

Recommandation en vue du remboursement

# Pembrolizumab (Keytruda)

**Indication :** En combinaison avec le pémétréxed et une chimiothérapie à base de sels de platine, dans le traitement de première intention du mésothéliome pleural malin non résécable, avancé ou métastatique, chez l'adulte.

**Promoteur :** Merck Canada.

**Recommandation finale :** Rembourser sous réserve de conditions.

# Résumé

## Quelle est la recommandation concernant le remboursement de Keytruda?

L'Agence des médicaments du Canada recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Keytruda, en combinaison avec le pémétréxed et une chimiothérapie à base de sels de platine, dans le traitement du mésothéliome pleural malin (MPM) non résécable avancé ou métastatique, sous réserve de certaines conditions.

### Qui est admissible?

Keytruda en combinaison avec le pémétréxed et une chimiothérapie à base de sels de platine doit être remboursé uniquement chez les adultes n'ayant pas reçu de traitement à action générale antérieur du MPM et dont l'état de santé est assez bon (en fonction de leur indice fonctionnel) au début du traitement.

### Quelles sont les conditions de remboursement?

Keytruda en combinaison avec le pémétréxed et une chimiothérapie à base de sels de platine ne doit être remboursé que s'il est prescrit par des médecins d'expérience en immunooncologie et en traitement du MPM; son cout ne doit pas excéder le cout pour les régimes d'assurance médicaments du traitement par le nivolumab-ipilimumab.

### Pourquoi CDA-AMC formule-t-elle cette recommandation?

- Selon les données probantes issues d'un essai clinique, Keytruda en combinaison avec le pémétréxed et une chimiothérapie à base de sels de platine améliore la survie globale des adultes présentant un MPM non résécable avancé ou métastatique qui ont un bon indice fonctionnel et n'ont pas déjà reçu un traitement du MPM, par rapport à la chimiothérapie seule.
- À la lumière de l'évaluation menée par CDA-AMC sur les 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 a déterminé que les données probantes sont insuffisantes pour justifier le cout plus élevé de Keytruda par rapport au nivolumab combiné à l'ipilimumab pendant la durée du traitement.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Keytruda devrait faire économiser aux régimes d'assurance médicaments publics environ 488 202 \$ sur les trois prochaines années. Cependant, le véritable impact budgétaire est incertain et dépend des hypothèses sur l'intensité

# Résumé

relative des doses, du schéma thérapeutique et des parts de marché captées par le pembrolizumab.

## Autres renseignements

### Qu'est-ce que le mésothéliome pleural malin?

Le MPM est un cancer rare du mésothéliome pleural, une membrane cellulaire qui recouvre les poumons. L'exposition à l'amiante, souvent de nombreuses années avant le diagnostic, en est une cause fréquente. Au Canada (hors Québec), il y a eu 460 cas de MPM en 2019, principalement chez les hommes. Le MPM est un cancer agressif. En effet, le pronostic avec un diagnostic de MPM est mauvais, et la survie médiane (lorsque la moitié des personnes atteintes de ce cancer sont toujours en vie) est d'environ un an.

### Besoins non comblés des patients et patientes présentant un mésothéliome pleural malin

Comme la maladie est souvent à un stade avancé au moment où les symptômes apparaissent, les personnes atteintes ne sont alors plus admissibles à la chirurgie. Malgré la chimiothérapie, le taux de survie est faible; il est donc nécessaire de trouver de nouvelles options de traitement qui permettent aux patients et patientes de vivre plus longtemps tout en ayant une bonne qualité de vie.

### Combien coute Keytruda combiné à une chimiothérapie?

Le traitement par Keytruda en combinaison avec le pémétréxed et une chimiothérapie à base de sels de platine devrait couter entre 9 655 \$ et 10 235 \$ par personne par cycle de 21 jours.

## Recommandation

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) recommande le remboursement du pembrolizumab, en combinaison avec le pémétréxed et une chimiothérapie à base de sels de platine, dans le traitement du mésothéliome pleural malin (MPM) non résecable avancé ou métastatique, sous réserve des conditions énoncées au [tableau 1](#).

## Justification

Étant donné le mauvais pronostic et la morbidité importante du mésothéliome pleural malin (MPM) non résecable avancé ou métastatique, il y a un besoin de nouvelles options de traitement de première intention de cette maladie. Selon les données probantes issues d'un essai clinique randomisé (ECR) mené en mode ouvert (essai KEYNOTE-483, N = 440), le traitement par le pembrolizumab en combinaison avec une chimiothérapie prolonge probablement la survie par rapport à la chimiothérapie seule. L'estimation de la probabilité de survie globale (SG) selon la méthode de Kaplan-Meier est plus élevée de 6,2 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % de -2,8 % à 15,2 %) à 24 mois, et plus élevée de 8,1 % (IC à 95 % de -0,2 % à 16,4 %) à 36 mois, chez les personnes qui ont reçu le pembrolizumab combiné à une chimiothérapie par rapport à celles qui ont reçu seulement la chimiothérapie. La probabilité de SG aux deux points de mesure dépasse le seuil d'importance clinique de 5 % défini par les médecins dont l'expertise clinique a été sollicitée, même si la limite inférieure des IC est inférieure à 0, ce qui cause de l'incertitude. Le rapport des risques instantanés (RRI) pour la SG est à l'avantage du traitement de combinaison par le pembrolizumab et une chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule (RRI de 0,79; IC à 95 % de 0,64 à 0,98). Pour ce qui est de la qualité de vie liée à la santé (QVLS), le pembrolizumab combiné à une chimiothérapie n'entraînerait que peu, voire pas de différence de QVLS par rapport à la chimiothérapie seule, mais cette donnée se fonde sur des données probantes de faible degré de certitude imprécises et indirectes, en raison de la courte période de suivi de 15 semaines. Selon l'essai, le traitement par le pembrolizumab combiné à une chimiothérapie augmente probablement la proportion de personnes présentant des événements indésirables graves (EIG) ou abandonnant le traitement en raison d'événements indésirables (EI) par rapport à la chimiothérapie seule. Cependant, le CEEP estime que les effets indésirables du traitement de combinaison sont maîtrisables, car le traitement devrait n'être prescrit et surveillé que par des médecins en pratique clinique possédant de l'expérience dans le traitement du MPM.

En l'absence de comparaisons directes, le CEEP se penche sur une comparaison de traitements indirecte (CTI) fournie par le promoteur, qui estime l'efficacité comparative du pembrolizumab combiné à une chimiothérapie à celle du nivolumab combiné à l'ipilimumab. Cette CTI comporte des limites, parmi lesquelles une hétérogénéité entre les études incluses possiblement non prise en compte (p. ex. le stade de la maladie au départ) et la variation des résultats selon le modèle d'analyse utilisé, et selon que les hypothèses des risques proportionnels pour l'analyse du temps écoulé avant la survenue d'un événement se vérifiaient ou non. Même si les estimations ponctuelles de la SG sont généralement à l'avantage du nivolumab combiné à l'ipilimumab, et les estimations de la survie sans progression (SSP), à l'avantage du pembrolizumab combiné à une chimiothérapie, les différences ne sont pas statistiquement significatives

en raison de l'ampleur des IC et de l'absence de différence d'effet entre les traitements. Par conséquent, il n'est pas possible de déterminer avec certitude qu'il existe une différence d'efficacité entre ces schémas thérapeutiques pour ce qui est de la SG et de la SSP. La CTI ne fournit pas de comparaisons des données sur la QVLS et les effets nuisibles, et on ne connaît pas les effets comparatifs du pembrolizumab combiné à une chimiothérapie et du nivolumab combiné à l'ipilimumab.

Les personnes atteintes soulèvent le besoin de traitements accessibles et efficaces, qui réduisent les symptômes liés au MPM, retardent la progression de la maladie, prolongent la survie, entraînent une réponse améliorée et durable, améliorent la QVLS et entraînent peu d'effets indésirables. Le pembrolizumab combiné à une chimiothérapie répond à certains de ces besoins, car il s'agit d'une nouvelle option thérapeutique de première intention qui améliore la SG, la SSP et le taux de réponse objective (TRO) et qui pourrait entraîner moins d'EI d'origine immunitaire par rapport à la double immunothérapie par le nivolumab combiné à l'ipilimumab. Si l'on se fie au prix soumis par le promoteur pour le pembrolizumab combiné à une chimiothérapie et aux prix accessibles au public pour le nivolumab et l'ipilimumab, le pembrolizumab combiné à une chimiothérapie est moins coûteux que le nivolumab combiné à l'ipilimumab. Comme le pembrolizumab combiné à une chimiothérapie est jugé aussi efficace que le nivolumab combiné à l'ipilimumab, le coût total du traitement par le pembrolizumab combiné à une chimiothérapie ne devrait pas dépasser celui du nivolumab combiné à l'ipilimumab.

**Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification**

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
<b>Amorce du traitement</b>		
1. Le traitement par le pembrolizumab combiné au pémétréxed et à une CSP (cisplatine ou carboplatine) est remboursé chez les personnes qui n'ont jamais reçu de traitement à action générale du MPM.	Dans l'essai KEYNOTE-483, le traitement par le pembrolizumab combiné au pémétréxed et à une CSP (cisplatine ou carboplatine) a procuré un bénéfice clinique par rapport à la chimiothérapie seule chez les personnes qui n'avaient jamais reçu de traitement du MPM. Celles qui avaient déjà reçu un traitement du MPM étaient exclues de l'essai KEYNOTE-483.	Selon le protocole de l'essai KEYNOTE-483, les traitements antérieurs du MPM qui mènent à l'exclusion de patients et patientes sont les suivants : chimiothérapie d'une maladie avancée ou métastatique; immunothérapie, quel que soit le stade de la maladie; traitement par des petites molécules ciblées, des médicaments biologiques, virothérapie ou inhibiteurs de l'angiogenèse en cas de maladie avancée ou métastatique; et radiothérapie thoracique, à moins que la progression de la maladie ne soit clairement confirmée. Les personnes ayant déjà reçu une chimiothérapie à action générale néoadjuvante sont exclues, à moins que la dernière dose ait été administrée au moins 12 mois avant l'inscription à l'étude.
2. L'indice fonctionnel est bon.	L'essai KEYNOTE-483 a exclu les patients et patientes dont l'indice fonctionnel ECOG était supérieur à 1 au départ. Dans leurs observations au CEEP, les médecins dont l'expertise	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
	clinique a été sollicitée notent que les patients et patientes ayant un indice fonctionnel ECOG de 2 ou plus pourraient recevoir le pembrolizumab combiné à une chimiothérapie, car leur indice fonctionnel pourrait être associé à des symptômes tumoraux susceptibles d'être atténués par le traitement.	
<b>Arrêt</b>		
3. Le remboursement du traitement cesse lors de la progression de la maladie selon les critères RECIST modifiés ou de l'apparition d'effets toxiques non maîtrisables ou graves associés au traitement.	Dans l'essai KEYNOTE-483, le pembrolizumab combiné à une chimiothérapie était arrêté lors de la progression de la maladie ou de l'apparition d'effets toxiques inacceptables.	—
4. La durée maximale du remboursement est de deux ans.	Les patients et patientes participant à l'essai KEYNOTE-483 recevaient le pembrolizumab à raison de 200 mg toutes les 3 semaines pendant au maximum 35 cycles (2 ans) en combinaison avec le pémétréxed et une chimiothérapie à base de sels de platine pendant au maximum 6 cycles.	—
<b>Prescription</b>		
5. Le pembrolizumab combiné au pémétréxed et à une CSP est prescrit par des médecins en pratique clinique et des centres spécialisés en immunoncologie et expérimentés dans le traitement du MPM.	Cette condition vise à s'assurer que le pembrolizumab combiné à une chimiothérapie n'est prescrit qu'aux personnes auxquelles il convient, et que les effets toxiques sont pris en charge adéquatement.	—
<b>Prix</b>		
6. Le prix du pembrolizumab combiné à une chimiothérapie est négocié de sorte que son cout pour le régime d'assurance médicaments ne dépasse pas celui du nivolumab combiné à l'ipilimumab.	Selon les résultats de l'examen clinique de CDA-AMC, les données probantes accessibles ne permettent pas d'établir la supériorité, l'infériorité ou l'équivalence du pembrolizumab combiné à une chimiothérapie par rapport au nivolumab combiné à l'ipilimumab. D'après la CTI soumise par le promoteur, les résultats de SG sont à l'avantage du nivolumab combiné à l'ipilimumab par rapport au pembrolizumab combiné à une chimiothérapie, tandis que ceux de SSP sont à l'avantage du pembrolizumab combiné à une chimiothérapie par rapport au nivolumab combiné à l'ipilimumab; cependant, dans les	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
	deux cas, la différence n'était pas statistiquement significative. D'autres paramètres, comme le TRO et la QVLS, n'ont pas été inclus dans l'analyse économique du promoteur sur le pembrolizumab combiné à une chimiothérapie. Par conséquent, les données probantes sont insuffisantes pour justifier un surcout du traitement par le pembrolizumab combiné à une chimiothérapie par rapport au nivolumab combiné à l'ipilimumab.	

CSP = chimiothérapie à base de sels de platine; CTI = comparaison de traitements indirecte; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; MPM = mésothéliome pleural malin; RECIST = critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides; QVLS = qualité de vie liée à la santé; SG = survie globale; SNC = système nerveux central; SSP = survie sans progression; TRO = taux de réponse objective

## Points de discussion

- Survie sans progression (SSP) :** D'après des données probantes dont le degré de certitude est élevé selon le système GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), le pembrolizumab pourrait augmenter la SSP par rapport à la chimiothérapie seule. Dans l'essai KEYNOTE-483, la différence de probabilité de SSP à 12 mois estimée selon la méthode de Kaplan-Meier est de 9,1 % (IC à 95 % de 0,8 % à 17,4 %) à l'avantage du pembrolizumab combiné à une chimiothérapie, ce qui dépasse le seuil d'importance clinique de 5 %, même si la valeur la plus faible de l'IC est inférieure au seuil. Cependant, la SSP médiane est de 7,1 mois dans les deux groupes de traitement, et la limite supérieure de l'IC à 95 % lors de l'analyse des risques proportionnels est très proche d'inclure l'absence d'effet du traitement (RRI de 0,80; IC à 95 % de 0,65 à 0,99). La variabilité et l'imprécision des différences entre les groupes portent à croire que le pembrolizumab combiné à une chimiothérapie n'apporterait pas un bénéfice de SSP si important; de plus, il n'est pas certain que l'effet du traitement soit durable.
- Soulagement incertain des symptômes :** Les patients et patientes ainsi que les médecins en pratique clinique soulèvent l'importance de disposer d'un traitement qui réduise la taille de la tumeur et soulage les symptômes du mésothéliome pleural malin (MPM), et en particulier les douleurs thoraciques. Une plus grande proportion de personnes atteintes recevant le pembrolizumab combiné à une chimiothérapie a obtenu une réponse objective par rapport à celles qui recevaient la chimiothérapie seulement, avec une différence entre les groupes de 23,5 % (IC à 95 % de 14,6 % à 32,0 %) à la dernière date limite de collecte des données. Même si les médecins dont l'expertise clinique a été sollicitée estiment que cette différence est d'importance clinique (elles proposaient un seuil minimal d'importance clinique [SMIC] de 10 %), ce résultat n'a pas permis d'observer une amélioration de la qualité de vie liée à la santé (QVLS) par rapport à la chimiothérapie seule. La différence entre les groupes de la moyenne des moindres carrés (DMMC) au questionnaire sur la qualité de vie Core 30 de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer

(EORTC QLQ-C30) (santé globale et la qualité de vie) est de 0,99 point (IC à 95 % de -2,88 à 4,86), ce qui indique que le pembrolizumab combiné à une chimiothérapie n'entraînerait que peu, voire pas de différence de QVLS par rapport à la chimiothérapie seule (SMIC de 4 points). Cependant, l'analyse de la QVLS s'effectuait après 15 semaines de traitement, ce qui est probablement trop court pour obtenir des résultats robustes, en particulier quand on sait que la durée médiane du suivi de l'ensemble des participants et participantes était de près de 18 mois dans l'étude. Par conséquent, les répercussions à long terme du taux de réponse objective et ses effets sur la QVLS sont incertains.

- **Bénéfice plus important chez les personnes atteintes d'une maladie non épithéliale** : Les analyses par sous-groupes portent à croire que les personnes atteintes d'une maladie non épithéliale reçoivent un plus grand bénéfice du traitement par le pembrolizumab combiné à une chimiothérapie que par la chimiothérapie seule en matière de SG, de SSP et de taux de réponse objective (TRO) par rapport à celles dont la maladie est épithéliale. Cependant, l'essai n'était pas conçu pour permettre des inférences causales au sujet des sous-groupes.
- **Innocuité et besoins non comblés** : Le pembrolizumab combiné à une chimiothérapie pourrait répondre à un besoin soulevé par les patients et patientes grâce à un avantage possible : une plus faible fréquence et une moindre gravité des événements indésirables (EI) par rapport aux traitements actuels, comme la double immunothérapie par le nivolumab combiné à l'ipilimumab. Cependant, la comparaison de traitements indirecte (CTI) examinée ne compare pas les effets néfastes des traitements, car le promoteur estime que cette comparaison n'était pas possible en raison de l'hétérogénéité des profils d'EI entre les deux traitements. Ainsi, même si les données cliniques semblent appuyer clairement cet avantage et que l'expertise clinique va également dans ce sens, il n'y a pas de données probantes pour valider cette théorie.
- **Points d'ordre économique** : D'après le scénario économique de référence, qui a été accepté par CDA-AMC, le pembrolizumab permettrait de faire des économies et l'impact budgétaire de son remboursement serait moindre que celui du nivolumab combiné à l'ipilimumab. Ces économies sont hautement incertaines, étant donné la nature des données comparatives et la distribution des traitements subséquents, entre autres facteurs. L'incertitude quant au nombre de parts de marché du nivolumab combiné à l'ipilimumab et à une chimiothérapie renforce encore davantage l'incertitude quant aux économies possibles et au moindre impact budgétaire du traitement.
- **Comparaison du rapport cout/efficacité par rapport à une chimiothérapie** : Le promoteur a choisi d'envoyer une analyse de minimisation des coûts (AMC) entre le pembrolizumab combiné à une chimiothérapie et le nivolumab combiné à l'ipilimumab. Par conséquent, le CEEP remarque l'absence de données probantes cliniques et économiques comparant le pembrolizumab à une chimiothérapie à base de sels de platine chez la population correspondant à l'indication, qui semble être un comparateur pertinent dans un petit sous-groupe de personnes. De plus, l'approche du promoteur n'a pas permis d'évaluer le rapport cout/efficacité du traitement. La réduction de prix nécessaire pour que le remboursement du traitement soit rentable par rapport à la chimiothérapie à

un seuil donné de disposition à payer pourrait être différente de celle nécessaire pour obtenir un cout équivalent à celui du nivolumab combiné à l'ipilimumab.

- **Adéquation de l'analyse économique** : Le promoteur a envoyé une AMC fondée sur une comparaison indirecte au nivolumab combiné à l'ipilimumab. Pour effectuer une AMC, il est nécessaire de disposer de données probantes appuyant l'équivalence de tous les critères d'évaluation pertinents des traitements, notamment la survie et la QVLS. Or, la CTI soumise à l'occasion du présent examen n'est pas suffisamment robuste pour confirmer l'hypothèse selon laquelle ces deux traitements sont équivalents. L'AMC n'est par conséquent pas un moyen d'analyse économique adéquat pour cet examen. Une réduction supplémentaire de prix pourrait être nécessaire.

Pour connaître le contenu des sections **Contexte, Sources d'information utilisées par le Comité, Considérations éthiques, 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<sup>rs</sup> Catherine Moltzan (présidente), Kelvin Chan (vice-président), Phillip Blanchette, Matthew Cheung, Michael Crump, Jennifer Fishman, Jason Hart, Yoo-Joung Ko, Aly-Khan Lalani, Anca Prica, Adam Raymakers, Patricia Tang et Pierre Villeneuve, M<sup>mes</sup> Annette Cyr, Amy Peasgood et Danica Wasney, et M. Terry Hawrysh

**Date de la réunion** : Le 14 mai 2025.

**Absences** : Deux membres.

**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. Créée et financée par les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, notre organisation a le mandat d'améliorer la coordination, l'harmonisation et la valeur publique dans le domaine des médicaments et des technologies de la santé au pays. Nous fournissons aux têtes dirigeantes 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](http://cda-amc.ca/fr).

L'information que renferme le présent document est rendue accessible uniquement à titre informatif et éducatif, et ne saurait se substituer à une opinion ou à un avis médical, au discernement ou au jugement clinique dans la prise en charge chez un patient ou une patiente en particulier, ni à tout 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 tierces parties 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](mailto:demandes@cda-amc.ca).