

KEYTRUDA^{MC} – Cancer du poumon non à petites cellules

Août 2017

Marque de commerce : Keytruda

Dénomination commune : Pembrolizumab

Fabricant : Merck

Forme : Poudre pour perfusion intraveineuse

Teneur : 50 mg

Avis d'ajout d'une indication reconnue à la Liste Établissements – Médicament d'exception – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères 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 de première intention du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) au stade métastatique, si la condition suivante est respectée et selon l'indication reconnue proposée.

Condition

- Atténuation du fardeau économique visant à rendre acceptable le rapport entre son coût et son efficacité.

Indication reconnue

- ◆ en monothérapie, pour le traitement de première intention du cancer du poumon non à petites cellules au stade métastatique, chez les personnes :
 - dont la tumeur ne présente pas de mutation activatrice de la tyrosine kinase de l'EGFR ou un réarrangement du gène ALK;
et
 - dont le pourcentage de cellules tumorales exprimant PD-L1 est d'au moins 50 %;
et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1;
et
 - dont les métastases au système nerveux central, si présentes, sont traitées et stables.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes subséquentes, 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 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Les autorisations sont données pour une dose maximale de pembrolizumab de 200 mg toutes les 3 semaines. La durée maximale totale du traitement est de 24 mois.

À l'intention du public

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

Keytruda^{MC} est donné à certains patients atteints d'un cancer du poumon avec des métastases. Actuellement, à ce stade de la maladie, ils reçoivent une chimiothérapie intraveineuse.

L'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité de Keytruda^{MC} repose sur une étude de bonne qualité. Chez les personnes atteintes d'un CPNPC métastatique dont le pourcentage de cellules tumorales exprimant PD-L1 est d'au moins 50 %, les résultats démontrent que Keytruda^{MC} retarde la progression de la maladie ou le décès d'environ 4,3 mois comparativement à des chimiothérapies. Cela signifie que certains patients pourraient voir la progression de la maladie ou le décès retarder de moins de 4,3 mois et d'autres, de plus de 4,3 mois car il s'agit d'une valeur médiane. De plus, Keytruda^{MC} est moins toxique que les chimiothérapies. Il pourrait même améliorer la qualité de vie des patients et réduire leurs symptômes. Keytruda^{MC} représenterait une option additionnelle de traitement et viendrait combler un besoin de santé jugé important à ce stade de la maladie.

Le coût de traitement avec Keytruda^{MC} est très élevé. De plus, le rapport entre son coût et son efficacité (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie) est élevé, comparativement à celui des chimiothérapies. Par ailleurs, l'INESSS estime que durant les 3 prochaines années, Keytruda^{MC} entraînerait des dépenses additionnelles d'environ 87,8 millions de dollars pour les établissements de santé. L'impact budgétaire important s'explique notamment par le nombre élevé de personnes atteintes d'un CPNPC au Québec et admissibles à ce traitement coûteux.

Bien que cette maladie ne puisse pas être guérie à ce stade, l'INESSS est conscient de l'importance pour les patients, et leurs proches, de retarder la progression de la maladie et de conserver une bonne qualité de vie, le plus longtemps possible. Malheureusement, dans un contexte de ressources limitées, il doit émettre des recommandations pour que ces ressources soient investies de façon responsable dans l'ensemble du système de santé. C'est pourquoi l'INESSS croit qu'il serait plus responsable que le fabricant aide à réduire le fardeau économique sur le système de santé.

Évaluation

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

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

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

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

Le pembrolizumab est notamment indiqué « pour le traitement de première intention des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique avec une tumeur exprimant le PD-L1 (tel que déterminé par un test validé) et qui ne présentent pas des aberrations génomiques tumorales du gène EGFR ou ALK ». À la monographie de produit, il est indiqué que l'expression positive du PD-L1 doit être définie par un pourcentage de cellules tumorales supérieur ou égal à 50 %. Actuellement, le pembrolizumab est inscrit à la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du mélanome, selon certaines conditions. Il a fait l'objet d'une recommandation par l'INESSS en décembre 2016 pour le traitement de deuxième intention ou plus du CPNPC localement avancé ou métastatique, mais le ministre a reporté sa décision en raison d'un processus de négociation d'une entente d'inscription.

Il s'agit de la première évaluation de Keytruda^{MC} pour le traitement de première intention du CPNPC métastatique. L'INESSS a commencé cette évaluation avant l'octroi de l'avis de conformité, dans le but de permettre au ministère de la Santé et des Services sociaux de s'arrimer au processus de négociation de l'Alliance pancanadienne pharmaceutique.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer du poumon est une maladie grave. C'est le deuxième type de cancer le plus fréquemment diagnostiqué, ainsi que la première cause de décès par cancer au Québec. En 2016, il est estimé qu'environ 8 600 nouveaux cas de cancer du poumon ont été diagnostiqués et que 6 500 personnes sont décédées des suites de cette maladie. Plus spécifiquement, le CPNPC représente environ 85 % des cancers du poumon et environ 20 % et 80 % de ceux-ci sont de type histologique épidermoïde et non épidermoïde, respectivement. La majorité des patients atteints d'un CPNPC à un stade métastatique ne sont pas admissibles à la chirurgie et leur pronostic est sombre (1 % à 7 % de survie à 5 ans). Le traitement de première intention, à visée palliative, est personnalisé en fonction de l'analyse histologique de la tumeur et de la présence de mutations oncogéniques (mutation activatrice de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique [EGFR] ou réarrangement du gène ALK [kinase des lymphomes anaplasiques]). En l'absence de telles mutations, le traitement initial consiste en l'association d'un sel de platine (cisplatine ou carboplatine) au pemetrexed, à la gemcitabine, au paclitaxel ou à la vinorelbine. Il est à noter que le pemetrexed peut être utilisé uniquement en présence d'une tumeur non épidermoïde. Certains patients peuvent recevoir un traitement d'entretien avec le pemetrexed à la suite du traitement de première intention. À la progression de la maladie, les options thérapeutiques utilisées sont le docetaxel ou le nivolumab, que la tumeur soit de type épidermoïde ou non épidermoïde. Le pemetrexed constitue également une option de traitement en deuxième intention, docetaxel s'il n'a pas été administré auparavant.

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

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude KEYNOTE-024 (Reck 2016), complétée par les abrégés de publication de Brahmer (2016 et 2017), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude KEYNOTE-024 est un essai de phase III, à répartition aléatoire, multicentrique et sans insu qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du pembrolizumab à celles de chimiothérapies à base de sels de platine. Elle a été réalisée chez 305 adultes atteints d'un CPNPC au stade métastatique, sans mutation de l'EGFR ou de réarrangement du gène ALK et qui n'ont jamais reçu de thérapie systémique à ce stade de la maladie. Ces patients présentaient une tumeur exprimant PD-L1 dans au moins 50 % des cellules ($\geq 50\%$) et un bon état de santé global (ECOG de 0 ou 1). La répartition aléatoire a été effectuée selon un ratio 1:1 et par stratification selon le statut de performance selon l'ECOG, le type histologique de la tumeur et la région géographique.

Le pembrolizumab était administré par perfusion intraveineuse à raison d'une dose de 200 mg tous les 21 jours, jusqu'à un maximum de 24 mois. La chimiothérapie à base de sels de platine, choisie par les investigateurs, était administrée selon la posologie usuelle jusqu'à un maximum de 4 à 6 cycles. Les traitements étaient cessés à la progression de la maladie ou à l'apparition d'une toxicité inacceptable. À la progression de la maladie, les sujets recevant une chimiothérapie pouvaient recevoir le pembrolizumab (*crossover*). Les patients pouvaient poursuivre le traitement au-delà de la progression si l'investigateur jugeait probable qu'ils en retirent un bénéfice. De plus, ceux présentant une maladie stable, une réponse partielle ou une réponse complète et ayant terminé les 24 mois de traitement étaient admissibles à une réinduction en cas de progression de la maladie.

L'objectif d'évaluation principal est la survie médiane sans progression évaluée par un comité indépendant. Deux analyses intermédiaires étaient prévues au protocole. La première analyse, réalisée après un suivi minimal de 6 mois pour les 191 premiers participants, visait à évaluer la réponse tumorale objective. La seconde, effectuée après qu'au moins 175 événements de progression de la maladie ou de décès soient rapportés, visait à évaluer la supériorité du pembrolizumab par rapport à des chimiothérapies pour la survie sans progression (seuil de risque alpha prédéfini à 2 %; test unilatéral). Si le pembrolizumab s'avérait supérieur sur ce paramètre, la supériorité était évaluée pour la survie globale (seuil de risque alpha prédéfini à 1,18 %; test unilatéral). Puisque la supériorité a été démontrée pour la survie globale, le comité indépendant a recommandé l'arrêt de l'étude. Ainsi, tous les patients du groupe comparateur ont pu recevoir le pembrolizumab. Les principaux résultats obtenus sur la population en intention de traiter de la deuxième analyse, après un suivi médian de 11,2 mois, sont présentés au tableau suivant.

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

Principaux résultats d'efficacité de l'étude KEYNOTE-024 (Reck 2016)

Paramètre d'efficacité après un suivi médian de 11,2 mois	Pembrolizumab (n = 154)	Chimiothérapies (n = 151)	RRI ^a (IC95 %) ou valeur p
Survie médiane sans progression ^b	10,3 mois	6,0 mois	0,50 (0,37 à 0,68) p < 0,001
Survie médiane globale	Non atteinte	Non atteinte	0,60 (0,41 à 0,89)
Survie estimée à 6 mois ^c	80,2 %	72,4 %	n.d.
Réponse tumorale objective ^{b,d}	44,8 %	27,8 %	n.d.
Durée médiane de la réponse ^b	Non atteinte	6,3 mois	n.d.

a Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*).

b Résultat d'évaluation du comité indépendant.

c Exprimée en pourcentage de patients.

d Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation RECIST v1.1 (Eisenhauer 2009).

n.d. Non disponible.

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

- Cette étude est d'un niveau de preuve élevé et elle est jugée de bonne qualité méthodologique, bien qu'elle n'ait pas été réalisée à l'insu des sujets et des investigateurs. Cela aurait pu introduire un biais favorisant le pembrolizumab au niveau des paramètres d'évaluation subjectifs, mais un comité indépendant a évalué les réponses, ce qui rassure quant à la validité des résultats. De plus, l'insu aurait probablement été compromis en raison des profils d'innocuité distincts des traitements.
- L'étude inclut un nombre suffisant de patients, la répartition aléatoire a été réalisée adéquatement et les sujets sont généralement bien répartis entre les groupes.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci ont un âge médian de 65 ans, présentent majoritairement un CPNPC non épidermoïde (82 %), ont un statut de performance selon l'ECOG de 1 (65 %) et sont fumeurs ou ex-fumeurs (92 %). Peu de patients présentent des métastases cérébrales (9 %).
- La population étudiée représente bien celle qui serait traitée en première intention au Québec.
- Certains patients présentant une tumeur non épidermoïde ont reçu une chimiothérapie autre que le pemetrexed (17 %) et seulement 45 % des sujets recevant une association pemetrexed/platine ont reçu un traitement d'entretien avec le pemetrexed. Au Québec, en présence d'un CPNPC non épidermoïde, une association pemetrexed/platine est offerte aux patients, à moins d'une contre-indication, suivie d'un traitement d'entretien avec le pemetrexed. De l'avis des experts consultés, il est peu probable que ces limites influencent de façon significative les résultats.
- L'évaluation de la réponse par le comité indépendant a été réalisée selon les critères standards *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) version 1.1 (Eisenhauer 2009), qui ne sont pas spécifiques à l'immunothérapie.
- Les traitements comparateurs choisis sont jugés adéquats, car il s'agit des traitements standards administrés à ce stade de la maladie.
- Le régime de chimiothérapie a été choisi par l'investigateur avant la répartition aléatoire, ce qui limite le biais de sélection.
- L'objectif d'évaluation principal, la survie sans progression évaluée par un comité indépendant, est jugé acceptable dans le contexte du traitement de première intention du

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

CPNPC métastatique, notamment en raison du *crossover* permis et des traitements administrés subséquentement, qui rendent incertaine l'interprétation des résultats sur la survie globale.

Les résultats obtenus lors de la deuxième analyse montrent la supériorité du pembrolizumab sur la survie sans progression. En effet, l'analyse démontre que le pembrolizumab prolonge la survie médiane sans progression de 4,3 mois comparativement à des chimiothérapies. Cela est jugé d'une ampleur cliniquement importante. De plus, le pourcentage estimé de patients dont la maladie n'a pas progressé à 6 mois (62,1 % contre 50,3 %) et à 12 mois (48 % contre 15 %) est numériquement en faveur du pembrolizumab. Toutefois, le fait que les courbes de survie sans progression se séparent seulement à partir du quatrième mois entraîne une incertitude quant à l'interprétation du rapport des risques instantanés (RRI). En effet, l'hypothèse de proportionnalité des risques n'est pas satisfaite. Notons toutefois qu'une certaine proportion de patients bénéficie des immunothérapies et que la réponse observée est généralement plus tardive et prolongée. Les résultats d'analyses de sous-groupes prédéfinis laissent croire à un effet favorable du pembrolizumab sur la survie sans progression.

En ce qui concerne la survie globale, les médianes ne sont pas atteintes. Le pourcentage de patients en vie estimé à 6 mois apparaît légèrement en faveur du pembrolizumab. Bien que les données soient immatures, une diminution de 40 % du risque de décès en faveur du pembrolizumab est rapportée. Les résultats montrent également qu'un pourcentage plus élevé de patients traités avec le pembrolizumab a obtenu une réponse tumorale objective en comparaison de ceux ayant reçu une chimiothérapie. Par ailleurs, la durée médiane de la réponse semble en faveur du pembrolizumab.

Des effets indésirables de tous grades ont été rapportés chez 73,4 % des sujets recevant le pembrolizumab, comparativement à 90 % de ceux recevant une chimiothérapie. Des effets indésirables de grades 3 à 5, liés au traitement, ont été rapportés chez 26,6 % des sujets recevant le pembrolizumab, comparativement à 53,3 % de ceux recevant une chimiothérapie. Les plus fréquemment observés sont la diarrhée (3,9 % contre 1,3 %), les réactions cutanées graves (3,9 % contre 0 %), la pneumonite (2,6 % contre 0,7 %) et l'anémie (1,9 % contre 19,3 %). En ce qui a trait à la fréquence des abandons en raison des effets indésirables, elle est semblable dans les deux groupes (7,1 % contre 10 %). En somme, la toxicité du pembrolizumab est acceptable et il est généralement bien toléré. Son profil d'innocuité apparaît nettement favorable comparativement à celui des chimiothérapies.

Une mise à jour de l'étude KEYNOTE-024 a été présentée lors du congrès de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) en 2017 (Brahmer). L'abrégé présente, entre autres, les données de survie globale obtenues après un suivi médian de 19,1 mois. Il en ressort notamment que la survie médiane globale n'est pas atteinte chez les patients recevant le pembrolizumab et qu'elle est de 14,5 mois chez ceux recevant une chimiothérapie, pour un RRI de 0,63 (IC95 % : 0,46 à 0,88). Ce résultat abonde dans le même sens que celui observé après environ 11 mois de suivi médian et montre que le bénéfice sur la survie se maintient (*crossover* d'environ 53 % au moment de l'analyse). Cependant, des données à plus long terme sont nécessaires pour bien évaluer ce paramètre.

Des données sur les symptômes liés à la maladie et à la qualité de vie, issues de l'étude KEYNOTE-024, ont été présentées sous la forme d'un abrégé au congrès de l'International

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

Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) en 2016 (Brahmer). Les questionnaires utilisés, soit les *Quality-of-life Questionnaire (QLQ) Core module 30 (C30)* et *Lung Cancer 13 items (LC13)* de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (OERTC), sont reconnus et validés. Ceux-ci ont été remplis par environ 80 % des patients jusqu'à la semaine 15. Il en ressort notamment, par rapport aux valeurs initiales, que le pembrolizumab améliore le score de santé global au questionnaire QLQ-C30 à la semaine 15, tandis qu'une détérioration est perceptible avec les chimiothérapies. De plus, la durée avant la détérioration des symptômes associés à la maladie est prolongée avec le pembrolizumab. L'INESSS est d'avis que les données disponibles laissent présager que le pembrolizumab pourrait améliorer la qualité de vie et atténuer les symptômes des patients associés au CPNPC, comparativement à des chimiothérapies. Ces résultats sont toutefois à interpréter avec prudence, en raison notamment du devis ouvert de l'essai, qui peut favoriser le médicament à l'étude.

Arrêt du pembrolizumab après 24 mois de traitement

Le protocole de l'étude KEYNOTE-024 prévoyait de cesser le pembrolizumab après 24 mois de traitement et de procéder à une réinduction en cas de progression. Aucune donnée n'est disponible au-delà de 24 mois chez ces patients. L'effet que pourrait engendrer l'arrêt du traitement chez ces patients est inconnu, de même que l'efficacité d'une réinduction en cas de progression.

Des données de prolongation de l'étude KEYNOTE-010 ont été présentées lors du congrès de l'International Association for the Study of Lung Cancer en 2016 (Herbst). Cette étude avait pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du pembrolizumab par rapport au docetaxel, pour le traitement de deuxième intention ou plus du CPNPC localement avancé ou métastatique et exprimant PD-L1 dans au moins 1 % des cellules. L'abrégié montre qu'après 35 mois de suivi, 4 % des patients ayant cessé le pembrolizumab après 24 mois ont eu une progression de leur maladie. De plus, il semble que le bénéfice de survie du pembrolizumab comparativement au docetaxel se maintient; un plateau de survie de près de 30 % est observé. Considérant ces résultats et l'absence de donnée sur la toxicité du pembrolizumab à long terme, l'INESSS juge que son arrêt à 24 mois, dans le contexte du CPNPC, est justifié. Cependant, en l'absence de donnée sur la réinduction en cas de progression de la maladie, il ne peut conclure à cet égard.

Besoin de santé

Actuellement, les personnes atteintes d'un CPNPC au stade métastatique, sans mutation de l'EGFR ou de réarrangement du gène ALK, reçoivent une chimiothérapie à base de sels de platine en première intention de traitement. Or, la chimiothérapie a une efficacité modeste et un profil d'effets indésirables défavorable. Il existe donc un besoin de santé important à combler à ce stade de la maladie. Le pembrolizumab représenterait une option additionnelle de traitement pour les patients dont le pourcentage de cellules tumorales exprimant PD-L1 est d'au moins 50 %. Les bénéfices cliniques observés avec son usage, notamment une efficacité supérieure et une toxicité plus faible que celle des chimiothérapies, sont jugés comme comblant un besoin de santé important chez ces patients. Cependant, il ne faut pas oublier qu'il s'agit d'un traitement à visée palliative.

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

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que le pembrolizumab satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de première intention du CPNPC au stade métastatique, sans mutation de l'EGFR ou de réarrangement du gène ALK et dont le pourcentage de cellules tumorales exprimant PD-L1 est d'au moins 50 %.

Motifs de la position unanime

- Les données provenant de l'étude KEYNOTE-024 permettent de reconnaître les bénéfices cliniques du pembrolizumab, administré à la dose de 200 mg tous les 21 jours, dans l'indication ciblée.
- Un gain de survie sans progression de 4,3 mois en faveur du pembrolizumab a été observé par rapport à des chimiothérapies, ce qui est jugé cliniquement important.
- Le pembrolizumab permet à une proportion plus élevée de patients d'obtenir une réponse tumorale objective durable par rapport à des chimiothérapies.
- Des données récentes permettent de recommander l'arrêt du pembrolizumab après 24 mois de traitement, mais celles-ci n'informent pas sur la réinduction en cas de progression de la maladie.
- La toxicité du pembrolizumab est faible comparativement à des chimiothérapies et il semble généralement bien toléré.
- Bien que certaines incertitudes persistent, les données de qualité de vie évaluées laissent présager que le pembrolizumab pourrait améliorer la qualité de vie des patients et atténuer les symptômes comparativement à des chimiothérapies.
- Le pembrolizumab représenterait une option de traitement additionnelle qui pourrait combler un besoin de santé important à ce stade de la maladie.

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

Le prix soumis d'une fiole contenant 50 mg de pembrolizumab est de 2 200 \$. Le coût pour chaque cycle de 21 jours de traitement à la dose recommandée de 200 mg au jour 1 est de 8 800 \$. Ce coût est supérieur à celui des chimiothérapies à base de sels de platine (48 \$ à 535 \$). Ces coûts sont calculés pour une personne d'une surface corporelle de 1,73 m² et les pertes en médicament sont considérées selon leur durée de stabilité.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif d'estimer les ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels du pembrolizumab comparativement à des chimiothérapies à base de sels de platine, pour le traitement de première intention du CPNPC au stade métastatique, sans mutation de l'EGFR ou de réarrangement du gène ALK et dont le pourcentage de cellules tumorales exprimant PD-L1 est d'au moins 50 %. Cette analyse :

- se base sur un modèle de survie cloisonnée à 3 états de santé, soit la survie sans progression de la maladie, la survie après la progression de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 10 ans, représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité des patients;
- s'appuie principalement sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude KEYNOTE-024;
- suppose une durée de traitement maximale avec le pembrolizumab de 24 mois;

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

- inclut des valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie tirées de cette étude, obtenues par le questionnaire *EuroQol Group 5-Dimensions* (EQ-5D);
- est réalisée selon une perspective d'un ministère de la santé dans laquelle sont considérés les coûts des médicaments et de leur administration, des traitements concomitants et subséquents, des tests de laboratoire, de la prise en charge de la maladie et des effets indésirables, ainsi que les coûts associés aux soins de fin de vie.

Ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels du pembrolizumab comparativement aux chimiothérapies à base de sels de platine pour le traitement de première intention du CPNPC au stade métastatique, sans mutation de l'EGFR ou de réarrangement du gène ALK et dont le pourcentage de cellules tumorales exprimant PD-L1 est d'au moins 50 %

		Pembrolizumab	Chimiothérapies	Résultat différentiel
FABRICANT (HORIZON TEMPOREL DE 10 ANS ET PERSPECTIVE D'UN MINISTÈRE DE LA SANTÉ)				
Année de vie par patient				
QALY par patient				
Coût total par patient				
Ratio coût-efficacité différentiel				
Ratio coût-utilité différentiel				
Analyses de sensibilité	Déterministes	\$/QALY gagné à \$/QALY gagné		
	Probabilistes	La probabilité est de : % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et de % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.		
INESSS (HORIZON TEMPOREL DE 10 ANS ET PERSPECTIVE D'UN MINISTÈRE DE LA SANTÉ)				
Année de vie par patient		2,71	1,62	1,09
QALY par patient ^a		2,03	1,17	0,87
Coût total par patient		191 060 \$	111 092 \$	79 968 \$
Ratio coût-efficacité différentiel		73 306 \$/AVG		
Ratio coût-utilité différentiel		92 234 \$/QALY gagné		
Analyses de sensibilité	Déterministes	49 786 \$/QALY gagné ^b à 118 071 \$/QALY gagné ^c		
	Probabilistes	La probabilité est de : 1 % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et de 50 % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.		
Autres indicateurs pharmacoéconomiques		4 724 \$ par mois additionnel de survie sans progression		
		492 132 \$ par patient additionnel ayant une réponse tumorale objective ^d		
		Ratio différentiel selon une réduction de prix du pembrolizumab de : 10 % : 75 042 \$/QALY gagné 20 % : 57 850 \$/QALY gagné 30 % : 40 658 \$/QALY gagné		

AVG : année de vie gagnée; QALY : année de vie pondérée par la qualité.

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

b Ratio différentiel estimé en retenant une extrapolation différente de la survie globale pour le pembrolizumab.

c Ratio différentiel estimé en retenant une extrapolation différente de la survie globale pour les chimiothérapies.

d Ratio différentiel estimé à partir du nombre de sujets à traiter pour obtenir une réponse complète ou partielle confirmée, déterminée selon les critères RECIST v1.1 (Eisenhauer 2009).

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

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

- Durée des traitements subséquents : À la progression de la maladie, l'administration d'un anti-PD1 pendant environ ■ semaines est présumée chez les patients traités avec les chimiothérapies. En se basant sur de précédentes estimations pour une population relativement comparable, l'INESSS retient dans ses analyses une durée de traitement de 55 semaines. Cette modification réduit de façon importante les ratios estimés.
- Proportion de patients traités subséquentement : Les données de l'étude KEYNOTE-024 retenues pour l'analyse supportent une proportion plus faible de sujets (52 %) exposée à un traitement subséquent que celle supposée par le fabricant (■ %). La modification de ce paramètre augmente les ratios estimés.
- Taux d'actualisation : Un taux de 1,5 % est retenu par le fabricant. Dans ses analyses, l'INESSS retient plutôt un taux de 5 %. Cette modification augmente les ratios estimés.

La modification de ces éléments fait que les ratios estimés par le fabricant se trouvent affectés à la baisse, mais demeurent au-dessus des valeurs jugées acceptables.

Autres indicateurs pharmacoéconomiques

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

Conclusion sur les aspects économique et pharmacoéconomique

Selon l'INESSS, le ratio coût-efficacité différentiel du pembrolizumab, par rapport à des chimiothérapies à base de sels de platine pour le traitement de première intention du CPNPC au stade métastatique, sans mutation de l'EGFR ou de réarrangement du gène ALK et dont le pourcentage de cellules tumorales exprimant PD-L1 est d'au moins 50 % est de 73 306 \$ par année de vie gagnée. Pour sa part, le ratio coût-utilité différentiel est de 92 234 \$/année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné). Ces ratios sont jugés élevés. Des analyses de sensibilité déterministes ont été effectuées et elles ont généré des ratios de 49 786 \$/QALY gagné à 118 071 \$/QALY gagné. Les autres indicateurs pharmacoéconomiques qui ont été considérés pour apprécier l'efficacité du pembrolizumab sont aussi jugés élevés. Pour l'ensemble de ces raisons, l'INESSS considère que ce médicament ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

Test compagnon

L'administration de ce médicament requiert la réalisation d'analyses visant à mesurer l'expression de PD-L1 dans les échantillons tumoraux des patients. La réalisation de ces analyses, soit environ 17 000, engendrerait des coûts additionnels variant de 1,4 M\$ à 1,9 M\$ (INESSS 2017).

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire pour le remboursement du pembrolizumab pour le traitement de première intention du CPNPC au stade métastatique, sans mutation de l'EGFR ou de réarrangement du gène ALK et dont le pourcentage de cellules

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

Impact budgétaire de l'ajout d'une indication reconnue à Keytruda^{MC} à la Liste des médicaments – Établissements pour le traitement de première intention du CPNPC au stade métastatique, sans mutation de l'EGFR ou de réarrangement du gène ALK et dont le pourcentage de cellules tumorales exprimant PD-L1 est d'au moins 50 %

		An 1	An 2	An 3	Total	
IMPACT BRUT						
Fabricant ^a	Établissements	███ \$	███ \$	███ \$	███ \$	
	Nombre de personnes	███	███	███	███	
INESSS	Établissements	26 976 141 \$	55 050 853 \$	66 448 285 \$	148 475 279 \$	
	Nombre de personnes	278	463	569	1 079 ^b	
IMPACT NET						
Fabricant ^a	Établissements	███ \$	███ \$	███ \$	███ \$	
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles				███ \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés				███ \$
INESSS	Établissements	16 030 552 \$	34 721 412 \$	37 029 819 \$	87 781 783 \$	
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^c				54 091 373 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^d				114 200 370 \$

- a Les estimations prennent en compte l'ajout d'une indication reconnue au pembrolizumab pour le traitement de première et de deuxième intention du CPNPC au stade métastatique.
- b Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse que certains patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.
- c Les estimations prennent en compte une proportion moins importante de CPNPC évalués avec des cellules tumorales exprimant au moins 50 % de PD-L1 (28 %); celle-ci est basée sur les résultats des études KEYNOTE-024 et KEYNOTE-010 (Herbst 2016), ainsi que sur un plus faible nombre de personnes atteintes d'un CPNPC, traitées en première intention (33 %).
- d Les estimations prennent en compte un plus grand nombre de personnes atteintes d'un CPNPC, traitées en première intention (53 %).

L'INESSS considère que la majorité des hypothèses émises par le fabricant sont réalistes. Toutefois, seul l'impact budgétaire relatif à la première intention de traitement est considéré. Les hypothèses modifiées sont les suivantes.

- Mesure de l'expression de PD-L1 : Selon les résultats de KEYNOTE-024, les experts consultés et les récents travaux de l'INESSS portant sur l'introduction, dans le *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*, de l'analyse mesurant l'expression de la protéine PD-L1 par immunohistochimie, la proportion des CPNPC évalués (88 %) serait plus élevée que celle présumée par le fabricant. Cette modification augmente les coûts.
- Proportion de patients traités : En première intention, les écrits scientifiques canadiens soumis par le fabricant rapportent une proportion variant de 26 % à 33 % (Sacher 2015 et Ho 2014) pour la période s'échelonnant de 1998 à 2009. Ces proportions, transposées aux trois prochaines années, sont jugées sous-estimées. Ce constat est justifié par le profil d'innocuité favorable du pembrolizumab par rapport aux chimiothérapies et la probabilité plus élevée d'obtenir un bénéfice clinique. De plus, l'INESSS suppose que le nombre de personnes refusant un traitement diminuerait de façon importante suivant un diagnostic de cancer métastatique. En s'appuyant, entre autres sur les données des trois dernières années de l'un des centres de référence pour le cancer du poumon, une proportion plus importante (43 %) que celle présumée par le fabricant est retenue. Cette modification augmente les coûts. En analyse de sensibilité, l'incertitude entourant cette valeur est prise en compte.
- Proportion de patients traités subséquentment : Les données de prolongation de l'étude KEYNOTE-024 (Brahmer 2017) montrent qu'une proportion plus élevée de sujets ont reçu

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

un traitement subséquent (64 %), comparativement à celle supposée par le fabricant (■ %). La modification de ce paramètre diminue les coûts estimés.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 87,8 M\$ (moyenne de 29,3 M\$/an) pourraient s'ajouter au budget des établissements au cours des trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue au pembrolizumab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse que 1 079 patients seraient traités au cours de ces années (nombre moyen annuel de 360 patients).

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

L'arrivée des immunothérapies ciblant PD-L1 dans l'arsenal thérapeutique de plusieurs cancers place le décideur dans une position difficile. D'un côté, les bienfaits de ces thérapies peuvent être très importants pour un nombre relativement élevé de personnes. De l'autre côté, le prix demandé pour ces thérapies à visée palliative est très élevé.

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

Coût d'opportunité lié à l'ajout d'une indication reconnue à Keytruda^{MC} – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 29 260 594 \$

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement du CPNPC métastatique avec le pembrolizumab	81 279 \$ en coût additionnel annuel moyen par patient	360 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures pour des soins infirmiers à domicile	69 \$/heure	424 0267 heures
Équivalent annuel en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	61 418 \$/place	476 places
Équivalent annuel en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	68 000 \$/lit	430 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	228 \$/jour	128 335 jours

Perspective du patient

Lors de l'évaluation du pembrolizumab, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patients ou de groupes de patients. Par conséquent, les éléments mentionnés dans la perspective du patient proviennent de la littérature grise, notamment de forums sur le cancer du poumon et de sites Web de groupes de défense des patients atteints de ce type de cancer.

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

Les personnes atteintes d'un CPNPC au stade métastatique sont confrontées à un pronostic sombre, leur espérance de vie étant généralement de moins de 5 ans. Celles-ci indiquent que la maladie provoque notamment de la fatigue, une perte d'appétit, de la toux et de la douleur. Elle en contraint certaines à restreindre leurs activités, à abandonner leur emploi ou à demeurer à la maison. La majorité d'entre elles mentionnent que les incertitudes quant à l'avenir et à l'accessibilité à de nouveaux médicaments engendrent fréquemment stress, dépression et insomnie et contribuent à la détérioration de leur qualité de vie, sans compter les conséquences sur leur vie familiale. Par conséquent, les patients témoignent d'un besoin de nouvelles thérapies efficaces et sécuritaires. Avoir accès à un médicament qui permettrait à certains patients de vivre plus longtemps et qui est peu toxique est considéré comme essentiel. Le pembrolizumab correspond donc à ce besoin thérapeutique recherché, en retardant d'environ 4 mois la progression de la maladie ou le décès chez certains patients, et en ayant un profil de toxicité favorable par rapport à celui des chimiothérapies.

Perspective du clinicien

Le pembrolizumab représente une avancée majeure pour le traitement de première intention des personnes atteintes d'un CPNPC au stade métastatique et sans mutation de l'EGFR ou de réarrangement du gène ALK. Il s'agit d'une immunothérapie qui permet de modifier le cours naturel de ce cancer chez certains patients. Actuellement, à ce stade de la maladie, les patients reçoivent une chimiothérapie à base de sels de platine. Ces dernières ont une efficacité modeste et un profil d'effets indésirables défavorable. L'appréciation de l'efficacité et de l'innocuité du pembrolizumab repose sur des données d'un niveau de preuve élevé. Celles-ci démontrent que le pembrolizumab retarde de 4,3 mois la progression de la maladie ou le décès comparativement à des chimiothérapies, chez les patients dont la tumeur exprime PD-L1 dans au moins 50 % des cellules. Le bénéfice est jugé d'une ampleur cliniquement importante. De plus, il permet l'obtention d'une réponse tumorale objective chez davantage de patients et sur une durée plus longue que dans le cas des chimiothérapies. Enfin, ce traitement est généralement bien toléré et est moins toxique que les chimiothérapies. Il est à noter que les patients ne devraient pas recevoir le pembrolizumab en deuxième intention s'il a été administré auparavant.

L'analyse de l'expression tumorale de PD-L1 chez les patients avant l'usage du pembrolizumab ne poserait pas de problème. Deux centres québécois offrent notamment le service, des tests commerciaux autorisés par Santé Canada sont disponibles, le délai d'attente pour l'obtention des résultats est court et les frais associés à l'analyse sont peu élevés. Il est à noter qu'actuellement, le dépistage de ce biomarqueur n'est pas effectué systématiquement chez les patients atteints d'un CPNPC de type épidermoïde, contrairement à ceux atteints d'un CPNPC de type non épidermoïde, mais l'accès à cette immunothérapie rendrait inévitable ce type d'analyse.

L'absence de remboursement d'un médicament dont la valeur thérapeutique est reconnue place les cliniciens dans une position difficile des points de vue juridique, éthique et déontologique. L'évolution de ces concepts conduit en effet à conclure que le respect des principes du consentement éclairé oblige le médecin à divulguer à son patient les diverses options de traitement appropriées. Les médecins estiment qu'ils ne satisferaient pas les exigences d'un consentement éclairé s'ils ne dévoilaient pas l'existence d'une option qui n'est pas inscrite à la *Liste des médicaments – Établissements*. Le médecin doit donc exposer les motifs de la

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

décision ministérielle. Les cliniciens sont également conscients des problèmes d'allocation des ressources. Ils témoignent d'une grande préoccupation quant au fardeau financier que l'ajout d'une indication à ce médicament à la liste imposerait aux établissements de santé.

Perspective du citoyen

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

Mais encore faudrait-il clarifier le sens même de l'exercice. Qu'entend-on exactement par « perspective citoyenne »? Il nous semble que ce concept devient plus clair lorsqu'on le met en parallèle avec la « perspective patient ». Celle-ci vise à donner voix aux patients et à leurs proches, à permettre la prise en compte d'éléments expérientiels qui ne peuvent être saisis par les sources classiques. Elle favorise également la prise en compte de connaissances d'un type autre que scientifique. Bien que le citoyen ait fait l'expérience de la maladie, il adopte une perspective plus distanciée, mais toujours empathique. La perspective citoyenne exige de considérer la santé parmi un ensemble de biens fondamentaux que l'État doit promouvoir. Le regard citoyen est d'une ampleur plus grande que celui du contribuable; ce dernier se préoccupe de l'impact de la fiscalité, alors que le premier se préoccupe du bien de l'ensemble des citoyens et des arbitrages nécessaires pour la réalisation des biens fondamentaux que sont la santé, l'éducation, le développement durable, la culture, etc. La préoccupation de l'équité domine le regard citoyen, qui est enfin particulièrement attentif aux mesures rendant possible le débat démocratique : participation des concernés, diffusion de l'information, régulation des conflits d'intérêts. Ajoutons un élément paradoxal : le regard citoyen perçoit la diversité des conceptions du monde, des valeurs et des représentations de la vie bonne. Il favorise un vivre-ensemble qui assume la diversité.

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

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

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

incontournables. Par ailleurs, l'« équitable » impose, en outre, la recherche de la juste proportion des ressources en fonction de la morbidité et de la mortalité associées à des problèmes de santé.

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

L'INESSS est d'avis qu'aux yeux d'un citoyen, il serait raisonnable de convenir que le pembrolizumab représente une option thérapeutique qui peut être jugée importante, puisqu'elle permet de prolonger la survie sans progression de la maladie chez les patients atteints d'un CPNPC métastatique et qu'elle est moins toxique que les chimiothérapies. Cependant, dans une perspective de justice distributive, son remboursement ne constitue pas une décision responsable, juste et équitable, compte tenu du prix soumis par le fabricant. Il serait donc nécessaire que ce dernier participe à des mesures d'atténuation du fardeau économique.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du CSEMI qui se sont prévalus de leur droit de vote sont unanimement d'avis qu'il est raisonnable d'ajouter une indication reconnue au pembrolizumab sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de première intention du CPNPC au stade métastatique, sans mutation de l'EGFR ou de réarrangement du gène ALK et dont le pourcentage de cellules tumorales exprimant PD-L1 est d'au moins 50 %, si la condition suivante est respectée :

Ce produit doit faire l'objet d'une mesure d'atténuation du fardeau économique visant à rendre acceptable le rapport entre le coût et l'efficacité, en tenant compte des éléments suivants :

- Comparativement à des chimiothérapies à base de sels de platine, le ratio coût-utilité différentiel estimé par l'INESSS est de 92 234 \$/QALY gagné, ce qui est jugé élevé.
- Le ratio est grandement influencé par le prix du nivolumab, soit un traitement administré à la suite d'un échec à une chimiothérapie à base de sels de platine. Considérant que ce produit coûteux et jugé non efficient au prix soumis par le fabricant a fait l'objet d'une entente de négociation, il résulte que chaque réduction de 1 % du prix du nivolumab augmente le ratio différentiel de 717 \$/QALY gagné.
- L'ajout d'une indication reconnue au pembrolizumab conduirait à un impact budgétaire net de 87,8 M\$ sur trois ans.
- Cet impact budgétaire est grandement influencé par le prix du nivolumab. De fait,

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

chaque point de pourcentage de réduction de prix du nivolumab augmente d'environ 570 000 \$ l'impact budgétaire net.

- Des coûts additionnels variant de 1,4 M\$ à 1,9 M\$ sont à prévoir pour la réalisation d'analyses visant à évaluer l'expression tumorale de PD-L1.

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

Motifs de la position unanime

- Le pembrolizumab retarde la progression de la maladie d'environ 4,3 mois comparativement à des chimiothérapies, ce qui est jugé important cliniquement.
- Il permet à une proportion plus élevée de patients d'obtenir une réponse tumorale objective durable par rapport à des chimiothérapies.
- Des données récentes permettent de recommander son arrêt après 24 mois de traitement, mais celles-ci ne nous informent pas sur la réinduction en cas de progression de la maladie.
- Sa toxicité est faible comparativement à des chimiothérapies et il est généralement bien toléré.
- Il pourrait améliorer la qualité de vie des patients et atténuer les symptômes comparativement à des chimiothérapies.
- Il représenterait une option de traitement additionnelle qui pourrait combler un besoin de santé important à ce stade de la maladie.
- Comparativement à des chimiothérapies à base de sels de platine, le ratio coût-utilité différentiel est jugé élevé.
- Il s'agit d'un médicament très coûteux et son usage engendrerait des coûts très importants sur le budget des établissements.
- L'ajout d'une indication reconnue au pembrolizumab représente un coût d'opportunité majeur pour les établissements de santé et, plus spécifiquement, pour les centres de référence et affiliés, désignés pour le traitement du cancer du poumon.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et coll.** Health-related quality of life for pembrolizumab vs chemotherapy in advanced NSCLC with PD-L1 TPS 50%: Data from KEYNOTE-024. IASLC 2016, Abstract PL04a.01 [En ligne. Page consultée le 22 mars 2017] : [http://www.jto.org/article/S1556-0864\(16\)31251-5/abstract](http://www.jto.org/article/S1556-0864(16)31251-5/abstract).
- **Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et coll.** Progression after the next line of therapy (PFS2) and updated OS among patients (pts) with advanced NSCLC and PD-L1 tumor proportion score (TPS) \geq 50% enrolled in KEYNOTE-024. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 9000) [En ligne. Page consultée le 8 juin 2017] : http://abstracts.asco.org/199/AbstView_199_185172.html
- **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et coll.** New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009; 45:228-47.
- **Herbst RS, Garon EB, Kim D, et coll.** KEYNOTE-010: Durable clinical benefit in patients with previously treated, PD-L1-expressing NSCLC who completed pembrolizumab. IASLC 2016, abstract 6769. [En ligne. Page consultée le 22 mars 2017]: http://library.iaslc.org/search?search_keyword=Pembrolizumab
- **Herbst RS, Baas P, Kim DW et coll.** Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet. 2016; 387(10027):1540-50.

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

- **Ho C, Ramsden K, Zhai Y, et coll.** Less toxic chemotherapy improves uptake of all lines of chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a 10-year retrospective population-based review. *J Thorac Oncol.* 2014 9(8):1180-6.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Expression de la protéine PD-L1 par immunohistochimie dans le cancer du poumon non à petites cellules (référence – 2016.03.002); juin 2017.
- **Merck.** Monographie de produit de Keytruda^{MC}. Montréal; mois 2017.
- **Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et coll.** Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(19):1823-33.
- **Sacher AG, Le LW, Lau A, et coll.** Real-world chemotherapy treatment patterns in metastatic non-small cell lung cancer: Are patients undertreated? *Cancer.* 2015; 121(15):2562-9.

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

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