facteurs qui semblent influencer la réponse à l'immunothérapie.

En première intention de traitement, le FOLFOX est la principale chimiothérapie utilisée au Québec, principalement parce que l'oxaliplatine est un sel de platine mieux toléré que le cisplatine. La capécitabine, incluse dans le protocole XELOX, semble avoir un profil d'innocuité moins favorable que le 5-FU. Bien qu'elle s'administre par voie orale, ce que certains patients préfèrent, son usage est limité chez les patients atteints de dysphagie.

Les cliniciens jugent que le gain de SG observé dans l'étude KEYNOTE 590 et variant de 2,5 à 5 mois, est cliniquement significatif pour ce type de cancer. Cette étude de phase III confirme les résultats observés dans les études de KEYNOTE-180 et 181 (Kojima 2020, Shah 2019), soit une meilleure réponse chez les patients atteints d'un cancer épidermoïde ainsi que chez ceux dont la tumeur exprime un PD-L1 SCP ≥ 10. Il est difficile de se prononcer sur l'ampleur de l'effet sur les patients atteints d'un adénocarcinome, principale histologie chez les patients québécois, en raison du faible nombre de patients dans ce groupe. Pour le SCP, plus celui-ci est élevé, meilleure semble être la réponse au traitement avec les données actuellement disponibles. L'absence de stratification pour le PD-L1 rend les résultats de l'étude KEYNOTE-590 incertains. Certains experts consultés ajouteraient le pembrolizumab à la chimiothérapie seulement aux patients atteints de carcinome épidermoïde et dont la tumeur exprime un PD-L1 SCP ≥ 10, car ils jugent que le rapport risques-bénéfices est acceptable uniquement dans cette population, alors que d'autres cliniciens l'ajouteraient pour tous les patients inclus dans l'étude KEYNOTE-590. Ces derniers concèdent toutefois que les bénéfices sont moindres chez les patients ayant une tumeur exprimant un SCP < 10, mais mentionnent ne pouvoir conclure à une absence d'effet.

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'analyse du niveau d'expression de la tumeur du PD-L1 n'est actuellement pas effectuée au Québec. Advenant la disponibilité d'une immunothérapie ciblant le PD-1 ou le PD-L1 à ce stade de la maladie, les cliniciens mentionnent qu'ils devront avoir accès au test afin de les guider dans le choix de traitement, et ce, même si la population admissible est sans égard à l'expression du PD-L1. Les cliniciens affirment qu'en présence d'effets indésirables, ils seront portés à cesser l'immunothérapie plus rapidement chez les patients ayant un faible SCP.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

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

- Une proportion importante des cancers de l'œsophage et de la JGO sont diagnostiqués à un stade avancé. Malgré les traitements actuels, le risque de décès est élevé. En présence d'un cancer métastatique, la survie estimée à 5 ans est de moins de 5 %.
- Il existe un besoin de santé non comblé d'améliorer le pronostic des patients. Un traitement, au stade localement avancé non résécable ou métastatique, devrait permettre de prolonger la vie et avoir un profil d'innocuité acceptable permettant le maintien ou l'amélioration de la qualité de vie.
- L'ensemble des résultats d'efficacité et d'innocuité repose sur une étude de bonne qualité méthodologique, l'étude KEYNOTE-590.
- La population de cette étude n'est pas représentative de celle à traiter au Québec en raison de la forte proportion d'Asiatiques (> 50 %) et de patients ayant un carcinome épidermoïde (> 70 %). Au Canada, l'adénocarcinome de l'œsophage est le type histologique prédominant.
- L'absence de stratification pour le PD-L1 rend les résultats incertains.
- Dans l'étude KEYNOTE-590, l'histologie, le statut PD-L1 et l'origine ethnique sont des facteurs qui influencent la réponse à l'immunothérapie.
- Bien que non-conventionnelle pour les études en oncologie, la méthode graphique de Maurer-Bretz semble acceptable pour l'analyse statistique.
- Les intervalles de confiance, issus du modèle de Cox, ne sont pas ajustés selon la valeur alpha associée à l'analyse, ce qui ajoute à l'incertitude des résultats. Après cet ajustement, les bornes de l'intervalle de confiance seraient plus larges, ce qui réduirait sa précision.
- Les résultats de cette étude montrent que l'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie améliore la SG comparativement à la chimiothérapie dans les 4 populations prédéfinies, en réduisant le risque de décès de 43 % chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde et dont la tumeur exprime un PD-L1 SCP ≥ 10, de 28 % chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde, de 38 % chez les patients atteints dont la tumeur exprime un PD-L1 SCP ≥ 10 et de 27 % dans la population totale de l'étude. Ces résultats sont statistiquement et cliniquement significatifs.
- Bien que la SG et la SSP soient statistiquement significatives dans la population totale, certains sous-groupes ont un ratio risques-bénéfices plus acceptable, notamment celui des patients atteints de carcinome épidermoïde et dont la tumeur exprime un PD-L1 SCP ≥ 10.
- L'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie ne semble pas augmenter la toxicité du traitement de façon significative. Il n'y a pas de nouveau signal concernant l'innocuité du pembrolizumab en comparaison de ce qui a été observé dans les études précédentes.

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 détériorer la qualité de vie des patients.
- Le pembrolizumab répond à la plupart des attentes énoncées par les patients, soit l'accès à des options supplémentaires de traitements bien tolérés qui prolongent la survie et permettent un maintien de la qualité de vie.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO pouvant exercer leur droit de vote sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique du pembrolizumab, en ajout à la chimiothérapie, est reconnue pour le traitement du cancer de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne localement avancé ou métastatique, sans égard au sous-type histologique ni au niveau d'expression du PD-L1.

Motifs de la position majoritaire

- L'évaluation de la valeur thérapeutique repose sur une étude de bonne qualité.
- Les membres sont d'avis que les données évaluées permettent de reconnaître que le pembrolizumab, en ajout à la chimiothérapie, est efficace sur l'ensemble de la population à l'étude. Bien que l'efficacité semble moindre chez les patients ayant un PD-L1 score combiné positif (SCP) < 10, ils ne peuvent conclure à l'absence d'efficacité chez cette sous-population. Le clinicien devra discuter des risques et des bénéfices de ce traitement, particulièrement avec les patients dans cette situation.
- Les membres reconnaissent que le bénéfice de survie est plus important chez les patients dont la tumeur exprime un PD-L1 SCP ≥ 10.
- La nature et la fréquence des effets indésirables du pembrolizumab, en ajout à la chimiothérapie, en font un traitement dont l'innocuité est acceptable. Aucun nouveau signal d'innocuité n'a été détecté comparativement à son utilisation dans d'autres types de cancers.
- Le pembrolizumab ne semble pas détériorer significativement la qualité de vie des patients lorsqu'il est ajouté à la chimiothérapie.
- Le pembrolizumab répond partiellement au besoin de santé énoncé par les patients.

Motifs de la position minoritaire

- La population à l'étude est peu représentative de celle à traiter au Québec, notamment en raison de la grande proportion de patients atteints d'un carcinome épidermoïde et d'Asiatiques, ce qui affecte l'interprétation des données. L'absence de stratification pour le PD-L1 SCP ajoute à l'incertitude.
- Dans l'étude KEYNOTE-590, la discordance entre les résultats des investigateurs et ceux du comité indépendant préoccupe certains membres pour l'évaluation des paramètres subjectifs, notamment la survie sans progression.
- Dans la population à l'étude, puisque 70 % des patients sont atteints d'un carcinome épidermoïde et que 51 % des patients ont une tumeur qui exprime un PD-L1 SCP ≥ 10, certains membres sont d'avis que cela a un impact significatif sur l'ampleur du gain observé dans la population totale.
- Certains membres jugent que le gain de survie globale est minime pour les patients dont 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).

tumeur exprime un PD-L1 SCP < 10. Selon eux, seule l'ampleur du bénéfice de survie globale observée chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde exprimant un PD-L1 SCP ≥ 10 est suffisante pour reconnaître l'efficacité du traitement.

- Concernant les patients dont la tumeur exprime un PD-L1 SCP < 10, l'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie expose ceux-ci aux effets indésirables de l'immunothérapie sans que les bénéfices de cet ajout soient clairement démontrés.

JUSTESSE DU PRIX

Le prix du pembrolizumab et de ses comparateurs pour le traitement de première intention d'un carcinome épidermoïde ou d'un adénocarcinome de l'œsophage ou de la JGO HER2 négatif se retrouve dans le tableau suivant.

Coûts d'acquisition du pembrolizumab et de ses principaux comparateurs

Médicament	Posologie considérée[a]	Prix unitaire[b]	Coût d'acquisition du traitement par cycle[c]
Pembrolizumab (P), Keytruda[MC] + Chimiothérapie (C) mFOLFOX6 ou XELOX	(P) 200 mg IV au jour 1 toutes les 3 semaines, jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable, ou jusqu'à 24 mois[d] + (C) Selon la posologie usuelle de mFOLFOX6 ou XELOX	(P) 4 400 $/fiole de 100 mg (4 ml)	8 ou 12 premiers cycles : [redacted] ou [redacted] $[e] Cycles suivants : 8 800 $/21 jours[f] Max (24 mois): Environ 310 000 $
COMPARATEURS			
<u>mFOLFOX6</u> Fluorouracil + oxaliplatin + leucovorin Versions génériques			[redacted] $/14 jours Max (12 cycles) : [redacted] $
XELOX Capécitabine + oxaliplatin Versions génériques			[redacted] $/21 jours Max (8 cycles) : [redacted] $

IV : Intraveineux; Max : Maximum.

a Selon la posologie recommandée dans la monographie du produit ou selon l'usage clinique courant d'après le Groupe d'étude en oncologie du Québec (GEOQ).

b Ce prix est celui soumis par le fabricant.

c Ce coût est calculé pour utilisation parfaite des médicaments, pour une personne de 1,85 m^2 de surface corporelle et il exclut les pertes de médicament, le cas échéant. Les prix des comparateurs considérés proviennent des contrats du Centre d'acquisitions gouvernementales (CAG) pour les établissements de santé de la région de Montréal (octobre 2021). Il exclut le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

d Selon la monographie de produit, le pembrolizumab peut aussi s'administrer à raison de 400 mg au jour 1 de chaque cycle de 6 semaines.

e Le coût varie selon la chimiothérapie administrée par cycle de 14 ou 21 jours.

f Il s'agit des cycles du pembrolizumab en monothérapie.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

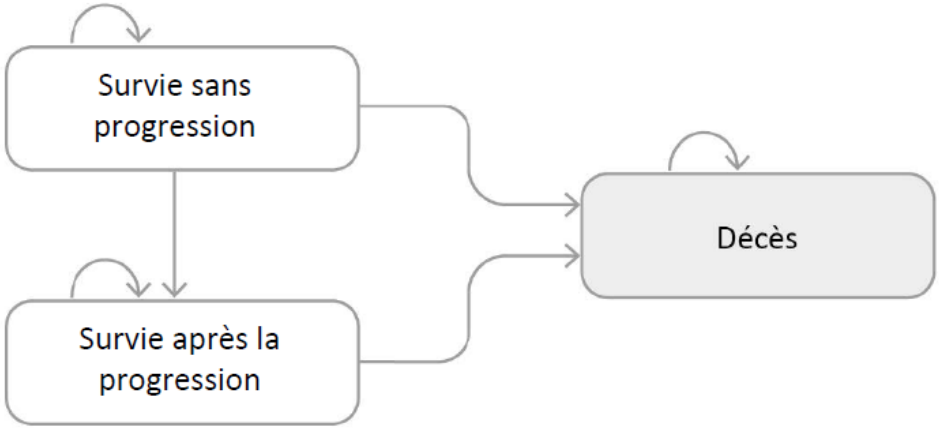
L'analyse soumise par le fabricant a, entre autres objectifs, celui d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) du pembrolizumab en ajout à l'association cisplatine/5-FU comparativement à la

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 seule (cisplatine/5-FU ou à d'autres schémas de chimiothérapie, soit cisplatine/capécitabine, XELOX ou FOLFOX), pour le traitement de première intention d'un carcinome épidermoïde ou d'un adénocarcinome de l'œsophage ou de la JGO HER2 négatif. Cette analyse :

- se base sur le modèle de Markov à trois états de santé, représenté ci-dessous;

Figure 2. Représentation adaptée de la structure du modèle pharmacoéconomique



- porte sur un horizon temporel de 20 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-590. Une équivalence d'efficacité est présumée entre les différentes chimiothérapies. Les résultats cliniques sont extrapolés sur l'ensemble de l'horizon temporel en leur présumant une distribution paramétrique;
- retient des valeurs d'utilité spécifiques à un ensemble de périodes avant le décès (< 30 jours, 30 à 179 jours, 180 à 359 jours et ≥ 360 jours). Celles-ci sont dérivées des données collectées au moyen du questionnaire EQ-5D à 5 niveaux administré aux sujets de l'étude KEYNOTE-590;
- est réalisée selon une perspective du ministère de la Santé et des Services sociaux, dans laquelle sont inclus les coûts d'acquisition et d'administration des médicaments, ainsi que les coûts associés aux analyses biomédicales permettant la mesure du niveau d'expression de PD-L1, au suivi médical, à la prise en charge des effets indésirables associés aux traitements, aux traitements subséquents et aux soins de fin de vie.

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

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Elle s'appuie sur une étude clinique de bonne qualité et la structure du modèle, par le biais de ses états de santé, reflète une pratique clinique ainsi qu'une évolution de l'état du patient jugées appropriées. Bien que

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).

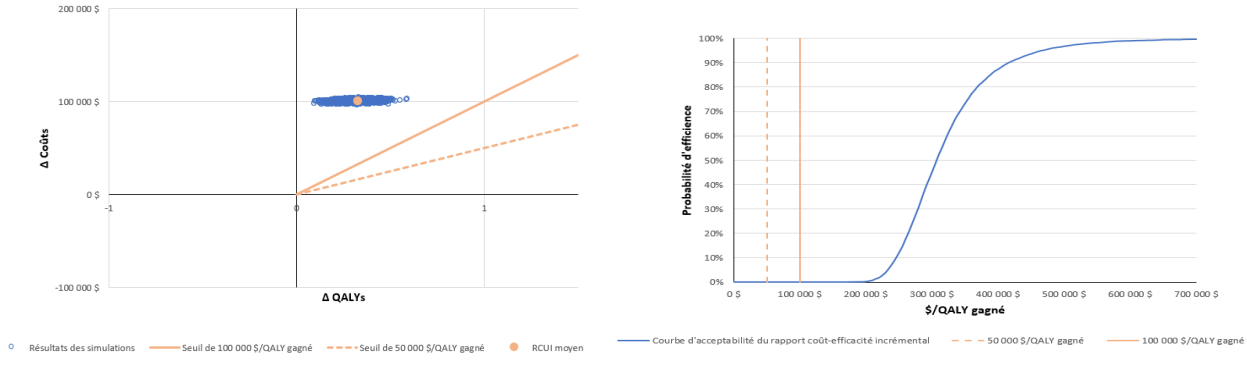
l'association cisplatine/5-FU retenue comme comparateur par le fabricant soit considérée comme pertinente, le mFOLFOX6 a été privilégié comme principal comparateur par l'INESSS, car il correspond au schéma de chimiothérapie le plus utilisé au Québec pour cette indication. Il adhère toutefois à l'hypothèse selon laquelle ces 2 chimiothérapies entraînent des bienfaits comparables. L'Institut a relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du RCUI et a apporté notamment les modifications suivantes :

- Extrapolation des données et horizon temporel : Le fabricant estime que la distribution paramétrique log-logistique intégrant un modèle *spline* et présumant un nœud à la 40e semaine pour la SG permet la meilleure extrapolation des données des traitements comparés. À très long terme, elle génère des résultats qui suggèrent que certains patients seraient encore en vie après 10 ans, aussi bien pour l'association pembrolizumab/chimiothérapie ([redacted] %) que pour la chimiothérapie seule ([redacted] %). Selon l'INESSS, ces résultats, bien que quasi nuls, sont jugés trop optimistes. En effet, le cancer de l'œsophage étant agressif et de pronostic très sombre, il est difficile d'accorder un avantage de survie au pembrolizumab à très long terme. Aussi la distribution Weibull assurant une meilleure plausibilité clinique à long terme a-t-elle été retenue pour les traitements comparés et un horizon temporel de 10 ans a été considéré.
- Diminution de l'effet du pembrolizumab sur la survie : Le fabricant suppose dans son scénario de base que l'effet du pembrolizumab persiste après 2 ans de traitement. Toutefois, les résultats de l'étude KEYNOTE-590 comportant un haut niveau de censure à droite, ils ne permettent pas de bien étayer cette hypothèse. L'INESSS ne peut donc exclure cette perte d'efficacité dans le temps. Cela suggère que le risque de décès des patients traités par l'association pembrolizumab/chimiothérapie augmente au fur et à mesure que le temps depuis l'arrêt du traitement s'écoule, au point d'être similaire à celui des patients traités par la chimiothérapie seule après 5 ans.
- Valeurs d'utilité : L'approche retenue par le fabricant pour les incorporer vise à tenir compte de la dégradation progressive de la qualité de vie des patients dans les 12 derniers mois de leur vie. Elles ont été définies par un modèle de régression linéaire à effets mixtes et varient de 0,89 (1 an avant le décès) à 0,59 (30 jours avant le décès). Selon l'approche par état de santé, considérée dans son analyse exploratoire, les valeurs d'utilité sont plutôt de 0,85 et 0,76 respectivement, avant et après la progression. Bien que ces valeurs proviennent de l'étude KEYNOTE-590, elles semblent élevées pour un cancer aussi agressif. Bien qu'il soit reconnu que le pronostic s'assombrit drastiquement à la progression de la maladie, selon les cliniciens consultés, et qu'il continue de s'assombrir jusqu'au décès, il n'est pas attendu que la valeur à l'amorce du traitement soit aussi élevée que celle de la population générale (Poder 2020, Guertin 2018a, Guertin 2018b). De plus, pour celles attribuées à la fin de vie, le taux de complétion apparaît faible, ce qui jette un doute sur les résultats issus des questionnaires. Des valeurs alternatives ont aussi été relevées (Shiroiwa 2011, Saito 2017, Lam 2017, Spackman 2013), mais celles-ci comportent d'importants problèmes de validité externe. Sur ces constats et en l'absence de meilleures données, les valeurs proposées par le fabricant sont retenues.

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 à la chimiothérapie seule l'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie, pour le traitement de première intention des adultes atteints d'un carcinome ou d'un adénocarcinome de l'œsophage ou d'un adénocarcinome de la JGO, localement avancé non résécable ou métastatique, HER2 négatif

	ΔAVG	**ΔQALY**	**ΔCoût** ($)	**RCUI** ($/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE PROBABILISTE)[a]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE DÉTERMINISTE)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES[b]				
1. Extrapolation des données et horizon temporel	0,48	0,42	101 081	238 048
2. Diminution de l'effet du pembrolizumab sur la survie	0,67	0,59	102 748	173 287
3. Valeurs d'utilité[c]	0,86	0,68	103 327	151 051
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE PROBABILISTE)[a]				
1+2	0,37	0,33	100 414	308 030[d,e]



ΔAVG : Différence d'années de vie gagnées; ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; HER2 : Récepteur du facteur de croissance épidermique 2 humain; JGO : Jonction gastro-œsophagienne; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

a Analyse qui permet un calcul probabiliste du résultat. Elle repose sur 5 000 tirages aléatoires de valeurs tirées de lois de probabilité pour tous les paramètres de l'analyse.

b D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de base déterministe du fabricant, notamment à la durée maximale du schéma de chimiothérapie mFOLFOX6, aux coûts de certains traitements utilisés et à la fréquence des suivis médicaux. La perspective sociétale a été considérée.

c Valeurs d'utilité selon l'approche par état de santé de l'étude KEYNOTE-590.

d La perspective de l'analyse a un impact marginal sur les résultats.

e Le résultat du scénario de base, selon l'approche déterministe, est de 305 991 $/QALY gagné.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le RCUI moyen le plus vraisemblable est de 308 030 $/QALY gagné pour l'ensemble de la population. Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, il varie de 236 029 à 388 359 $/QALY gagné et 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 pour cette population, un prix inférieur de 88 et 71 %, respectivement, doit être appliqué.

Une analyse supplémentaire a également été réalisée par l'INESSS en considérant plutôt la posologie du pembrolizumab en fonction du poids du patient (2 mg/kg toutes les 3 semaines jusqu'à un maximum de

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).

200 mg) au lieu d'une dose fixe de 200 mg. En effet, selon les experts consultés, la dose en fonction du poids corporel est usuelle en pratique. En tenant compte d'un poids moyen de 76 kg et d'une surface corporelle de 1,85 m^2, le RCUI est de 236 029 $/QALY gagné.

Carcinome épidermoïde et SCP ≥ 10

À la demande de l'INESSS et en raison des bénéfices cliniques présumés différentiels entre les types de populations, une analyse pharmacoéconomique supplémentaire a été soumise par le fabricant pour évaluer l'efficience du pembrolizumab sur la sous-population de patients atteints d'un carcinome épidermoïde dont la tumeur exprime le PD-L1 SCP ≥ 10. Les mêmes hypothèses que les précédentes ont été retenues par le fabricant, à l'exception des données d'efficacité.

Pour cette sous-population, selon son approche déterministe, le RCUI du pembrolizumab en ajout à la chimiothérapie est estimé à [redacted] $/QALY gagné comparativement à une chimiothérapie seule. Selon les analyses de sensibilité effectuées, celui-ci pourrait varier de [redacted] à [redacted] $/QALY gagné. Selon une approche probabiliste, son RCUI est estimé en moyenne à [redacted] $/QALY gagné et la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 et 100 000 $/QALY gagné est de [redacted] et [redacted] %, respectivement.

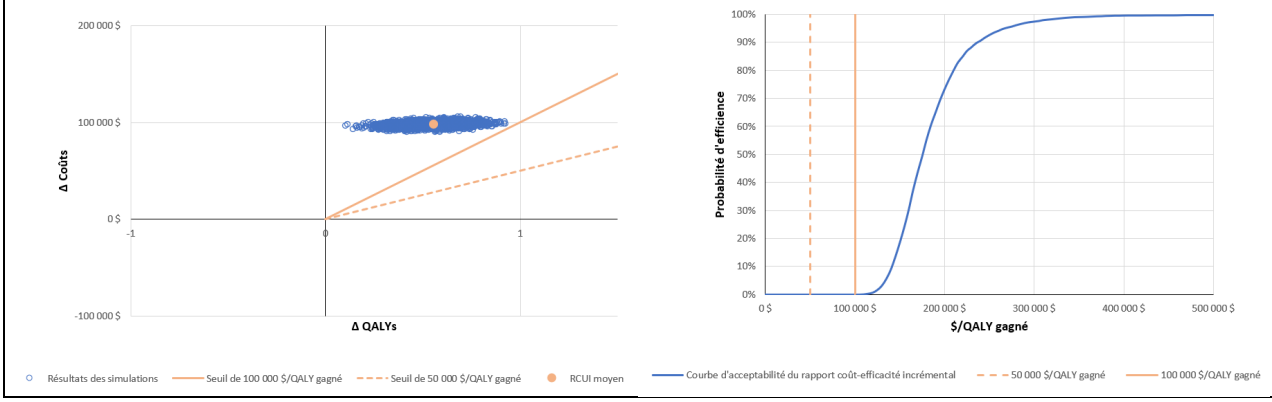
Les modifications précédemment apportées par l'INESSS dans les analyses portant sur l'ensemble de la population s'appliquent également à ce sous-groupe. Aussi, il convient de mentionner que l'ajustement des coûts en ressources (proportion d'usage et coûts de la chimiothérapie, fréquence des suivis médicaux) affecte l'estimation du RCUI de cette sous-population contrairement à celui de l'ensemble de la population.

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant à la chimiothérapie seule l'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie, pour le traitement de première intention des adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage localement avancé non résécable ou métastatique exprimant le PD-L1 SCP ≥ 10

	ΔAVG	**ΔQALY**	**ΔCoût** ($)	**RCUI** ($/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO (APPROCHE PROBABILISTE)[a]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SCÉNARIO (APPROCHE DÉTERMINISTE)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES DÉTERMINISTES[b]				
1. Extrapolation des données et horizon temporel	0,83	0,73	96 944	132 714
2. Diminution de l'effet du pembrolizumab sur la survie	1,12	0,99	97 641	98 580
3. Coûts en ressources	1,42	1,26	100 415	79 833
4. Valeurs d'utilité[c]	1,42	1,14	98 025	86 291

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).

SCÉNARIO DE BASE (ANALYSES PROBABILISTES)[a]				
1+2+3	0,63	0,56	98 090	176 341[d,e]



ΔAVG : Différence d'années de vie gagnées; ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

a Analyse qui permet un calcul probabiliste du résultat. Elle repose sur 5 000 tirages aléatoires de valeurs tirées de lois de probabilité pour tous les paramètres de l'analyse.

b D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de base déterministe du fabricant, notamment à la durée maximale du schéma de chimiothérapie mFOLFOX6. La perspective sociétale a été considérée.

c Valeurs d'utilité selon l'approche par état de santé de l'étude KEYNOTE-590.

d La perspective de l'analyse a un impact marginal sur les résultats.

e Le résultat du scénario de base, selon l'approche déterministe, est de 173 148 $/QALY gagné.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le RCUI moyen le plus vraisemblable est de 176 341 $/QALY gagné pour la population atteinte d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage dont la tumeur exprime le PD-L1 SCP ≥ 10. 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 pour cette population, un prix inférieur de 69 et 41 %, respectivement, doit être appliqué.

En considérant plutôt la posologie du pembrolizumab en fonction du poids du patient (2 mg/kg toutes les 3 semaines jusqu'à un maximum de 200 mg) au lieu d'une dose fixe de 200 mg, le RCUI est plutôt de 130 217 $/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

Test 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 2022].

Présentement, l'analyse de PD-L1 par immunohistochimie n'est pas réalisée au Québec pour les patients atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la JGO. Toutefois, il figure actuellement dans le *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), ci-après nommé Répertoire, une analyse du marqueur PD-L1 réalisée par immunohistochimie. Ce test PD-L1 est validé pour des biopsies de cancer du poumon non à petites

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).

cellules (CPNPC) et de carcinome épidermoïde de la tête et du cou. Advenant l'ajout de l'indication demandée au pembrolizumab sur la *Liste des médicaments – Établissements*, il serait souhaitable qu'une analyse validée permettant de tester PD-L1 dans le cancer de l'œsophage et de la JGO soit incluse dans le Répertoire. Les résultats des tests de PD-L1 devraient être disponibles dans un délai court afin de permette une prise en charge optimale des patients. Advenant la non-disponibilité du résultat PD-L1 au moment de commencer le traitement, il est présumé que l'immunothérapie serait amorcée, tandis que, si le résultat est disponible, la discussion entre le médecin traitant et le patient pourrait amener ce dernier à faire un choix éclairé, en soupesant les avantages et les risques.

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 de première intention des adultes atteints d'un carcinome de l'œsophage ou d'un adénocarcinome de la JGO localement avancé non résécable ou métastatique, HER2 négatif. 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 alternatives)	
	Fabricant	**INESSS**
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre estimé de cas incidents de CO et de CJGO au Québec (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	557, 568 et 579
Proportion de CO et de CJGO *de novo* localement avancés non résécables ou métastatiques	[redacted] %	39,9 %
Proportion de patients adressés à un oncologue pour un traitement systémique de première intention	[redacted] %	s. o.
Proportion de CO et de CJGO diagnostiqués au stade précoce et évoluant vers le stade localement avancé non résécable ou métastatique	[redacted] %	35 % (30 et 40 %)
Proportion de carcinomes épidermoïdes de l'œsophage	s. o.	35 %
Proportion de patients admissibles à un traitement de première intention	[redacted] %	76 % (65 et 85 %)
Proportion de patients traités, avec une tumeur HER2 négatif	[redacted] %	77 % (60 et 90 %)
Proportion de patients avec un CEO PD-L1 SCP ≥ 10	s. o.	51,1 % (40 et 60 %)
Nombre de patients admissibles au traitement de première intention (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	221, 225 et 230
Nombre de patients admissibles au traitement de première intention (CEO PD-L1 SCP ≥ 10) (sur 3 ans)	s. o.	46, 47 et 48

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).

MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché des traitements actuels mFOLFOX6 XELOX Autres chimiothérapies[a]	 [redacted] % [redacted] % [redacted] à [redacted] %	 80 % 10 % 10 %
Parts de marché de l'association pembrolizumab/chimiothérapie (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted] %	85, 87 et 90 % (80, 82 et 85 % ou 87, 90 et 90 %)
Provenance de ces parts de marché mFOLFOX6 XELOX Autres chimiothérapies[a]	 [redacted] % [redacted] % [redacted] à [redacted] %	 mFOLFOX6 et XELOX (proportionnellement)
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Intégration des patients dans l'analyse	Progressivement	Progressivement
Intensité relative de la dose Pembrolizumab mFOLFOX6 et XELOX	 [redacted] % [redacted] à [redacted] %	 [redacted] % [redacted] à [redacted] %
Durée moyenne de traitement Pembrolizumab en ajout à la chimiothérapie Chimiothérapie[b]	 [redacted] mois [redacted] à [redacted] mois	 7,9 mois 3,1 à 4,0 mois
Posologie du pembrolizumab	[redacted]	Dose fixe
Test compagnon (valeur pondérée)	[redacted]	105 $
Coût de traitement par cycle, par patient Pembrolizumab en ajout à la chimiothérapie Chimiothérapie	 [redacted] $ [redacted] à [redacted] $	 [redacted] $ [redacted] à [redacted] $

CEO : Carcinome épidermoïde de l'œsophage; CJGO : Cancer de la jonction gastro-œsophagienne; CO : Cancer de l'œsophage; HER2 : Récepteur du facteur de croissance épidermique 2 humain; mFOLFOX6 : Schéma de chimiothérapies associant la leucovorine, le 5-fluorouracile et l'oxaliplatine; PD-L1 : *Programmed death-ligand 1*; SCP : Score combiné positif; s. o. : Sans objet; XELOX : Schéma de chimiothérapies associant la capécitabine et l'oxaliplatine.

a Les autres chimiothérapies incluent le FOLFIRI (acide folinique/5-fluorouracile/irinotécan), l'association cisplatine /5-fluorouracile, d'autres traitements avec la capécitabine et les traitements utilisés dans les études cliniques.

b La durée de traitement varie selon le schéma de chimiothérapie choisi.

Selon le fabricant, le traitement de [redacted] patients engendrait une incidence budgétaire sur 3 ans de [redacted] $ pour les établissements de santé.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, l'analyse du fabricant permet de représenter adéquatement l'impact budgétaire attendu à la lumière des hypothèses formulées quant au nombre de patients admissibles au traitement et du choix des comparateurs. Néanmoins, il ne peut adhérer à l'ensemble des hypothèses formulées et a effectué des estimations budgétaires pour l'ensemble de la population ainsi que pour celle atteinte du carcinome épidermoïde de l'œsophage exprimant un PD-L1 SCP ≥ 10. Il a ainsi apporté un ensemble de modifications. Celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Proportion de patients adressés à un oncologue pour un traitement systémique de première intention : Le fabricant estime, sur la base d'avis d'experts, que [redacted] % des patients seraient adressés à un oncologue pour un traitement. Cependant, l'INESSS estime que la proportion des patients admissibles au traitement (76 %) intègre déjà cette population, ce qui est cohérent avec les données de la documentation scientifique (Shankaran 2021). Cette proportion additionnelle n'a donc pas été considérée. Cette modification a pour effet d'augmenter l'impact budgétaire.

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).

- Proportion de carcinomes épidermoïdes de l'œsophage : Dans ses analyses, l'INESSS considère cette proportion qui est attendue à 35 % (Otterstater 2012). Ce paramètre est important, car il permet une meilleure estimation des différentes populations visées par l'indication reconnue. Cette modification a pour effet d'augmenter l'impact budgétaire de l'ensemble de la population et de diminuer celui des patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage exprimant un PD-L1 SCP ≥ 10.
- Parts de marché des traitements actuels : Celles estimées par le fabricant ont été ajustées à celles de la pratique au Québec. En effet, selon les experts consultés, le mFOLFOX6 est le principal traitement utilisé au Québec, avec une part de 80 %, car ce schéma est mieux toléré que les autres protocoles de chimiothérapie. Cette modification a pour effet de diminuer l'impact budgétaire.
- Parts de marché du pembrolizumab et leur provenance : Celles retenues par le fabricant sont jugées sous-estimées. En effet, selon les cliniciens consultés, il est attendu que la majorité des patients admissibles bénéficieraient de ce traitement, car ce dernier deviendrait le standard de traitement. En effet, l'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie est non seulement relativement bien toléré, mais aussi procure des bénéfices significatifs en termes de SG, particulièrement pour la population atteinte du carcinome épidermoïde de l'œsophage exprimant un PD-L1 SCP ≥ 10. Les parts de marché ont donc été rehaussées à 85 % dès la première année. Ces parts proviendraient des différentes chimiothérapies actuellement disponibles, et ce, de façon proportionnelle au marché qu'elles détiennent. Cette modification a pour effet d'augmenter l'impact budgétaire.

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue à Keytruda[MC] sur la *Liste des médicaments* – Établissements, en association avec une chimiothérapie à base d'une fluoropyrimidine et d'un sel de platine, pour le traitement de première intention d'un carcinome ou d'un adénocarcinome de l'œsophage ou d'un adénocarcinome de la JGO, localement avancé non résécable ou métastatique, HER2 négatif (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements[a]	9 408 721 $	16 915 616 $	19 407 240 $	45 731 577 $
Nombre de personnes	188	196	207	591[b]
IMPACT NET				
Établissements	9 190 429 $	16 640 420 $	19 117 152 $	44 948 001 $
Analyses de sensibilité déterministes		Scénario inférieur[c]		31 232 083 $
		Scénario supérieur[d]		60 431 419 $

HER2 : Récepteur du facteur de croissance épidermique 2 humain; JGO : Jonction gastro-œsophagienne.

a Les coûts associés exclusivement au pembrolizumab sont de 9 386 398, 16 888 957 et 19 379 148 $, pour un total de 45 654 504 $ sur 3 ans.

b Ce nombre indique le nombre total de patients distincts qui amorceraient le traitement sur 3 ans.

c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une proportion diminuée de patients admissibles à amorcer un traitement de première intention (65 %) et de patients traités dont la tumeur est HER2 négatif (60 %), ainsi que d'une réduction des parts de marché sur 3 ans (80, 82 et 85 %). Il est présumé que 132, 134 et 145 patients seraient traités sur 3 ans.

d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une proportion augmentée de patients présentant annuellement une récurrence avancée/métastatique d'un cancer diagnostiqué à un stade précoce (40 %), de patients admissibles à un traitement de première intention (85 %) et de patients traités dont la tumeur est HER2 négatif (90 %), ainsi que d'une augmentation des parts de marché les 2 premières années (87 et 90 %). Il est présumé que 256, 261 et 276 patients seraient traités sur 3 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).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 44,9 M$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé au cours des 3 premières années suivant l'ajout de cette indication reconnue au pembrolizumab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle, 591 patients seraient traités.

Au cours de ces années, des coûts additionnels relatifs aux analyses biomédicales de l'expression du PD-L1 de 70 980 $ sont aussi attendus sur le budget des établissements de santé. Ces estimations se basent sur l'analyse actuellement inscrite dans le Répertoire, qui comporte une valeur pondérée de 105 $.

Il a été établi, à partir de l'analyse pharmacoéconomique, qu'un prix inférieur de 88 et 71 % permettrait d'atteindre un RCUI de 50 000 et 100 000 $/QALY gagné, respectivement. Lorsque ces pourcentages sont appliqués aux estimations budgétaires de cette population, des coûts additionnels respectifs de l'ordre de 4,8 et 12,5 M$ seraient plutôt attendus.

Carcinome épidermoïde et SCP ≥ 10

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue à Keytruda[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements,* en association avec une chimiothérapie à base d'une fluoropyrimidine et d'un sel de platine, pour le traitement de première intention d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage localement avancé non résécable ou métastatique exprimant un PD-L1 SCP ≥ 10 (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements[a,]	1 999 723 $	3 752 501 $	4 391 318 $	10 143 542 $
Nombre de personnes	40	41	44	124[b]
IMPACT NET				
Établissements	1 953 819 $	3 694 630 $	4 330 316 $	9 978 765 $
Analyses de sensibilité déterministes		Scénario inférieur[c]		6 295 742 $
		Scénario supérieur[d]		14 517 001 $

HER2 : Récepteur du facteur de croissance épidermique 2 humain; PD-L1 : *Programmed death-ligand* 1; SCP : Score combiné positif.

a Les coûts associés exclusivement à l'ajout du pembrolizumab sont de 1 995 077, 3 746 958 et 4 385 478 $, pour un total de 10 127 513 $ sur3 ans.

b Ce nombre indique le nombre total de patients distincts qui amorceraient le traitement sur 3 ans.

c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une proportion diminuée de patients admissibles à un traitement de première intention (65 %) et de patients avec un CEO PD-L1 SCP ≥ 10 (40 %), ainsi que d'une réduction des parts de marché sur 3 ans (80, 82 et 85 %). Il est présumé que 25, 26 et 28 patients seraient traités sur 3 ans.

d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une proportion augmentée de patients présentant annuellement une récurrence avancée/métastatique d'un cancer diagnostiqué à un stade précoce (40 %), de patients admissibles à un traitement de première intention (85 %) et de patients avec un CEO PD-L1 SCP ≥ 10 (60 %) ainsi que d'une augmentation des parts de marché les 2 premières années (87 et 90 %). Il est présumé que 58, 61 et 62 patients seraient traités sur 3 ans.

Pour cette sous-population précisément, soit celle atteinte d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage exprimant un PD-L1 SCP ≥ 10, et selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts d'environ 10 M$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé dans les 3 premières années. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 124 patients seraient traités.

Des coûts additionnels relatifs aux analyses biomédicales de l'expression du PD-L1 de 29 295 $ sont plutôt attendus sur le budget des établissements de santé.

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).

Il a été établi, à partir de l'analyse pharmacoéconomique, qu'un prix inférieur de 69 et 41 % permettrait d'atteindre un RCUI de 50 000 et 100 000 $/QALY gagné, respectivement. Lorsque ces pourcentages sont appliqués aux estimations budgétaires de cette population, des coûts additionnels respectifs de l'ordre de 3 et 5,8 M$ seraient plutôt attendus.

En raison des délais, il est possible que 1 à 2 cycles de pembrolizumab soient administrés avant d'obtenir le statut HER2 de la tumeur. Cela toucherait au plus 23 % de l'ensemble des patients. En raison de la nature incertaine de ce contexte organisationnel, les analyses précédentes n'en tiennent pas compte; cela aurait pour effet d'augmenter l'incidence budgétaire.

Notons enfin que le pembrolizumab a fait l'objet d'une entente d'inscription confidentielle pour d'autres indications reconnues. Tout rabais ou ristourne qui lui serait appliqué à la présente indication diminuerait son impact budgétaire.

Incidence budgétaire de l'ajout d'une indication reconnue à Keytruda[MC], traduite en autres ressources médicales

L'ajout d'une indication reconnue au pembrolizumab représente un coût important pour le système de santé québécois estimé à 44,9 M$ pour le traitement de 591 personnes. Par contre, si la population est restreinte aux 124 patients atteints d'un carcinome épidermoïde exprimant un PD-L1 SCP ≥ 10, ce coût serait plutôt d'environ 10 M$. Le remboursement d'un médicament pour lequel un facteur modificateur d'effet se dégage des données cliniques disponibles soulève des questions d'utilisation et d'optimisation des ressources médicales et monétaires. Cibler une sous-population plus à même de bénéficier du traitement ou chez qui la démonstration du bénéfice est sans équivoque, et ce, afin de réduire les conséquences attendues sur le budget des établissements d'environ 35 M$ sur trois ans, mérite une attention.

Coûts en soins de santé pour l'ensemble de la population, équivalant à 44 948 001 $ sur 3 ans

Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	85 $/heure	528 800 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	84 400 $/place	533 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 $/lit	599 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	256 $/jour	175 578 jours

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, à la lumière 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 santé non comblé pour améliorer le pronostic des patients atteints d'un cancer de l'œsophage et de la jonction gastro-œsophagienne localement avancé ou métastatique HER2 négatif. Ce nouveau traitement devrait prolonger la survie et avoir un profil d'innocuité

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).

permettant de maintenir ou d'améliorer la qualité de vie par rapport aux traitements actuellement disponibles.

- L'ensemble des résultats d'efficacité, d'innocuité et de qualité de vie repose sur une étude de bonne qualité méthodologique, l'étude KEYNOTE-590. Les résultats montrent que l'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie améliore statistiquement et cliniquement la survie globale dans les trois sous-populations prédéfinies et la population totale. Le gain est de 2,6 mois dans la population totale et de 5,1 mois chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde exprimant un PD-L1 SCP ≥ 10.
- L'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie n'augmente pas la toxicité du traitement de façon significative et ne semble pas détériorer la qualité de vie des patients.

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

- Le prix soumis d'une fiole de 100 mg/4 ml de pembrolizumab est de 4 400 $. Son coût d'acquisition par cycle de 21 jours de traitement est de 8 800 $; ce coût s'ajoute à celui des chimiothérapies actuellement administrées (environ 100 à 300 $). Il est d'au plus 310 000 $ sur une période de 24 mois, durée maximale de traitement.
- Deux analyses coût-utilité ont été retenues pour évaluer l'efficience de l'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie. Il en ressort que :
  - pour la population totale, le RCUI moyen le plus vraisemblable est d'environ 308 000 $/QALY gagné;
  - pour la population atteinte d'un carcinome épidermoïde exprimant un PD-L1 SCP ≥ 10, le RCUI moyen le plus vraisemblable est d'environ 176 000 $/QALY gagné.

Conséquences sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé et de services sociaux

- Deux analyses estiment l'incidence budgétaire de l'ajout d'une nouvelle indication au pembrolizumab. Il en ressort que :
  - pour la population totale, des coûts d'environ 44,9 M$ s'ajouteraient au budget des établissements de santé au cours des 3 premières années. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle environ 590 patients recevront le traitement sur cette période;
  - pour la population atteinte d'un carcinome épidermoïde exprimant un PD-L1 SCP ≥ 10, des coûts d'environ 10 M$ s'ajouteraient plutôt, et ce, pour le traitement d'environ 125 patients.
- À ces précédents coûts d'acquisition s'ajoutent ceux relatifs aux analyses biomédicales, soit d'environ 29 000 et 71 000 $, selon l'indication reconnue.
- Le remboursement d'un médicament pour lequel un facteur modificateur d'effet se dégage des données cliniques disponibles soulève des questions d'utilisation et d'optimisation des ressources médicales et monétaires. Cibler une sous-population plus à même de bénéficier du traitement ou chez qui la démonstration du bénéfice est sans équivoque, et ce, afin de réduire les conséquences attendues sur le budget des établissements d'environ 35 M$ sur trois ans, mérite une attention.
- Présentement, l'analyse du PD-L1 par immunohistochimie pour l'adénocarcinome de la JGO et pour le cancer de l'œsophage n'est pas inscrite dans le Répertoire.

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 critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire Keytruda[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du cancer de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne (JGO) localement avancé ou métastatique.

Les recommandations des membres figurent au début de cet avis et elles constituent la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- Lorsque le pembrolizumab est ajouté à une chimiothérapie à base de cisplatine et de fluorouracil, l'ampleur des bénéfices sur la survie globale est statistiquement significative dans les quatre populations spécifiées dans l'analyse hiérarchisée, comparativement à la chimiothérapie seule.
- L'innocuité du pembrolizumab est acceptable, en ajout à la chimiothérapie, et s'apparente à celle observée dans d'autres types de cancer. De plus, il ne semble pas détériorer significativement la qualité de vie des patients lorsqu'on l'ajoute à la chimiothérapie.
- Le pembrolizumab répond à un besoin de santé en offrant une nouvelle option de traitement efficace et bien tolérée, et ce, principalement chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde exprimant un PD-L1 SCP ≥ 10.
- Les membres considèrent qu'il est important que le résultat du SCP soit disponible dans un délai acceptable afin de ne pas compromettre la prise en charge des patients.
- Selon les membres, l'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie ne constitue pas une option efficiente. Ses coûts additionnels importants d'environ 100 000 $ ne peuvent être justifiés par les bienfaits cliniques qu'il apporte, soit de 0,33 QALY (population totale) ou 0,56 QALY (population atteinte d'un carcinome épidermoïde exprimant un PD-L1 SCP ≥ 10). Pour la population totale, une importante baisse de prix serait attendue. Advenant l'impossibilité d'obtenir une telle baisse de prix, la population atteinte d'un carcinome épidermoïde exprimant un PD-L1 SCP ≥ 10, pour laquelle l'efficience est améliorée en raison des bénéfices plus importants qu'elle tire de l'ajout du pembrolizumab, devrait être ciblée.
- Son remboursement pour le traitement du cancer de l'œsophage ou de la JGO engendrerait des coûts importants sur le budget des établissements de santé.

En raison des incertitudes entourant la population pour laquelle le bénéfice est jugé cliniquement significatif, les membres sont d'avis de proposer deux indications reconnues au ministre. La première cible l'ensemble des patients atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la JGO, peu importe l'histologie et l'expression du PD-L1. Cependant, elle s'accompagne d'un impact budgétaire considérable. La deuxième cible plutôt la population qui bénéficie le plus de l'ajout du pembrolizumab afin, notamment, de limiter les coûts pour le système de santé, sans priver tous les patients de ce traitement. À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du pembrolizumab pour le traitement du cancer de l'œsophage ou de la JGO constituerait une décision responsable, juste et équitable, particulièrement pour le traitement des patients atteints d'un carcinome épidermoïde et exprimant PD-L1 SCP ≥ 10, si son utilisation était encadrée par une indication

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).

reconnue, si le test compagnon était disponible et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

À titre informatif, le nivolumab fait présentement l'objet d'une évaluation à l'INESSS pour le traitement de l'adénocarcinome de l'œsophage, de la JGO ou de l'estomac localement avancé ou métastatique, HER2 négatif.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Brenner DR, Weir HK, Demers AA, et coll.** Estimations prévues du cancer au Canada en 2020. JAMC 2020;192(9):E199-205.
- **Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer.** Statistiques canadiennes sur le cancer 2018. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer. 2018. Disponible : http://cancer.ca/Canadian-Cancer-Statistics-2018-FR.pdf
- **Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer**, en collaboration avec la Société canadienne du cancer, Statistique Canada et l'Agence de la santé publique du Canada. Statistiques canadiennes sur le cancer 2021. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer 2021. Disponible : http://cancer.ca/Canadian-Cancer-Statistics-2021-FR
- **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;45:228-47.
- **Enzinger PC, Mayer RJ.** Esophageal cancer. N Engl J Med 2003; 349(23): 2241-52.
- **Guertin J, Feeny D, Tarride JE.** Age- and sex-specific Canadian utility norms, based on the 2013–2014 Canadian Community Health Survey. CMAJ 2018a;190(6): E155–E161.
- **Guertin J, Humphries B, Feeny D et coll**. Health utilities index mark 3 scores for major chronic conditions: population norms for Canada based on the 2013 and 2014 Canadian community health survey. Health Reports 2018b;29(11):12-19. Disponible : https://www150.statcan.gc.ca/n1/en/pub/82-003-x/2018011/article/00001-eng.pdf?st=usP5qBsB
- **Jain S, Dhingra S.** Pathology of esophageal cancer and Barrett's esophagus. Ann Cardiothorac Surg 2017;6(2):99-109.
- **Kojima T, Shah MA, Muro K, et coll.** Randomized phase III KEYNOTE-181 study of pembrolizumab versus chemotherapy in advanced esophageal cancer. J Clin Oncol 2020;38(35):4138-48.
- **Lam SW, Wai M, Lau JE**, et coll. Cost-effectiveness analysis of second-line chemotherapy agents for advanced gastric cancer. Pharmacotherapy 2017;37(1):94-103.
- **Manssor W, Kulkarni AS, Kato K et coll.** Health-related quality of life of pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy in patients with advanced esophageal cancer: The phase III KEYNOTE-590 study. J Clin Oncol 2021;39(3):s168.
- **McGee SF, AlGhareeb W, Ahmad CH, et coll**. Eastern canadian colorectal cancer consensus conference 2017. Curr Oncol 2018;25(4):262-74.
- **Otterstatter MC, Brierley JD, De P, et coll.** Esophageal cancer in Canada: trends according to morphology and anatomical location. Can J Gastroenterol. 2012;26(10):723-727.
- **Poder TG, Carrier N, Kouakou RC**. Quebec health-related quality-of-life population norms using the EQ-5D-5L: Decomposition by sociodemographic data and health problems. Value health 2020;23(2):251-9.
- **Saito S, Muneoka Y, Ishikawa T, et coll**. Cost-effectiveness of paclitaxel + ramucirumab combination therapy for advanced gastric cancer progressing after first-line chemotherapy in Japan. Clinical Therapeutics 2017;39(12):2380-88.
- **Shah MA, Kojima T, Hochhauser D,et coll.** et coll. Efficacy and safety of pembrolizumab for heavily pretreated patients with advanced, metastatic adenocarcinoma or squamous cell carcinoma of the esophagus: The phase 2 KEYNOTE-180 study. JAMA Oncol 2019;5(4):546-50.

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).

- **Shankaran V, Xiao H, Bertwistle D et coll.** A comparison of real-world treatment patterns and clinical outcomes in patients receiving first-line therapy for unresectable advanced gastric or gastroesophageal junction cancer versus esophageal adenocarcinomas. Adv Ther 2021;38:707–20.
- **Shiroiwa T, Fukuda T, Shimozuma K.** Cost-effectiveness analysis of trastuzumab to treat HER2-positive advanced gastric cancer based on the randomised ToGA trial. Br J Cancer 2011;105(9):1273–8.
- **Smyth EC, Verheij M, Allum W, et coll.** Gastric cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016;27(S5):v38-49.
- **Spackman E, Rice S, Norman G, et coll.** Trastuzumab for the treatment of HER2-positive metastatic gastric cancer. PharmacoEconomics 2013;31(3):185-94.
- **Société Canadienne du cancer.** Statistiques de survie pour le cancer de l'œsophage. 2021. [En ligne. Page consultée le 5 janvier 2021] Disponible : https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/esophageal/prognosis-and-survival/survival-statistics
- **Sun JM, Shen L, Shah MA, et coll.** Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet 2021;398(10302):759-71.

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).