

Recommandation en vue du remboursement

Pembrolizumab (Keytruda)

Indication : En combinaison avec une chimiothérapie contenant une fluoropyrimidine et un sel de platine, dans le traitement de première intention de l'adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction œsogastrique (JOG) inopérable localement avancé ou métastatique sans surexpression du récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2-) chez l'adulte.

Promoteur : Merck Canada

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.

Résumé

Quelle est notre recommandation concernant le remboursement de Keytruda?

L'Agence des médicaments du Canada recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Keytruda dans le traitement de l'adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction œsogastrique (JOG) inopérable localement avancé ou métastatique sans surexpression du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2-), sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Keytruda ne doit être remboursé que chez les patients qui n'ont pas déjà reçu de traitement contre un cancer HER2- de l'estomac ou de la JOG avancé ou métastatique et qui présentent un bon indice fonctionnel.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Keytruda ne doit être remboursé que s'il est prescrit en combinaison avec une chimiothérapie contenant une fluoropyrimidine et un sel de platine par une personne clinicienne possédant une expertise et une expérience du traitement du cancer de l'estomac et de la JOG; de plus, le coût de Keytruda en combinaison avec la chimiothérapie doit être réduit de manière à ce que, pour le régime d'assurance médicaments, il ne dépasse pas celui du traitement par le nivolumab en combinaison avec une chimiothérapie.

Pourquoi formulons-nous cette recommandation?

- Des données probantes issues d'un essai clinique montrent que le traitement par Keytruda, en ajout à une chimiothérapie contenant une fluoropyrimidine et un sel de platine, entraîne une amélioration de la survie et peut retarder la progression du cancer.
- Keytruda répond aux besoins des patients en ce qui a trait au ralentissement de la progression de la maladie et à la prolongation de la survie, et est peu susceptible de détériorer la qualité de vie liée à la santé (QVLS).
- À la lumière de notre évaluation des données d'économie de la santé, Keytruda ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Le Comité estime que les données probantes sont insuffisantes pour justifier un surcoût de Keytruda par rapport au nivolumab, tous deux administrés en combinaison avec une chimiothérapie.

Résumé

- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Keytruda, en combinaison avec une chimiothérapie contenant une fluoropyrimidine et un sel de platine, devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics environ 2,1 millions de dollars sur les trois prochaines années.

Autres renseignements

Qu'est-ce que le cancer de l'estomac ou de la jonction œsogastrique?

Les cancers de l'estomac et de la jonction œsogastrique surviennent respectivement dans l'estomac, et à la jonction entre l'œsophage et l'estomac. La plupart du temps, il s'agit d'adénocarcinomes. On dit que le cancer est localement avancé s'il s'est propagé dans l'estomac ou la JOG et qu'il est métastatique s'il a migré vers une autre partie du corps. Au Canada, le taux de survie à 5 ans chez les patients atteints d'un cancer de l'estomac ou de la JOG est de 29 %. Si le cancer est métastatique, ce taux chute à 6,6 %.

Besoins non comblés en contexte de cancer de l'estomac ou de la jonction œsogastrique

Bon nombre de personnes ayant un cancer de l'estomac ou de la JOG HER2- ne répondent pas aux options thérapeutiques proposées. Même chez les personnes qui répondent au traitement, la survie demeure limitée.

Combien coûte Keytruda?

Le traitement par Keytruda devrait coûter environ 11 733 \$ par cycle de 28 jours, par personne.

Recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA (CEEP) recommande le remboursement du pembrolizumab en combinaison avec une chimiothérapie contenant une fluoropyrimidine et un sel de platine dans le traitement de l'adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction œsogastrique (JOG) inopérable localement avancé ou métastatique chez l'adulte dont la tumeur ne surexprime pas le récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2-), sous réserve des conditions énoncées au [tableau 1](#).

Justification

Des données probantes issues d'un essai clinique randomisé de phase III mené en double insu (KEYNOTE-859; N = 1 579) montrent que le pembrolizumab, en ajout à une bichimiothérapie contenant une fluoropyrimidine et un sel de platine, procure un bénéfice clinique supplémentaire aux personnes atteintes d'adénocarcinome de l'estomac ou de la JOG inopérable localement avancé ou métastatique HER2-. L'essai KEYNOTE-859 montre que, comparativement à la chimiothérapie seule, le traitement par le pembrolizumab combiné à la chimiothérapie est associé à des améliorations statistiquement significatives et cliniquement importantes de la survie globale (SG) chez les patients ayant un score combiné positif (SCP) du ligand 1 de la protéine à mort cellulaire programmée (PD-L1) d'au moins 10 (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,65; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,53 à 0,79), chez les patients ayant un SCP du PD-L1 d'au moins 1 (RRI = 0,74; IC à 95 % de 0,65 à 0,83) et chez tous les patients randomisés sans égard au SCP du PD-L1 (RRI stratifié = 0,78; IC à 95 % de 0,70 à 0,87). Les résultats pour la survie sans progression (SSP) vont dans le même sens que ceux pour la SG (RRI stratifié pour tous les patients randomisés = 0,76; IC à 95 % de 0,67 à 0,85). Les effets indésirables associés à l'immunothérapie sont plus fréquents dans le groupe recevant le pembrolizumab; toutefois, le CEEP estime que le profil d'innocuité du pembrolizumab en combinaison avec la chimiothérapie est acceptable et conforme au profil d'innocuité connu du pembrolizumab. Il est impossible de tirer des conclusions sur la QVLS en raison du caractère exploratoire de ces critères d'évaluation dans l'essai, de l'absence d'estimations de la différence minimale importante chez les patients atteints d'un cancer de l'estomac ou de la JOG et de la forte proportion de données manquantes. Cependant, les résultats de l'essai laissent penser que la QVLS n'est pas inférieure dans le groupe recevant le pembrolizumab et la chimiothérapie que dans celui recevant le placebo et la chimiothérapie, et que le traitement à l'étude pourrait atténuer les symptômes de douleur.

Les patients manifestent le besoin de disposer d'options thérapeutiques plus efficaces et accessibles qui prolongent la survie, qui ont peu d'effets secondaires et qui améliorent leur qualité de vie et celle des aidants, et dont le mode d'administration est pratique. L'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie répond à certains des besoins soulevés par les patients, en ce sens qu'il s'agit d'une option thérapeutique additionnelle qui améliore la SG, qui maintient la QVLS ou ne la détériore que très peu, et qui possède un profil d'innocuité maîtrisable.

Si l'on se fie au prix indiqué par le promoteur pour le pembrolizumab et aux prix courants accessibles au public pour les autres médicaments, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du pembrolizumab en

combinaison avec une chimiothérapie est de 153 779 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée comparativement à la chimiothérapie seule, et le traitement à l'étude est associé à des coûts et à un gain d'AVAQ semblables lorsqu'on le compare au nivolumab en combinaison avec la chimiothérapie. À ce RCED, le pembrolizumab en combinaison avec une chimiothérapie n'est pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée chez les patients atteints d'un adénocarcinome de l'estomac ou de la JOG comparativement à la chimiothérapie seule. Comme on considère que les deux traitements ont une efficacité semblable, le coût total du traitement par le pembrolizumab en combinaison avec la chimiothérapie ne devrait pas dépasser celui du traitement par le nivolumab en combinaison avec la chimiothérapie.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Amorce du traitement		
1. Le traitement par le pembrolizumab en combinaison avec une chimiothérapie contenant une fluoropyrimidine et un sel de platine est amorcé chez les patients présentant toutes les caractéristiques suivantes : 1.1. âge de 18 ans ou plus; 1.2. adénocarcinome de l'estomac ou de la JOG inopérable localement avancé ou métastatique HER2-, jamais encore traité.	Les données probantes issues de l'essai KEYNOTE-859 montrent une prolongation statistiquement significative de la SG et de la SSP chez les patients présentant des caractéristiques énumérées dans cette condition.	—
2. Les patients ne correspondent pas à l'un des cas de figure suivants : 2.1. métastases actives au SNC; 2.2. antécédents de traitement par un médicament anti-PD-1, anti-PD-L1 ou anti-PD-L2 en contexte de maladie avancée ou métastatique.	L'essai KEYNOTE-859 exclut les patients ayant des métastases actives au SNC et ceux ayant déjà reçu un traitement anti-PD-1, anti-PD-L1 ou anti-PD-L2, ou un médicament dirigé contre un autre récepteur stimulateur ou co-inhibiteur des lymphocytes T. Ainsi, le bénéfice potentiel du pembrolizumab combiné à la chimiothérapie chez ces personnes n'a pas été démontré.	Le CEEP et les cliniciens experts estiment raisonnable d'offrir le traitement par le pembrolizumab en combinaison avec la chimiothérapie aux patients ayant déjà reçu un traitement adjuvant par un anti-PD-1, un anti-PD-L1 ou un anti-PD-L2, si leur maladie est localement avancée ou métastatique et s'il s'est écoulé au moins six mois entre la fin du traitement adjuvant et la récurrence de la maladie.
3. Les patients présentent un bon indice fonctionnel.	L'essai KEYNOTE-859 admet les patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1.	Le CEEP et les cliniciens experts s'accordent pour dire que les personnes présentant un indice fonctionnel ECOG supérieur à 1 pourraient également être admissibles, à la discrétion du médecin traitant.
Arrêt du traitement		
4. Le traitement par le pembrolizumab est arrêté si l'une des situations	Tout comme dans la pratique clinique, les patients de l'essai KEYNOTE-859	Le CEEP et les cliniciens experts sont d'accord pour dire qu'il serait

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
<p>suyvantes survient :</p> <p>4.1. progression clinique de la maladie;</p> <p>4.2. effets toxiques inacceptables;</p> <p>4.3. 24 mois de traitement (p. ex. 35 cycles si le médicament est administré toutes les 3 semaines).</p>	<p>abandonnent le traitement s'il y a progression de la maladie ou apparition d'effets toxiques inacceptables. Les patients de l'essai KEYNOTE-859 reçoivent le pembrolizumab pendant un maximum de 35 cycles (environ 24 mois).</p>	<p>acceptable d'administrer de nouveau le pembrolizumab en cas de récurrence (jusqu'à 17 doses supplémentaires toutes les 3 semaines ou pendant 12 mois) à la discrétion du médecin traitant, chez les personnes qui ont cessé le pembrolizumab après 2 ans de traitement sans qu'il y ait progression de la maladie ou après obtention d'une réponse complète.</p>
<p>5. Un composant du traitement peut être interrompu à la discrétion du médecin traitant en cas d'effets indésirables.</p>	<p>Dans l'essai KEYNOTE-859, il était possible d'interrompre ou de cesser la prise d'un composant du traitement (pembrolizumab ou chimiothérapie) pour cause d'effets toxiques, et le traitement par l'autre composant pouvait se poursuivre.</p>	<p>—</p>
Prescription		
<p>6. Le pembrolizumab en combinaison avec la chimiothérapie est prescrit par des personnes cliniciennes possédant une expertise et une expérience du traitement du cancer de l'estomac et de la JOG. Le traitement est administré dans des établissements dotés d'une expertise dans l'administration de traitements à action générale et la prise en charge des effets secondaires associés à l'immunothérapie.</p>	<p>Cette condition vise à s'assurer que le traitement n'est prescrit qu'aux personnes chez qui il est approprié et que les effets indésirables sont maîtrisés de façon optimale et rapide.</p>	<p>—</p>
<p>7. Le pembrolizumab est prescrit en combinaison avec une chimiothérapie contenant une fluoropyrimidine et un sel de platine.</p>	<p>Dans l'essai KEYNOTE-859, le pembrolizumab est administré en combinaison avec le 5-fluorouracile et le cisplatine ou avec la capécitabine et l'oxaliplatine. Il n'y a aucune donnée probante appuyant un bénéfice clinique du pembrolizumab en monothérapie.</p>	<p>—</p>
Prix		
<p>8. Le prix du pembrolizumab en combinaison avec la chimiothérapie est négocié de sorte que le coût pour le régime d'assurance médicaments ne dépasse pas celui du traitement par le nivolumab en combinaison avec la chimiothérapie.</p>	<p>Selon les résultats de la métaanalyse en réseau, l'opinion des cliniciens experts et les données du modèle pharmacoéconomique, la SG et la SSP sont semblables chez les patients traités par le pembrolizumab combiné à une chimiothérapie ou par le nivolumab combiné à une chimiothérapie. Ainsi, les données probantes sont insuffisantes pour justifier le prix plus élevé du pembrolizumab par rapport à celui</p>	<p>—</p>

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
	du nivolumab dans le traitement de l'adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction œsogastrique.	

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HER2 = récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2; SNC = système nerveux central

Points de discussion

- Les résultats de l'essai de phase III KEYNOTE-859 montrent que le traitement de première intention par le pembrolizumab en combinaison avec une chimiothérapie contenant une fluoropyrimidine et un sel de platine procure une amélioration de la SG et de la SSP comparativement à la chimiothérapie seule chez l'adulte atteint d'un adénocarcinome de l'estomac ou de la JOG inopérable localement avancé ou métastatique HER2-. La différence de risques du bénéfice lié à la SG à 12 mois [REDACTED] et à 30 mois [REDACTED] atteint le seuil de signification clinique déterminé par les experts (soit de 10 % à 15 %), à l'avantage du pembrolizumab en combinaison avec la chimiothérapie. Les limites inférieures des intervalles de confiance à 95 % correspondants sont compatibles avec une différence cliniquement peu ou pas importante à 12 mois. Cependant, l'évaluation des données probantes selon la méthode GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations) indique avec un degré de certitude élevé que l'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie entraîne une augmentation d'importance clinique de la probabilité de survie à 30 mois comparativement au placebo combiné à la chimiothérapie.
- L'essai KEYNOTE-859 recrute les patients sans égard au statut d'expression de PD-L1. Cependant, plus de 78 % des patients dans les deux groupes de traitement ont un SCP de PD-L1 d'au moins 1. Les résultats de la population complète de l'étude et du sous-groupe exprimant PD-L1 sont semblables, et le bénéfice clinique observé dans la population complète de l'étude semble provenir du sous-groupe exprimant PD-L1. Également, dans l'essai KEYNOTE-859, les patients ayant un SCP de PD-L1 supérieur à 10 semblent tirer le plus grand bénéfice du traitement par le pembrolizumab.
- En l'absence de comparaison directe entre le pembrolizumab et le nivolumab pour l'indication d'intérêt, le CEEP examine les données probantes issues des comparaisons de traitements indirectes soumises par le promoteur. Ces dernières laissent croire que la différence sur le plan de la SG et de la SSP est minime ou inexistante entre le pembrolizumab et le nivolumab en ajout à une chimiothérapie contenant une fluoropyrimidine et un sel de platine chez les patients atteints d'un adénocarcinome de l'estomac ou de la JOG inopérable localement avancé ou métastatique HER2-. Cependant, les données probantes indirectes sont incertaines en raison de l'hétérogénéité clinique et méthodologique entre les études incluses dans le réseau. Le CEEP partage l'avis des cliniciens experts selon lequel le choix entre le pembrolizumab et le nivolumab, dans la pratique clinique, dépendra de la préférence du médecin traitant et du patient.

- L'analyse du statut HER2 sera nécessaire pour la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement du pembrolizumab chez les patients atteints d'un adénocarcinome de l'estomac ou de la JOG inopérable localement avancé ou métastatique HER2-. Toutefois, la chimiothérapie peut être amorcée en attendant les résultats de l'analyse du statut HER2 et le pembrolizumab peut être ajouté au moment de la confirmation du statut négatif. S'il n'est pas possible de déterminer si HER2 est exprimé ou non (p. ex. tissu insuffisant pour le test), on peut envisager le traitement par le pembrolizumab en combinaison avec la chimiothérapie.
- Bien que l'analyse de PD-L1 ne soit pas requise pour la mise en œuvre de la recommandation de remboursement du pembrolizumab chez cette population, lorsque disponibles, les résultats de l'analyse de PD-L1 peuvent être une source d'information pertinente pour permettre aux cliniciens de discuter des bénéfices attendus du traitement avec le patient et sa famille. Le CEEP examine également les observations du groupe de patients, qui mettent l'accent sur l'importance de l'accessibilité du dépistage des biomarqueurs dès l'apparition de la maladie chez le patient dans l'ensemble des provinces et territoires et des centres de traitement.

Pour connaître le contenu des sections **Contexte**, **Sources d'information utilisées par le Comité**, **Points de vue des parties prenantes**, **Données probantes cliniques** et **Données probantes économiques**, veuillez consulter la recommandation anglaise.

Comité d'experts en examen du PPEA

Membres du Comité

Les D^s Maureen Trudeau (présidente), Phillip Blanchette, Kelvin Chan, Matthew Cheung, Michael Crump, Jennifer Fishman, Yoo-Joung Ko, Christian Kollmannsberger, Catherine Moltzan, Anca Prica, Adam Raymakers, Patricia Tang, Marianne Taylor et W. Dominika Wranik, MM. Daryl Bell et Terry Hawrysh, et M^{me} Amy Peasgood.

Date de la réunion : Le 14 août 2024

Absences : Quatre membres sont absents.

Conflits d'intérêts : Aucun.



Canada's Drug Agency
L'Agence des médicaments du Canada
Drugs, Health Technologies and Systems. Médicaments, technologies de la santé et systèmes.

ISSN : 2563-6596

L'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC) est une organisation pancanadienne de la santé. Créés et financés par les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, nous sommes chargés d'améliorer la coordination, l'harmonisation et la valeur publique au sein du paysage des médicaments et des technologies de la santé au pays. Nous fournissons aux dirigeants des systèmes de santé des données probantes et des conseils indépendants pour les aider à prendre des décisions éclairées sur les médicaments, les technologies de la santé et les systèmes de santé, et nous collaborons avec des partenaires nationaux et internationaux afin de renforcer notre influence collective.

Avis de non-responsabilité : Bien que CDA-AMC ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu au moment de la publication, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'utilisation de ces renseignements est soumise au présent avis et aux modalités d'utilisation disponibles au cda-amc.ca/fr.

L'information que renferme le présent document est rendue accessible à titre informatif et éducatif seulement, et ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel dans un contexte de prise de décisions. Vous acceptez l'entière responsabilité de l'utilisation des renseignements et vous vous y fiez à vos propres risques.

CDA-AMC n'appuie ou ne promeut aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de CDA-AMC. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (en activité sous le nom de CDA-AMC) et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au document.

Toute question ou demande d'information sur ce rapport peut être adressée à demandes@cda-amc.ca.