

## COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)

### Recommandation finale au sujet du pembrolizumab (Keytruda) dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules non épidermoïde

<b>Médicament</b>	Pembrolizumab (Keytruda)
<b>Critère de remboursement demandé</b>	En association avec le pemetrexed et la chimiothérapie à base de platine, dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) non épidermoïde métastatique, chez les adultes n'ayant pas d'aberrations génomiques tumorales du gène EGFR ou ALK et n'ayant pas reçu de chimiothérapie systémique antérieure pour le CPNPC métastatique.
<b>Demandeur</b>	Merck Canada
<b>Fabricant</b>	Merck Canada
<b>Date de l'avis de conformité</b>	13 mars 2019
<b>Date de présentation de la demande</b>	14 septembre 2019
<b>Parution de la recommandation initiale</b>	4 avril 2019
<b>Parution de la recommandation finale</b>	31 mai 2019

Les ministères de la Santé provinciaux et territoriaux (à l'exception de celui du Québec) ont présidé à la création du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS, chargé d'évaluer les médicaments anticancéreux et de formuler des recommandations afin d'éclairer la prise de décisions sur le remboursement de ces médicaments. Le PPEA uniformise et clarifie l'évaluation des anticancéreux en examinant les preuves cliniques, la rentabilité et le point de vue des patients.

## Recommandation finale du CEEP

Le CEEP formule la présente recommandation finale après avoir réexaminé la recommandation initiale et étudié la rétroaction des parties prenantes admissibles. La recommandation finale remplace la recommandation initiale.

Cout du médicament	
<b>Cout approximatif du médicament par patient, par mois (28 jours) :</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prix suggéré de 4 400,00 \$ par flacon de 100 mg;</li> <li>• Cout par dose de 8 800,00 \$.</li> </ul>

<p><b>Recommandation du CEEP</b></p> <p><input type="checkbox"/> Rembourser</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Rembourser sous réserve de critères cliniques ou de conditions*</p> <p><input type="checkbox"/> Ne pas rembourser</p> <p>*Si les conditions ne sont pas respectées, le CEEP recommande alors de ne pas rembourser le médicament.</p>	<p>Le CEEP recommande le remboursement du pembrolizumab (Keytruda) en association avec le pemetrexed et la chimiothérapie à base de platine dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) non épidermoïde métastatique, chez les adultes n'ayant pas d'aberrations génomiques tumorales du gène EGFR ou ALK et n'ayant pas reçu de chimiothérapie systémique antérieure pour le CPNPC métastatique, seulement si les conditions suivantes sont respectées :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La rentabilité doit être améliorée pour atteindre un niveau acceptable.</li> <li>• La faisabilité de l'adoption doit être abordée (incidence budgétaire).</li> </ul> <p>Les patients admissibles doivent avoir un bon indice fonctionnel. Le traitement devrait se poursuivre jusqu'à la progression confirmée de la maladie ou l'atteinte d'une toxicité inacceptable, pendant un maximum de deux ans, selon la première de ces éventualités.</p> <p>Le CEEP émet cette recommandation, car il constate que le pembrolizumab en association avec le pemetrexed et la chimiothérapie à base de platine procure un bénéfice clinique global net comparativement au pemetrexed et à la chimiothérapie à base de platine seuls, tenant à une amélioration cliniquement importante et statistiquement significative de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG), à la qualité de vie (QdV) et aux toxicités gérables.</p> <p>Le CEEP estime que le pembrolizumab correspond aux valeurs des patients puisqu'il permet de maîtriser la progression de la maladie et d'améliorer la SG et la QdV, tout en ayant des toxicités gérables.</p> <p>Le CEEP conclut que le pembrolizumab en association avec le pemetrexed et la chimiothérapie à base de platine, au prix suggéré et comparativement au pemetrexed et à la chimiothérapie à base de platine seuls, ne peut pas être considéré comme étant rentable chez les patients atteints du CPNPC non épidermoïde n'ayant pas reçu de traitement antérieur et ne présentant pas d'aberrations génomiques tumorales du gène EGFR ou ALK. Le CEEP souligne également que l'incidence budgétaire potentielle du pembrolizumab en association avec le pemetrexed et la chimiothérapie à base de platine est possiblement sous-estimé et qu'il pourrait être considérable.</p>
<p><b>Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes</b></p>	<p><b>Ententes de prix visant à améliorer le rapport cout/efficacité et l'incidence budgétaire</b></p> <p>Étant donné que le pembrolizumab en association avec le pemetrexed et la chimiothérapie à base de platine procure un bénéfice clinique global net, le CEEP propose aux autorités de la santé d'envisager de négocier des ententes de prix ou des structures de couts afin d'améliorer le rapport cout/efficacité du pembrolizumab jusqu'à un niveau acceptable ainsi que son abordabilité (incidence budgétaire). Le CEEP note que l'incidence budgétaire du pembrolizumab en association avec le pemetrexed et la chimiothérapie à base de platine découle du cout élevé du pembrolizumab, du nombre possiblement élevé de patients admissibles, de la durée</p>

du traitement et de la possibilité de retraitement. Le CEEP conclut qu'une réduction substantielle du prix du médicament s'impose pour en améliorer le rapport cout/efficacité et l'abordabilité.

#### **Posologie fixe du pembrolizumab de 200 mg**

Le CEEP note que dans le cadre de l'essai KEYNOTE-189, le pembrolizumab a été évalué à une posologie de 200 mg toutes les trois semaines pendant un maximum de 35 cycles. De plus, le CEEP reconnaît que les essais initiaux portant sur le pembrolizumab avaient recours à une posologie associée au poids de 2 mg/kg et qu'il existe des recommandations du CEEP sur le pembrolizumab pour d'autres indications qui utilisent la posologie associée au poids. Il n'existe pas de données probantes directes qui donnent à penser que la posologie fixe est supérieure à la posologie associée au poids. Cependant, pour de nombreux patients, la posologie fixe entraîne une augmentation de la dose et des couts. Au moment de la mise en œuvre de la recommandation de remboursement du pembrolizumab pour les patients atteints d'un CPNPC non épidermoïde métastatique, le CEEP reconnaît que les autorités de la santé devront choisir entre l'administration du pembrolizumab à une posologie fixe de 200 mg, comme dans l'essai KEYNOTE-189, ou à une posologie de 2 mg/kg jusqu'à un maximum de 200 mg (posologie plafonnée à 200 mg), comme il est utilisé dans la pratique clinique dans d'autres indications.

#### **Tailles de flacons disponibles**

Le CEEP note le cout élevé du pembrolizumab et le risque de gaspillage du médicament. La disponibilité constante des flacons de 50 mg et la création d'un flacon plus petit réduiraient les obstacles à la mise en œuvre, comme le gaspillage du médicament, particulièrement si les autorités de la santé choisissent la posologie associée au poids (2 mg/kg jusqu'à un maximum de 200 mg).

#### **Besoin limité dans le temps du pembrolizumab pour les patients qui reçoivent actuellement le pemetrexed et la chimiothérapie à base de platine en traitement de première intention**

Au moment de mettre en œuvre la recommandation de remboursement du pembrolizumab en association avec le pemetrexed et la chimiothérapie à base de platine, les autorités de la santé pourraient envisager de combler le besoin limité dans le temps du pembrolizumab pour les patients qui ont récemment commencé une chimiothérapie à base de platine. Cependant, le CEEP note que cela ne s'appliquerait pas aux patients qui ont déjà commencé le pemetrexed en traitement d'entretien ou aux patients qui ne sont pas admissibles à la chimiothérapie à base de platine.

**Veillez prendre note que** les questions du Groupe consultatif provincial sont abordées dans le résumé des délibérations du CEEP et dans le tableau sommaire à l'annexe 1.

## Résumé des délibérations du CEEP

En vertu du [cadre de délibération du CEEP](#), la recommandation au sujet du remboursement d'un médicament se fonde sur quatre critères :

<b>Le bénéfice clinique</b>	<b>Les valeurs et les attentes des patients</b>
<b>L'évaluation économique</b>	<b>La faisabilité de l'adoption</b>

En 2016, on a recensé environ 28 400 nouveaux cas de cancer du poumon et 20 800 décès causés par le cancer du poumon. Le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) représente environ 85 % de ces cas et de ceux-ci, 75 % sont à un stade localement avancé ou métastatique. Environ 75 % de ces cas ont une histologie non épidermoïde. Les décisions relatives au traitement du CPNPC localement avancé ou métastatique reposent sur la présence ou l'absence d'une mutation conductrice lors du traitement de première intention. Chez les patients dont la maladie n'est pas porteuse d'une mutation conductrice, la chimiothérapie à base de platine serait offerte en traitement de première intention; cependant, la maladie progresse chez la plupart des patients et seulement 18 % d'entre eux sont encore vivants après cinq ans. La majorité des patients ont une maladie non porteuse de mutation conductrice. Les plus récents traitements de deuxième intention du CPNPC, sans égard à la présence d'une mutation conductrice, comprennent l'immunothérapie comme le nivolumab ou le pembrolizumab. Actuellement, le pembrolizumab est offert en traitement de première intention aux patients ayant un niveau élevé d'expression de PD-L1 ( $\geq 50$  %) et qui représentent environ 30 % de la population de patients atteints d'un CPNPC métastatique. Le CEEP a examiné les commentaires des cliniciens inscrits qui mettent l'accent sur le besoin d'un traitement avec immunothérapie indépendamment du niveau d'expression de PD-L1. Par conséquent, le CEEP conclut qu'il existe un besoin d'options thérapeutiques qui réduisent la toxicité, améliorent la qualité de vie et prolongent la survie.

Le CEEP a discuté des résultats de deux essais contrôlés randomisés, KEYNOTE-189 et KEYNOTE-021, qui comparent le pembrolizumab en association avec le pemetrexed et la chimiothérapie à base de platine (ici nommé pembrolizumab en association avec la chimiothérapie) et le placebo en association avec le pemetrexed et la chimiothérapie à base de platine (ici nommé placebo en association avec la chimiothérapie) dans le traitement de première intention du CPNPC non épidermoïde métastatique, peu importe le niveau d'expression de PD-L1, et sans mutations du gène EGFR ou ALK. Dans l'ensemble, le Comité note que les résultats de l'essai KEYNOTE-021 ont été confirmés dans l'essai KEYNOTE-189. Le Comité s'est principalement penché sur l'essai KEYNOTE-189, un essai de confirmation de phase III, internationale, multicentrique, mené à double insu et contrôlé par placebo portant sur l'utilisation du pembrolizumab en association avec la chimiothérapie chez les patients atteints du CPNPC non épidermoïde métastatique. L'essai KEYNOTE-189 montre que le pembrolizumab en association avec la chimiothérapie procure un prolongement de la SSP cliniquement important et statistiquement significatif comparativement à la chimiothérapie seule. Le Comité note que bien que la survie globale (SG) médiane n'a pas été atteinte dans le groupe recevant le pembrolizumab en association avec la chimiothérapie, et même chez les patients du groupe recevant la chimiothérapie qui sont passés au pembrolizumab en monothérapie en essai ouvert lors de la progression de la maladie, il y a un prolongement cliniquement important et statistiquement significatif de la SG. Le CEEP note également que le taux de réponse et la durée de la réponse sont plus élevés dans le groupe recevant le pembrolizumab en association avec la chimiothérapie que dans le groupe recevant la chimiothérapie seule.

Le Comité a également discuté des conclusions du Groupe d'orientation clinique (GOC) concernant le caractère applicable du traitement par le pembrolizumab en association avec la chimiothérapie à des sous-groupes particuliers de patients. Le CEEP partage l'opinion des experts du GOC selon lequel il serait raisonnable d'offrir le traitement par le pembrolizumab en association avec la chimiothérapie aux patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 2 et conclut que les patients admissibles doivent avoir un bon indice fonctionnel. De plus, le CEEP convient, tout comme le GOC, que les patients ayant des métastases stables au cerveau et qui ne prennent pas de traitement aux stéroïdes pourraient bénéficier du pembrolizumab en association avec la chimiothérapie. Les résultats de l'essai KEYNOTE-189 ne sont pas applicables aux patients présentant des anomalies moléculaires (p. ex. mutations du gène EGFR, ALK ou ROS1), aux patients atteints du CPNPC épidermoïde (le PPEA effectuée actuellement un examen distinct de cette population de patients) et aux patients ayant été traités antérieurement pour leur maladie de stade localement avancé ou métastatique. Cependant, le CEEP indique que les patients ayant reçu un traitement adjuvant ou néoadjuvant seraient admissibles au traitement si ce dernier a pris fin au moins 12 mois avant l'apparition de la maladie métastatique.

Le CEEP a discuté du fait que les patients ayant un niveau élevé d'expression de PD-L1 ( $\geq 50$  %) ont été inclus dans les essais et qu'une analyse de sous-groupe de ces patients montre que le pembrolizumab en association avec la chimiothérapie procure un bénéfice thérapeutique. Actuellement, les patients atteints de tumeurs dont le niveau d'expression de PD-L1 est élevé recevraient le pembrolizumab en monothérapie en traitement de première intention.

La comparaison de traitement indirecte (CTI) soumise donne à penser que le pembrolizumab en association avec la chimiothérapie est supérieur au pembrolizumab seul. Cependant, les intervalles de confiance correspondants pour les rapports de risque de la SSP et de la SG franchissent la valeur de l'hypothèse nulle, ce qui indique une absence d'importance statistique. Le Comité note que l'efficacité de l'ajout de la chimiothérapie au pembrolizumab chez les patients ayant un niveau d'expression de PD-L1 élevé est incertaine, puisqu'aucun des essais ne l'a examinée. Cependant, le CEEP a également tenu compte des opinions d'experts du GOC et des cliniciens inscrits selon lesquelles les deux traitements sont supérieurs à la chimiothérapie seule et les cliniciens devraient pouvoir les choisir en fonction des préférences et des besoins des patients.

Le CEEP a discuté du profil d'innocuité du pembrolizumab en association avec la chimiothérapie. Les événements indésirables (EI) les plus courants de grades 3 et 4 signalés par les patients recevant le pembrolizumab en association avec la chimiothérapie sont l'anémie et la neutropénie. Une proportion plus élevée d'EI à médiation immunitaire est survenue dans le groupe recevant le pembrolizumab en association avec la chimiothérapie, mais ceux-ci peuvent être gérés au moyen d'une surveillance adéquate. De plus, le CEEP a discuté des données relatives à la qualité de vie (QdV) de l'essai KEYNOTE-189. Le CEEP note qu'à la semaine 12, il n'y avait pas de différence statistiquement significative de la QdV entre les deux groupes de traitement. Cependant, à la semaine 21, une amélioration statistiquement significative de la QdV a été observée dans le groupe recevant le pembrolizumab en association avec la chimiothérapie. Dans l'ensemble, le CEEP conclut que le pembrolizumab en association avec la chimiothérapie procure un bénéfice clinique net comparativement au placebo associé à la chimiothérapie pour les patients atteints du CPNPC non épidermoïde métastatique, tenant à une amélioration statistiquement significative et cliniquement importante de la SSP, de la SG et de la QdV, et à un profil de toxicité gérable.

Le CEEP a délibéré sur la rétroaction de trois groupes de défense des intérêts des patients. Les patients souhaitent avoir accès à un traitement qui ralentit la progression de la maladie, qui réduit ou élimine les effets secondaires et qui améliore la qualité de vie. Le Comité a également discuté du fait que les patients ont indiqué être prêts à tolérer un traitement vigoureux et les effets secondaires potentiels du traitement si les résultats sont positifs. De plus, le CEEP note que les patients préfèrent une option thérapeutique qui peut être prise à domicile et dont le fardeau financier est moindre. Or, les patients auraient à se déplacer dans un centre de traitement pour recevoir le pembrolizumab en association avec la chimiothérapie par perfusion. Cependant, ce traitement pourrait être offert dans des centres de traitement plus près du domicile des patients. Dans l'ensemble, le CEEP conclut que le pembrolizumab en association avec la chimiothérapie correspond aux valeurs des patients puisqu'il s'agit d'une option thérapeutique efficace qui ralentit la progression de la maladie, qui prolonge la survie et améliore la qualité de vie, et qui présente un profil de toxicité gérable.

Le CEEP a discuté du rapport cout/efficacité du pembrolizumab en association avec la chimiothérapie comparativement à celui du placebo associé à la chimiothérapie en se fondant sur l'évaluation économique soumise par le fabricant et la nouvelle analyse du Groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA. Le CEEP est incertain quant à l'extrapolation de la SSP et de la SG sur un horizon temporel de 10 ans. Le Comité note que le facteur ayant le plus influencé le cout différentiel est la durée du traitement et les facteurs ayant le plus influencé l'effet clinique différentiel sont l'horizon temporel et le bénéfice clinique après deux ans. Le CEEP a discuté du fait que la durée du bénéfice thérapeutique du pembrolizumab en association avec la chimiothérapie est incertaine puisque le suivi de l'essai est court. De plus, le GOE n'a pas été en mesure d'évaluer l'utilisation de la posologie associée au poids de 2 mg/kg pour le pembrolizumab chez cette population de patients puisque le scénario de base utilisait une posologie fixe de 200 mg. Le CEEP est incertain quant à la manière dont la posologie associée au poids influencerait les estimations des couts. Dans l'ensemble, le CEEP est d'accord avec les estimations de la nouvelle analyse du GOE et conclut qu'au prix suggéré, le pembrolizumab en association avec la chimiothérapie ne peut pas être considéré comme rentable et qu'une réduction considérable du prix serait nécessaire. Le Comité reconnaît que l'effet à long terme du traitement est incertain et que la durée du traitement par le pembrolizumab en association avec la chimiothérapie influencera le vrai rapport cout/efficacité différentiel (RCED).

Après avoir réexaminé la recommandation initiale, le CEEP a examiné la rétroaction du demandeur qui est en désaccord avec la nouvelle analyse du GOE qui utilise l'ajustement en deux étapes pour le chassé-croisé de la SG dans la limite inférieure de l'estimation et un horizon temporel de cinq ans dans la limite supérieure de l'estimation du RCED.

Le CEEP a discuté du fait que le GOE a exploré un ajustement en chassé-croisé dans la limite inférieure de l'estimation du RCED et un horizon temporel de cinq ans dans la limite supérieure de l'estimation pour tenir compte de l'incertitude des bénéfices à long terme du pembrolizumab associée à la courte durée du suivi dans l'essai KEYNOTE-189 et de l'incertitude associée aux bénéfices à long terme du pembrolizumab au-delà de l'essai, précisément pour le modèle pharmacoéconomique soumis et l'analyse économique fournie pour cet examen. Le CEEP note que l'analyse de référence du demandeur utilise un horizon temporel de 10 ans et que l'ajustement en deux étapes n'a pas été utilisé pour le chassé-croisé de la SG. Dans l'ensemble, le Comité convient que la nouvelle

analyse du GOE est adéquate et réitère que la meilleure estimation du demandeur, et la limite inférieure et supérieure de l'estimation du RCED du GOE, ne peuvent pas être considérées comme rentables.

Le CEEP a examiné la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement du pembrolizumab en association avec la chimiothérapie. Dans l'ensemble, le CEEP note que l'incidence budgétaire soumise est probablement sous-estimée et sera considérablement plus élevée selon les estimations du nombre de patients admissibles du GOC. Également, l'incidence budgétaire tient compte du décalage de l'utilisation du pembrolizumab en traitement de deuxième intention. Le CEEP est très préoccupé par l'abordabilité du pembrolizumab en association avec la chimiothérapie et par la capacité des autorités de la santé à mettre en place le remboursement du pembrolizumab en association avec la chimiothérapie dans ce contexte. L'augmentation de la part de marché, du nombre de patients admissibles à recevoir le pembrolizumab en association avec la chimiothérapie et de la durée du traitement, ainsi que le retraitement ajouteront à l'incidence budgétaire. Ainsi, les autorités de la santé devront tenir compte de l'incertitude de ces facteurs durant la mise en œuvre.

Le Groupe consultatif provincial (GCP) a demandé des informations et des clarifications sur les critères d'admissibilité au pembrolizumab en association avec la chimiothérapie. Il a été déterminé que les patients seraient admissibles au traitement par le pembrolizumab en association avec la chimiothérapie dans ce contexte, peu importe le score de proportion tumorale de PD-L1. De plus, le Comité note que le retraitement par le pembrolizumab pendant 12 mois était permis dans l'essai si le patient avait répondu au traitement par le pembrolizumab et présentait une progression de la maladie à n'importe quel moment durant la période de suivi de deux ans. Le CEEP a examiné l'opinion des experts du GOC selon laquelle les patients qui prennent le pembrolizumab pendant deux ans et qui cessent le traitement sans avoir subi de progression de la maladie devraient avoir accès au traitement par le pembrolizumab s'il s'écoule au moins six mois entre la fin du traitement et la progression confirmée de la maladie. Le CEEP a également discuté du besoin limité dans le temps relatif au pembrolizumab chez les patients qui ont récemment commencé un traitement de chimiothérapie à base de platine. Cependant, le CEEP note que cela ne s'appliquerait pas aux patients qui ont déjà commencé le pemetrexed en traitement d'entretien ou aux patients qui ne sont pas admissibles à la chimiothérapie à base de platine.

Après avoir réexaminé la recommandation initiale, le CEEP a discuté de la demande de clarification du GCP sur les justifications de l'intervalle de six mois entre la progression de la maladie et le retraitement par le pembrolizumab.

Aucune donnée sur le retraitement par le pembrolizumab lors de la progression de la maladie après la fin du traitement n'est issue de l'essai KEYNOTE-189. En l'absence de données probantes, le Comité a discuté de l'opinion du GOC selon laquelle il serait cliniquement raisonnable de retraiter par le pembrolizumab si au moins six mois se sont écoulés entre la fin du traitement et la progression confirmée de la maladie. Au moment de la mise en œuvre de la recommandation de remboursement du pembrolizumab en association avec la chimiothérapie, le CEEP recommande aux autorités de la santé d'envisager une approche nationale pour l'élaboration de critères uniformes et appropriés pour le retraitement.

De plus, le GCP a fait une demande d'orientation sur la posologie associée au poids de 2 mg/kg jusqu'au plafond de la posologie fixe de 200 mg dans ce contexte ainsi sur les autres posologies possibles du pembrolizumab en fonction des données émergentes. Dans le cadre de l'essai KEYNOTE-189, le pembrolizumab à une posologie de 200 mg toutes les trois semaines pendant un maximum de 35 cycles a été évalué et le CEEP reconnaît que des recommandations antérieures pour d'autres indications appuient l'utilisation de la posologie associée au poids jusqu'au plafond de la posologie fixe de 200 mg. Le CEEP note que le GOC appuie la posologie du pembrolizumab utilisée dans l'essai KEYNOTE-189, à savoir une posologie fixe de 200 mg toutes les trois semaines. Le CEEP considère qu'il n'existe pas de données probantes directes qui donnent à penser que la posologie fixe est supérieure à la posologie associée au poids. Cependant, pour de nombreux patients, la posologie fixe entraîne une augmentation de la dose et des coûts. Au moment de la mise en œuvre du remboursement du pembrolizumab en association avec la chimiothérapie pour les patients atteints du CPNPC non épidermoïde métastatique, le CEEP reconnaît que les autorités de la santé devront choisir entre l'administration du pembrolizumab à une posologie fixe de 200 mg ou à une posologie associée au poids de 2 mg/kg jusqu'à un maximum de 200 mg (posologie plafonnée à 200 mg).

Finalement, le CEEP note la demande de clarification et d'orientation du GCP à savoir si les patients présentant des mutations (p. ex. du gène EGFR, ALK ou ROS-1) devraient d'abord être traités par un traitement ciblé et s'il serait raisonnable de les traiter par la suite par le pembrolizumab. Les patients porteurs de mutations devraient présenter une progression de la maladie durant un traitement ciblé pour les mutations et recevoir une chimiothérapie avant de recevoir le pembrolizumab. De plus, les patients qui reçoivent le pembrolizumab en traitement de première intention ne pourraient pas recevoir des inhibiteurs de PD-1 (p. ex. nivolumab) ou de PD-L1 (p. ex. atézolizumab) en traitement de deuxième intention. Qui plus est, le GCP a fait une demande d'orientation sur l'utilisation du



pembrolizumab ou d'autres inhibiteurs de PD-1/PD-L1 dans le traitement de la maladie métastatique après une progression durant la prise du durvalumab ainsi que sur l'intervalle de temps approprié entre les traitements.

Après avoir réexaminé la recommandation initiale, le Comité a discuté de la rétroaction des cliniciens inscrits du comité consultatif sur les médicaments contre les cancers pulmonaires d'Action Cancer Ontario, dans laquelle on indique que certains cliniciens croient que les patients ayant reçu le durvalumab dans une visée curative, mais dont la maladie a ensuite progressé, ne devraient pas avoir à attendre un an avant d'arrêter le durvalumab après le début de la progression. Les cliniciens inscrits ont indiqué qu'il est raisonnable d'offrir le pembrolizumab en association avec la chimiothérapie aux patients dont la maladie progresse pendant le traitement par le durvalumab (ou à n'importe quel moment après), puisqu'on ne sait pas si le durvalumab et le pembrolizumab sont équivalents.

Le CEEP a examiné l'opinion d'expert du GOC et convient que pour les patients qui ont reçu le durvalumab en traitement adjuvant ou de consolidation et qui demeurent admissibles à la chimiothérapie à base de platine et au pemetrexed, il serait raisonnable d'envisager le traitement par le pembrolizumab en association avec la chimiothérapie à base de platine et le pemetrexed. En général, il doit s'être écoulé plus de 12 mois depuis le dernier traitement à base de platine. Pour les patients dont la maladie progresse durant un traitement inhibiteur du point de contrôle immunitaire adjuvant ou de consolidation, il existe peu de données pour le moment pour appuyer la prise d'un autre traitement inhibiteur du point de contrôle immunitaire.

## LES PREUVES EN BREF

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS a délibéré sur ce qui suit :

- une revue systématique du PPEA;
- des volets du rapport d'orientation clinique précisant le contexte clinique;
- une évaluation du modèle économique et de l'analyse d'incidence budgétaire du fabricant;
- les conseils des groupes d'orientation clinique et économique du PPEA;
- les observations de deux groupes de défense des intérêts des patients (Cancer pulmonaire Canada [CPC] et Ontario Lung Association [OLA]);
- les commentaires de cliniciens inscrits;
- les commentaires du Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA.

Des commentaires sur la recommandation initiale du CEEP ont été transmis par :

- un groupe de cliniciens, le comité consultatif sur les médicaments contre les cancers pulmonaires d'Action Cancer Ontario;
- le GCP;
- le demandeur, Merck Canada.

La recommandation initiale du CEEP préconisait le remboursement du pembrolizumab (Keytruda) en association avec le pemetrexed et la chimiothérapie à base de platine, comparativement au pemetrexed et à la chimiothérapie à base de platine seuls, dans le traitement du CPNPC non épidermoïde métastatique chez les adultes n'ayant pas d'aberrations génomiques tumorales du gène EGFR ou ALK et n'ayant pas reçu de chimiothérapie systémique antérieure pour le CPNPC métastatique. Selon la rétroaction obtenue au sujet de cette recommandation, le GCP appuie cette recommandation, et le demandeur et les cliniciens inscrits l'appuient en partie. Les groupes de défense des intérêts des patients n'ont pas émis de commentaires sur la recommandation initiale du CEEP.

## Bénéfice clinique global

### Portée de la revue systématique du PPEA

La revue vise à évaluer l'innocuité et l'efficacité du pembrolizumab en association avec le pemetrexed et la chimiothérapie à base de platine, comparativement au pemetrexed et à la chimiothérapie à base de platine seuls, dans le traitement du CPNPC non épidermoïde métastatique chez les adultes n'ayant pas d'aberrations génomiques tumorales du gène EGFR ou ALK et n'ayant pas reçu de chimiothérapie systémique antérieure pour le CPNPC métastatique.

### Étude retenue : deux essais cliniques comparatifs randomisés

La revue systématique du PPEA porte sur deux essais cliniques comparatifs randomisés, KEYNOTE-189 (N = 616) et KEYNOTE-021 (N = 123).

KEYNOTE-021 est un essai contrôlé randomisé de phase I/II, multicentrique et multicohortes qui compare l'innocuité et l'efficacité du pemetrexed et de la chimiothérapie à base de platine avec et sans pembrolizumab en traitement de première intention chez les patients atteints du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) non épidermoïde

métastatique qui ne présentent pas de mutations du gène EGFR ou ALK. L'essai KEYNOTE-021 inclut des cohortes multiples. La cohorte G (N = 123) est la cohorte pertinente à la demande soumise au PPEA (c.-à-d. patients n'ayant jamais reçu de chimiothérapie qui reçoivent le pembrolizumab en association avec la chimiothérapie ou la chimiothérapie seule). Les patients admissibles ont été répartis aléatoirement (rapport de 1:1) pour recevoir le pembrolizumab en association avec la chimiothérapie à base de carboplatine et le pemetrexed (groupe prenant le pembrolizumab en association; n = 60) ou la chimiothérapie à base de carboplatine et le pemetrexed seuls (groupe prenant la chimiothérapie; n = 63). Le traitement était poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou l'atteinte d'une toxicité inacceptable définie dans le protocole. Dans le groupe recevant la chimiothérapie, les patients dont la maladie progressait pouvaient passer au pembrolizumab en monothérapie.

L'essai KEYNOTE-189 est un essai continu de phase III, contrôlé par placebo, randomisé, international, multicentrique et mené à double insu portant sur le pembrolizumab en association avec le pemetrexed et un médicament à base de platine en traitement de première intention chez les patients atteints du CPNPC non épidermoïde métastatique qui ne présentent pas de mutations du gène EGFR ou ALK. L'essai visait à confirmer les résultats de KEYNOTE-21G. Les patients admissibles ont été répartis aléatoirement (rapport de 2:1) pour recevoir le pembrolizumab en association avec le pemetrexed et la chimiothérapie à base de platine (groupe recevant le pembrolizumab en association; n = 410) ou le placebo en association avec le pemetrexed et une chimiothérapie à base de platine choisie par l'investigateur (groupe prenant le placebo en association; n = 206) le jour 1 de chaque cycle de trois semaines. Le traitement s'est poursuivi jusqu'à la fin des 35 cycles de pembrolizumab (ou de placebo), à la progression radiographique de la maladie, à l'atteinte de toxicités inacceptables, à la décision de l'investigateur d'arrêter le traitement, ou au retrait du consentement du patient. Les patients qui obtenaient une réponse complète pouvaient envisager d'arrêter le traitement à l'étude. Dans le groupe prenant le pembrolizumab, les patients ayant initialement répondu au traitement et dont la maladie a progressé à n'importe quel moment durant la période de suivi de deux ans pouvaient recevoir le pembrolizumab en monothérapie pendant un maximum de 12 mois dans la phase de deuxième intention. Dans le groupe placebo, les patients dont la maladie a progressé durant la phase de traitement pouvaient prendre le pembrolizumab en monothérapie en essai ouvert dans la phase de chassé-croisé.

L'examen du PPEA a également fourni de l'information contextuelle sur la comparaison de traitement indirecte soumise par le fabricant portant sur le pembrolizumab en association avec la chimiothérapie et le pembrolizumab en monothérapie chez les patients atteints du CPNPC non épidermoïde métastatique et ayant un niveau élevé d'expression de PD-L1 (SPT  $\geq 50\%$ ) ainsi que sur une métaanalyse en réseau (MAR) soumise par le fabricant portant sur le pembrolizumab en association avec la chimiothérapie à base de platine et le pemetrexed dans le traitement de première intention des patients atteints du CPNPC non épidermoïde métastatique dont les tumeurs activent la mutation du gène EGFR et n'expriment pas de translocation du gène ALK.

### Population étudiée : patients atteints du CPNPC non épidermoïde sans traitement antérieur

La majorité des participants de l'étude KEYNOTE-189 sont caucasiens (94 %) et fumeurs ou anciens fumeurs (88 %). Un score de proportion tumorale de PD-L1  $\geq 1\%$  a été observé chez 63,4 % des patients du groupe prenant le pembrolizumab en association et chez 62,1 % des patients du groupe prenant le placebo en association. La carboplatine est la chimiothérapie à base de platine choisie chez 72,4 % des patients du groupe prenant le pembrolizumab en association et chez 71,8 % des patients du groupe prenant le placebo en association. Dans l'ensemble, les caractéristiques de départ étaient généralement bien équilibrées entre les deux groupes à l'étude, outre la proportion de femmes qui était plus élevée dans le groupe recevant le placebo en association que dans le groupe recevant le pembrolizumab en association (47,1 % vs 38,0 %;  $P = 0,04$ ). L'âge médian était de 65 ans dans le groupe recevant le pembrolizumab en association et de 63,5 ans dans le groupe recevant la chimiothérapie. Dans l'essai KEYNOTE-021G, les caractéristiques au début de l'étude étaient généralement bien équilibrées entre les deux groupes à l'étude. Globalement, la majorité des patients étaient des femmes (63 % vs 59 % dans le groupe recevant la chimiothérapie), caucasiens (82 % vs 92 % dans le groupe recevant la chimiothérapie), fumeurs ou anciens fumeurs (75 % vs 86 % dans le groupe recevant la chimiothérapie) et présentaient une histologie d'adénocarcinome (97 % vs 87 % dans le groupe recevant la chimiothérapie). L'âge médian était de 62,5 ans dans le groupe recevant le pembrolizumab en association et de 63,2 ans dans le groupe recevant la chimiothérapie.

Dans le groupe placebo, les patients présentant une progression de la maladie confirmée (par un examen d'imagerie central indépendant) étaient autorisés à passer au pembrolizumab en monothérapie. Un total de 67 (32,5 %) patients du groupe placebo ont changé de traitement durant l'étude pour recevoir le pembrolizumab en monothérapie après la progression de la maladie.

### Principaux résultats quant à l'efficacité : amélioration cliniquement significative de la SSP, de la SG et des taux de réponse

Les principaux résultats en matière d'efficacité sur lesquels s'est penché le CEEP sont la SSP, la SG et les taux de réponse de l'essai KEYNOTE-189.



Le 8 novembre 2017, date de fin de la collecte des données, après une durée de suivi médiane de 10,5 mois, un total de 235 décès avaient été signalés dans l'essai KEYNOTE-189 (127 [31,0 %] dans le groupe recevant le pembrolizumab en association et 108 [52,4 %] dans le groupe recevant le placebo en association). La SG médiane n'a pas été atteinte dans le groupe recevant le pembrolizumab en association, et était de 11,3 mois (IC à 95 %; 8,7 à 15,1) dans le groupe recevant le placebo en association (RR = 0,49; IC à 95 %; 0,38 à 0,64;  $P < 0,00001$ ). Le taux de SG à 12 mois était de 69,2 % (IC à 95 %; 64,1 à 73,8) dans le groupe recevant le pembrolizumab en association et de 49,4 % (IC à 95 %; 42,1 à 56,2) dans le groupe recevant le placebo en association. Les résultats des analyses des sous-groupes pour la SG correspondent à ceux de l'analyse de la SG originale.

Un total de 410 événements de SSP ont été signalés dans l'essai KEYNOTE-189 (244 [59,5 %] dans le groupe recevant le pembrolizumab en association et 166 [80,6 %] dans le groupe recevant le placebo en association). La SG médiane était de 8,8 mois (IC à 95 %; 7,6 à 9,2) dans le groupe recevant le pembrolizumab en association, et de 4,9 mois (IC à 95 %; 4,7 à 5,5) dans le groupe recevant le placebo en association (RR = 0,52; IC à 95 %; 0,43 à 0,64;  $P < 0,00001$ ). Le taux de SSP à 12 mois était de 34,1 % (IC à 95 %; 28,8 à 39,5) dans le groupe recevant le pembrolizumab en association et de 17,3 % (IC à 95 %; 12,0 à 23,5) dans le groupe recevant le placebo en association. Les résultats des analyses des sous-groupes pour la SSP correspondent généralement à ceux de l'analyse de la SSP originale.

Le taux de réponse objective (TRO) évalué par l'examen radiologique central indépendant mené en insu était de 47,6 % (IC à 95 %; 42,6 à 52,5) dans le groupe recevant le pembrolizumab en association et de 18,9 % (IC à 95 %; 13,8 à 25,0) dans le groupe recevant le placebo en association (différence de traitement estimée = 28,5 %; IC à 95 %; 21,1 à 35,5;  $P < 0,00001$ ). La durée de réponse (DR) médiane était de 11,2 mois (de 1,1 à 18,0) dans le groupe recevant le pembrolizumab en association et de 7,8 mois (de 2,1 à 16,4) dans le groupe recevant le placebo en association.

Les résultats du suivi le plus long (1<sup>er</sup> décembre 2017) de l'essai KEYNOTE-021, dont le suivi médian est de 23,9 mois, vont comme suit : Le TRO évalué par l'examen d'imagerie central indépendant était de 56,7 % dans le groupe recevant le pembrolizumab en association et de 30,2 % dans le groupe recevant la chimiothérapie (différence de traitement estimée = 26,4 %; IC à 95 %; 8,9 à 42,4;  $P = 0,0016$ ). La durée de réponse (DR) médiane était de 11,2 mois (de 1,1 à 18,0) dans le groupe recevant le pembrolizumab en association et de 7,8 mois (de 2,1 à 16,4) dans le groupe recevant le placebo en association.

Un total de 71 événements de SSP ont été signalés (28 [47 %] dans le groupe recevant le pembrolizumab en association et 43 [68 %] dans le groupe recevant chimiothérapie association). La SSP médiane était de 24,0 mois (IC à 95 %; 8,5 à non estimable) dans le groupe recevant le pembrolizumab en association et de 9,3 mois (IC à 95 %; 6,2 à 14,9) dans le groupe recevant la chimiothérapie seule. Le bénéfice associé à la SSP était statistiquement plus élevé dans le groupe recevant le pembrolizumab en association que dans celui recevant la chimiothérapie (RR = 0,53; IC à 95 %; 0,33 à 0,86;  $P = 0,0049$ ).

Après une durée de suivi médiane d'environ 24 mois, 22 (37 %) patients du groupe recevant le pembrolizumab en association et 35 (56 %) patients du groupe recevant la chimiothérapie sont décédés. Le bénéfice associé à la SG du pembrolizumab en association avec la chimiothérapie est statistiquement plus élevé que celui de la chimiothérapie seule (RR = 0,56; IC à 95 %; 0,32 à 0,95;  $P = 0,0151$ ). La SG médiane n'a pas été atteinte dans le groupe recevant le pembrolizumab en association (IC à 95 %, 24,5 mois à non estimable) et est de 21,1 mois (IC à 95 %; 14,9 à non estimable) dans le groupe recevant la chimiothérapie.

### Résultats rapportés par les patients : amélioration statistiquement significative de la qualité de vie (QdV) pour les patients du groupe recevant le pembrolizumab en association avec la chimiothérapie à la semaine 21

À la fin de la collecte des données, plus de 99 % des patients (peu importe le groupe) avaient répondu à au moins une évaluation des résultats rapportés par le patient. À la semaine 12, il n'y avait aucune différence statistiquement significative du changement de l'état de santé global évalué au moyen du QLQ-C30 de l'EORTC ou de la QdV depuis le début de l'étude entre les groupes pembrolizumab et placebo (différence moyenne = 3,58 points; IC à 95 %; -0,05 à 7,22;  $P = 0,053$ ). À la semaine 21, une amélioration statistiquement significative a été observée avec le pembrolizumab en association (différence moyenne = 5,27 points; IC à 95 %; 1,07 à 9,74;  $P = 0,014$ ). Aux semaines 12 et 21, des changements statistiquement significatifs à partir du début de l'étude aux scores de l'échelle visuelle analogique (EVA) EQ-5D ont été observés entre les deux groupes à l'étude, et ceux-ci favorisaient le pembrolizumab en association.

### Limites : aucune comparaison directe entre le pembrolizumab en monothérapie et le pembrolizumab en association avec la chimiothérapie chez les patients ayant un niveau élevé d'expression de PD-L1 ( $\geq 50\%$ )

Les comparaisons de traitement indirectes (CTI) ont été effectuées au moyen de la méthode Bucher après un ajustement pondéré des groupes de traitement des essais KEYNOTE-189 et KEYNOTE-024. Les estimations ponctuelles de l'effet provenant de la CTI donnent à penser que le pembrolizumab en association avec la chimiothérapie est supérieur au pembrolizumab en monothérapie sur le plan de la SSP (RR = 0,69, IC à 95 %; 0,40 à 1,19) et de la SG (RR = 0,65, IC à 95 %; 0,33 à 1,28) chez les patients atteints du CPNPC non épidermoïde métastatique et dont le niveau d'expression de PD-L1 est élevé (SPT  $\geq 50\%$ ). Cependant, les intervalles de confiance correspondants franchissent la valeur de l'hypothèse nulle, ce qui indique une absence d'importance statistique. Par conséquent, l'efficacité relative du pembrolizumab en association avec la chimiothérapie par rapport à celle du pembrolizumab en monothérapie demeure incertaine.

Le demandeur a également mené une revue systématique de la littérature et une MAR pour fournir une comparaison indirecte entre le pembrolizumab en association avec le pemetrexed et la chimiothérapie à base de platine et les interventions concurrentielles dans le traitement de première intention du CPNPC non épidermoïde métastatique chez les patients dont l'histologie est non épidermoïde et qui ne présentent pas de mutation du gène EGFR et de translocation du gène ALK. Les MAR soumises concluent que chez la population de patients d'intérêt, le pembrolizumab en association avec la chimiothérapie pourrait être supérieur à la plupart des interventions concurrentielles sur le plan de la SG et de la SSP, sauf dans le cas du traitement par l'atézolizumab et d'autres traitements par le pembrolizumab. Certains niveaux d'hétérogénéité sur le plan des modificateurs de l'effet ont été observés entre les essais. Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec prudence en raison des limites qui peuvent surgir des différences entre les études dans certaines covariables et de l'insuffisance de données probantes pour limiter au minimum l'hétérogénéité et l'incohérence (p. ex. en effectuant une analyse de méta-régression).

### Innocuité : profil de toxicité gérable; augmentation des EI à médiation immunitaire avec le pembrolizumab en association avec la chimiothérapie

Des EI de tout grade ont été signalés chez 93,2 % des patients du groupe recevant le pembrolizumab en association et chez 91,9 % des patients recevant la chimiothérapie. Les EI les plus couramment signalés dans les deux groupes sont la fatigue, la nausée, l'anémie, les vomissements, les éruptions cutanées et la diarrhée. De plus, des EI de grade 3 ou plus ont été signalés chez 41 % des patients recevant le pembrolizumab en association et chez 27 % de ceux traités par la chimiothérapie seule. L'anémie est l'EI de grade 3 ou 4 le plus courant et a été signalée chez 12 % des patients du groupe recevant le pembrolizumab en association et chez 13 % des patients recevant la chimiothérapie. Des EI à médiation immunitaire sont survenus chez 17 (28,8 %) patients recevant le pembrolizumab en association et chez sept (11,3 %) patients recevant la chimiothérapie.

Des EI associés au traitement ayant mené à l'arrêt de n'importe laquelle des composantes des médicaments à l'étude ont été signalés chez 16,9 % des patients du groupe recevant le pembrolizumab en association et chez 12,9 % des patients recevant la chimiothérapie.

Des EI fatals associés au traitement sont survenus chez un (1,7 %) patient du groupe recevant le pembrolizumab en association (en raison d'une sepsie) et chez deux (3,2 %) patients du groupe recevant la chimiothérapie (en raison d'une pancytopenie et d'une sepsie).

### Besoin et fardeau de la maladie : traitement prolongeant la survie et améliorant la qualité de vie

En 2016, environ 28 400 nouveaux cas de cancer du poumon et 20 800 décès causés par le cancer du poumon ont été recensés. Le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) représente environ 85 % de ces cas et de ceux-ci, 75 % sont à un stade localement avancé ou métastatique. Environ 75 % de ces cas ont une histologie non épidermoïde. Les décisions relatives au traitement du CPNPC localement avancé ou métastatique reposent sur la présence ou l'absence d'une mutation conductrice lors du traitement de première intention. Chez les patients dont la maladie ne présente pas de mutation conductrice, un doublet de chimiothérapies à base de platine serait offert en traitement de première intention; cependant, la maladie progresse chez la plupart des patients et seulement 18 % d'entre eux sont encore vivants après cinq ans. La majorité des patients ont une maladie non porteuse de mutation conductrice. Environ 30 % des patients qui ont un niveau élevé d'expression de PD-L1 ( $\geq 50\%$ ) pourraient recevoir le pembrolizumab en monothérapie en traitement de première intention. Il existe un besoin d'options thérapeutiques qui réduisent la toxicité, améliorent la qualité de vie et prolongent la survie chez cette population de patients.

## Commentaires de cliniciens inscrits : L'association du pembrolizumab et de la chimiothérapie à base de platine est une option de première intention appropriée pour tous les patients atteints du CPNPC non épidermoïde présentant un niveau élevé ou faible d'expression de PD-L1.

Les cliniciens ayant émis des commentaires ont noté que le pembrolizumab associé à la chimiothérapie à base de platine et au pemetrexed serait une option appropriée de traitement de première intention pour tous les patients atteints du CPNPC non épidermoïde présentant un niveau faible d'expression de PD-L1, ainsi que pour ceux ayant un niveau élevé d'expression de PD-L1 qui sont admissibles au pembrolizumab en monothérapie, mais qui pourraient tirer profit d'une réponse thérapeutique rapide. Selon les cliniciens, l'utilisation combinée de la chimiothérapie et de l'immunothérapie répond à un vide thérapeutique où un patient doit normalement risquer de subir une détérioration de sa condition après la progression pendant un traitement avant d'en essayer un autre. La disponibilité de l'immunothérapie en première intention, peu importe le niveau d'expression de PD-L1, améliore l'équité pour les patients qui n'ont pas été testés pour le PD-L1 et pour ceux qui ne sont pas aptes à recevoir un traitement de deuxième intention. Les cliniciens ne perçoivent pas l'innocuité et la tolérabilité comme des enjeux majeurs. Ils ont indiqué que les options en association et en monothérapie devraient demeurer disponibles pour les patients atteints du CPNPC non épidermoïde, mais conviennent qu'à l'avenir, la séquence de traitements devrait favoriser le pembrolizumab en première intention (seul ou en association avec la chimiothérapie, selon le statut de PD-L1 et la préférence du patient).

## Valeurs et attentes des patients

### Valeurs des patients atteints d'un CPNPC non épidermoïde : fardeau élevé associé aux symptômes; le traitement actuel a des effets secondaires importants

Du point de vue des patients, le cancer du poumon affecte plusieurs aspects de la vie quotidienne. Plus particulièrement, il nuit à la capacité des patients à travailler, à voyager, à socialiser et à pratiquer des loisirs et des activités physiques. Il affecte aussi leurs relations avec leur famille et leurs amis, leur bien-être émotionnel, et peut entraîner des difficultés financières. Les patients et les aidants ont indiqué que le fardeau important associé aux symptômes du cancer du poumon est difficile à gérer. Les patients ont signalé des symptômes, dont la perte d'appétit, la toux, la douleur et l'essoufflement. De plus, l'un des fardeaux associés aux symptômes les plus courants chez les patients atteints du cancer du poumon est la fatigue ou le manque d'énergie. De plus, les patients souhaitent être mieux informés au sujet de la maladie et des options de traitement disponibles.

Les patients ont indiqué que bien qu'un traitement avec une chimiothérapie soit nécessaire, il s'agit d'un fardeau psychologique et physique constant, car ses effets secondaires sont importants et limitent l'autonomie et la qualité de vie. Les patients ayant reçu une immunothérapie rapportent des effets secondaires beaucoup plus légers n'ayant pas interféré considérablement avec leur vie quotidienne. La pneumonite, un effet secondaire moins fréquent, mais grave, a été observée chez un patient qui a dû être hospitalisé.

### Valeurs des patients au sujet du traitement : arrêter ou ralentir la progression de la maladie, réduire les effets secondaires et augmenter l'appétit et l'énergie

Trois groupes de patients, l'Ontario Lung Association, Cancer pulmonaire Canada et la British Columbia Lung Association, ont fourni des commentaires sur le médicament à l'étude. Ils ont indiqué que, de leur point de vue, les résultats clés qu'ils souhaitent obtenir avec l'association pembrolizumab et chimiothérapie sont les suivants : arrêter ou ralentir la progression de la maladie, réduire ou éliminer les effets secondaires (p. ex. réduire la douleur, la fatigue, la toux et l'essoufflement) et augmenter l'appétit et l'énergie. Les répondants ont aussi indiqué qu'ils souhaitent être plus autonomes et moins dépendants de l'aide des autres. Ils ont également mentionné le besoin de réduire ou d'éliminer le fardeau financier associé aux nouveaux traitements. Un total de deux patients répondants avaient une expérience directe du médicament à l'étude. Les patients ont indiqué que l'association thérapeutique procure un plus grand sentiment de bien-être, une réduction de la tumeur, une réduction des symptômes et une autonomie accrue. Les patients ayant une expérience directe de l'association thérapeutique ont signalé les effets secondaires suivants associés au traitement : fatigue, nausée, thyroïdite, pneumonite et démangeaison de la peau. Selon la rétroaction des patients, ces derniers sont prêts à tolérer des effets secondaires importants si les résultats du traitement sont positifs.

## ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

### Modèle économique présenté : Analyses cout/efficacité et cout/utilité

Le Groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA a évalué les analyses cout/efficacité et cout/utilité comparant le pembrolizumab en association avec la chimiothérapie (cisplatine ou carboplatine et la chimiothérapie seule (cisplatine ou carboplatine et pemetrexed)). Le modèle soumis est un modèle de survie partitionné comprenant

trois états : le demandeur a fourni des analyses pour la population globale de l'essai dans le scénario de base ainsi que pour les sous-groupes de patients dont le SPT de PD-L1 est  $\geq 50\%$  et  $< 50\%$ .

### Fondement du modèle économique : horizon temporel de 10 ans, ajustement en chassé-croisé

Les coûts pris en considération sont le test de dépistage du PD-L1, le coût d'acquisition des médicaments, les coûts associés à la gestion des événements indésirables, les coûts associés aux ressources pour l'administration du médicament et le suivi de la maladie, les traitements subséquents et les soins de fin de vie.

Les principaux effets cliniques estimés dont l'analyse tient compte sont la SG, la SSP, la durée du traitement et les utilités associées à l'état de santé de l'essai KEYNOTE-189.

Une analyse de sensibilité a aussi été soumise pour la comparaison du pembrolizumab en association avec la chimiothérapie et le pembrolizumab en monothérapie (de l'essai KEYNOTE-024). Ces estimations de la SSP et de la SG ont été obtenues au moyen d'une comparaison de traitement indirecte. Le modèle soumis ne permet pas de modifier les rapports de risque calculés au moyen de la CTI, qui ont été utilisés pour estimer les bénéfices cliniques du pembrolizumab en association avec la chimiothérapie et du pembrolizumab en monothérapie. Il s'agit d'une limite importante du modèle soumis et le GOE conclut que la méthodologie est trop incertaine pour tenir compte de cette analyse économique dans cet examen. Par conséquent, le GOE n'a pas effectué de nouvelles estimations pour la comparaison du pembrolizumab en association avec la chimiothérapie et du pembrolizumab en monothérapie.

### Coûts associés au médicament : coût élevé du médicament

Le pembrolizumab coûte 4 400,00 \$ par flacon de 100 mg ou 8 800,00 \$ par dose.

Le coût du cisplatine est de 19,00 \$ par flacon de 100 mg. Le coût du carboplatine est de 18,80 \$ par flacon de 150 mg. Le coût du pemetrexed est de 0,83 \$ par milligramme.

### Estimation de l'effet clinique : incertitude quant au bénéfice à long terme du pembrolizumab

Les données ayant le plus d'effet sur les résultats de l'évaluation économique principale sont la différence de SG entre les groupes (ajustée ou non pour le changement de traitement après la progression), les bénéfices cliniques après la période de l'essai (maintenus ou en baisse après la période d'essai de deux ans) et l'horizon temporel. Le déclin des bénéfices cliniques du pembrolizumab après la période d'essai de deux ans et jusqu'à cinq ans a été analysé. De plus, selon le GOC et le GOE, l'horizon temporel de dix ans est approprié. Cependant, le GOE note que le suivi médian de cet essai est de 13 mois et que le maintien des bénéfices cliniques après la période d'essai de deux ans est incertain. Également, le GOE n'a pas été en mesure d'évaluer l'utilisation de la posologie associée au poids de 2 mg/kg de pembrolizumab.

### Estimation du rapport coût/efficacité : non rentable au prix suggéré

L'estimation du RCED du GOE (limite inférieure : 194 242 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité [AVAQ] et limite supérieure : 196 477 \$ par AVAQ) est plus élevée que celle du demandeur (132 760 \$ par AVAQ). La meilleure estimation de la limite inférieure du RCED du GOE est fondée sur la SG avec un ajustement en deux étapes pour le chassé-croisé et un déclin des bénéfices cliniques après deux ans. La meilleure estimation de la limite supérieure du RCED du GOE est fondée sur un horizon temporel de cinq ans, l'arrêt du pembrolizumab en cas de progression de la maladie et des valeurs d'utilités par état de progression. L'ampleur du bénéfice à long terme du pembrolizumab en association avec la chimiothérapie est inconnue étant donné l'absence de donnée sur la survie à long terme provenant de l'essai KEYNOTE-189.

Le demandeur a réagi à la recommandation initiale du CEEP, exprimant son désaccord avec la nouvelle analyse du GOE. Plus particulièrement, le demandeur n'est pas d'accord avec l'utilisation de l'ajustement en deux étapes pour le chassé-croisé de la SG dans l'estimation de la limite inférieure du RCED et l'utilisation d'un horizon temporel de cinq ans dans l'estimation de la limite supérieure du RCED. Le GOE, cependant, maintient les estimations de sa nouvelle analyse pour les limites inférieure et supérieure du RCED. Le GOE a précisé que le scénario de base soumis est fondé sur un horizon temporel de dix ans et que son estimation de la limite inférieure du RCED maintient l'horizon temporel de dix ans. Selon le GOC et le GOE, un horizon temporel de dix ans est approprié. Cependant, le GOE réitère que le suivi médian de l'essai KEYNOTE-189 est de 13 mois seulement et que le maintien des bénéfices cliniques après la période d'essai de deux ans est incertain. Le modèle soumis a permis au GOE d'évaluer l'effet de différents horizons temporels en effectuant différentes analyses. Pour explorer l'incertitude concernant le maintien des bénéfices cliniques au-delà de la période d'essai de deux ans dans le modèle soumis pour cet examen, un horizon temporel de cinq ans et un ajustement en chassé-croisé pour la SG ont été inclus dans la nouvelle analyse du GOE pour tenir compte de l'incertitude associée aux bénéfices à long terme du pembrolizumab. Le CEEP conclut que la meilleure estimation du demandeur et les estimations des limites inférieure et supérieure du rapport coût/efficacité du GOE sont toutes non rentables.

## FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

### Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et incidence budgétaire : cout élevé du médicament, incidence budgétaire important, durée du traitement inconnue

L'augmentation de la part de marché, du nombre de patients pouvant recevoir le pembrolizumab et de la durée du traitement, ainsi que le retraitement ajouteront à l'incidence budgétaire. Également, l'incidence budgétaire soumise tient compte du déplacement de l'utilisation du pembrolizumab en traitement de deuxième intention. L'incidence budgétaire soumise est probablement sous-estimée et sera considérablement plus élevée selon l'estimation du GOC du nombre de patients admissibles.

Le traitement par le pembrolizumab se poursuit jusqu'à la progression confirmée de la maladie, la présence de toxicités inacceptables ou pendant un maximum de deux ans, selon la première de ces éventualités. Dans l'essai KEYNOTE-189, la durée moyenne du traitement était de 7,4 mois dans le groupe recevant le pembrolizumab en association. Les patients ayant initialement répondu au traitement par le pembrolizumab (réponse complète, réponse partielle ou maladie stable) et présentant une progression de la maladie à n'importe quel moment durant la période de suivi de deux ans étaient admissibles au retraitement par le pembrolizumab pendant 12 mois. Cependant, aucun patient de l'essai n'a reçu de retraitement par le pembrolizumab. Le GOC note que les patients qui prennent le pembrolizumab pendant deux ans et qui cessent le traitement sans avoir subi de progression de la maladie devraient avoir accès au retraitement par le pembrolizumab s'il s'écoule au moins six mois entre la fin du traitement et la détection de la progression de la maladie.

Dans le cadre de l'essai KEYNOTE-189, le pembrolizumab a été évalué à une posologie de 200 mg toutes les trois semaines pendant un maximum de 35 cycles. Cependant, les premiers essais sur le pembrolizumab l'évaluaient à une posologie associée au poids de 2 mg/kg. Le GOC appuie la posologie du pembrolizumab utilisée dans l'essai KEYNOTE-189, à savoir une posologie fixe de 200 mg toutes les trois semaines pendant un maximum de 35 cycles. Aucune donnée probante directe ne donne à penser que la posologie fixe est supérieure à la posologie associée au poids. Cependant, pour de nombreux patients, la posologie fixe entraîne une augmentation de la dose et des coûts.

## Au sujet de la recommandation

### Le Comité d'experts en examen du PPEA

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS formule ses recommandations conformément à son cadre de délibération. Voici les membres du Comité et leur fonction :

D <sup>re</sup> Maureen Trudeau, oncologue (présidente)	D <sup>re</sup> Leela John, pharmacienne
D <sup>re</sup> Catherine Moltzan, oncologue (vice-présidente)	D <sup>r</sup> Anil Abraham Joy, oncologue
Daryl Bell, patient substitut	D <sup>re</sup> Christine Kennedy, médecin de famille
D <sup>r</sup> Kelvin Chan, oncologue	D <sup>r</sup> Christian Kollmannsberger
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	Cameron Lane, patient
D <sup>r</sup> Matthew Cheung, oncologue	D <sup>r</sup> Christopher Longo, économiste de la santé
D <sup>r</sup> Winson Cheung, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D <sup>r</sup> Henry Conter, oncologue	D <sup>re</sup> Marianne Taylor, oncologue
D <sup>r</sup> Avram Denburg, oncologue-pédiatre	D <sup>re</sup> W. Dominika Wranik, économiste de la santé

Tous les membres ont participé aux délibérations et au vote sur la recommandation initiale, à l'exception des personnes suivantes :

- D<sup>r</sup> Kelvin Chan et D<sup>re</sup> Marianne Taylor, qui n'étaient pas présents à la réunion.
- D<sup>r</sup> Anil Abraham Joy, qui a été exclu en raison d'un conflit d'intérêts.
- Daryl Bell, qui n'a pas voté en raison de son rôle de patient remplaçant.

Tous les membres ont participé aux délibérations et au vote sur la recommandation finale, à l'exception des personnes suivantes :

- D<sup>r</sup> Kelvin Chan et D<sup>r</sup> Anil Abraham Joy, qui n'étaient pas présents à la réunion.
- Daryl Bell, qui n'a pas voté en raison de son rôle de patient remplaçant.

### Conflits d'intérêts

Tous les membres du Comité d'experts en examen du PPEA sont tenus de se conformer aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts dans le cadre du PPEA; la déclaration de conflits d'intérêts de chaque membre paraît à la page du site Web de l'ACMTS et les membres du CEEP doivent l'actualiser le cas échéant et divulguer les conflits d'intérêts au fur et à mesure. En ce qui concerne l'examen du pembrolizumab (Keytruda) dans le traitement du CPNPC non épidermoïde, six membres ont déclaré avoir un conflit réel, probable ou perçu, et selon l'application des *Lignes directrices sur les conflits d'intérêts du PPEA*, un de ces membres a été exclu du vote. En ce qui concerne la recommandation finale du pembrolizumab (Keytruda) dans le traitement du CPNPC non épidermoïde, six membres ont déclaré avoir un conflit réel, probable ou perçu et selon l'application des *Lignes directrices sur les conflits d'intérêts du PPEA*, aucun de ces membres n'a été exclu du vote.

### Sources d'information consultées

Pour éclairer ses délibérations, le CEEP a à sa disposition le rapport d'orientation clinique et le rapport d'orientation économique du PPEA, qui comprennent le résumé des observations de groupes de défense des intérêts de patientes, de cliniciens inscrits et du Groupe consultatif provincial ainsi que la version originale des observations de groupes de défense des intérêts de patients. Les rapports d'orientation sont rédigés dans le cadre du processus d'examen du PPEA et sont diffusés sur le site Web. Pour plus de renseignements, veuillez consulter ces rapports d'orientation.

### Consultation d'information du domaine public

Pour le PPEA, il est essentiel que les recommandations du CEEP s'appuient sur de l'information pouvant être diffusée publiquement. Toute l'information transmise au CEEP aux fins de délibération est traitée conformément aux lignes directrices de divulgation d'information dans le cadre du PPEA. Il n'y a pas ici d'information qui ne devait pas être divulguée.

### Usage de la présente recommandation

La présente recommandation du CEEP ne saurait tenir lieu d'avis ou de conseils professionnels. Elle se veut utile aux dirigeants et aux décideurs du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. La recommandation, à laquelle des patients et d'autres



personnes peuvent avoir accès, est diffusée à titre d'information et d'éducation exclusivement et elle ne saurait remplacer le discernement ou le jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions ni l'avis ou l'opinion en bonne et due forme d'un médecin.

## Avis de non-responsabilité

Le PPEA n'offre pas de garantie, et ne saurait être tenu responsable, quant à l'exactitude, à l'exhaustivité ou à l'utilité de l'information, des médicaments, des thérapies, des traitements, des produits, des processus ou des services dont il est question ici. L'information est fournie telle quelle et il revient à l'utilisateur de la vérifier et de consulter un médecin pour savoir si elle s'applique dans son cas. Le PPEA ne saurait être tenu responsable de l'utilisation qui est faite de l'information contenue dans le présent document. Celui-ci se compose d'interprétations, d'analyses et d'opinions à propos de l'information provenant de sociétés pharmaceutiques, de comités de thérapie du cancer et d'autres sources. Le PPEA n'est pas responsable de l'utilisation de ces interprétations, analyses et opinions. Conformément aux principes directeurs qui ont présidé à la création du PPEA, toute constatation énoncée par lui n'est pas contraignante pour un organisme ou un bailleur de fonds. Le PPEA décline par les présentes toute responsabilité quant à l'utilisation faite des rapports qu'il produit (il est ici entendu que le mot « utilisation » désigne, sans toutefois s'y limiter, la décision d'un bailleur de fonds ou d'un autre organisme de faire sienne ou de passer outre une interprétation, une analyse ou une opinion énoncée dans un document du PPEA).

## ANNEXE 1 : RÉPONSES DU CEEP AUX QUESTIONS DU GCP SUR LA MISE EN ŒUVRE

Question du GCP	Recommandation du CEEP
<ul style="list-style-type: none"> <li>L'admissibilité au pembrolizumab dans ce contexte inclura-t-elle les patients présentant des mutations du gène EGFR, ALK ou ROS-1?</li> <li>En ce qui concerne la séquence de traitement, les patients dont la maladie est porteuse de mutations (EGFR, ALK ou ROS-1) devraient-ils être traités par un traitement ciblé d'abord et serait-il raisonnable de les traiter par la suite par le pembrolizumab?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Les résultats de l'essai KEYNOTE-189 ne sont pas applicables aux patients présentant des anomalies moléculaires (p. ex. EGFR, ALK et ROS-1).</li> <li>Les patients présentant ces mutations doivent subir une progression de la maladie durant un traitement ciblé et une chimiothérapie avant de recevoir le pembrolizumab.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Les patients seraient-ils admissibles au traitement par le pembrolizumab dans ce contexte, peu importe le SPT de PD-L1?</li> <li>Le test de dépistage de PD-L1 est-il requis pour recevoir le pembrolizumab dans ce contexte?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Les patients seraient admissibles au traitement par le pembrolizumab dans ce contexte, peu importe le SPT de PD-L1. Cependant, le GOC note, et le CEEP partage cet avis, que les patients présentant un niveau élevé d'expression de PD-L1 (supérieur à 50 %) devraient subir un test de dépistage de PD-L1 pour faciliter le choix de traitement entre le pembrolizumab en association avec la chimiothérapie et le pembrolizumab seul.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Qu'en est-il de l'utilisation du pembrolizumab en association avec d'autres protocoles de chimiothérapie (p. ex. des chimiothérapies qui ne sont pas à base de platine)?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Il n'y a pas assez de données probantes pour appliquer les résultats de l'essai KEYNOTE-189 aux protocoles de chimiothérapie qui ne sont pas à base de platine.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Qu'en est-il de la posologie associée au poids de 2 mg/kg jusqu'au plafond de la posologie fixe de 200 mg dans ce contexte?</li> <li>Le GCP a également trouvé des données émergentes portant sur le pembrolizumab à une posologie de 400 mg toutes les six semaines. Cette posologie alternative est-elle appropriée (c.-à-d. 400 mg ou 4 mg/kg jusqu'au plafond de la posologie fixe de 400 mg toutes les six semaines)?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le CEEP note que l'essai KEYNOTE-189 a évalué le pembrolizumab à une posologie de 200 mg toutes les trois semaines pendant un maximum de 35 cycles et reconnaît que les premiers essais sur le pembrolizumab l'évaluaient à une posologie associée au poids de 2 mg/kg. Le GOC appuie la posologie du pembrolizumab utilisée dans l'essai KEYNOTE-189, à savoir une posologie fixe de 200 mg toutes les trois semaines pendant un maximum de 35 cycles. Aucune donnée probante directe ne donne à penser que la posologie fixe est supérieure ou inférieure à la posologie associée au poids. Cependant, pour de nombreux patients, la posologie fixe entraîne une dose plus forte et un coût plus élevé que la posologie associée au poids. Au moment de la mise en œuvre du remboursement du pembrolizumab dans le traitement du CPNPC non épidermoïde métastatique, le CEEP reconnaît que les autorités de la santé devront choisir entre l'administration du pembrolizumab à une posologie fixe de 200 mg, comme dans l'essai KEYNOTE-189, et à une posologie associée au poids de 2 mg/kg jusqu'à un maximum de 200 mg (posologie plafonnée à 200 mg), comme il est utilisé dans la pratique clinique pour d'autres indications.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Les patients recevront-ils un traitement subséquent par des inhibiteurs de PD-1 ou de PD-L1 (p. ex. nivolumab) en traitement de deuxième intention?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Les patients qui reçoivent le pembrolizumab en association avec la chimiothérapie en traitement de première intention ne recevraient pas d'inhibiteurs de PD-1 (p. ex. nivolumab) ou de PD-L1 (p. ex. atézolizumab) en traitement de deuxième intention.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Pour les patients qui ne tolèrent pas le pemetrexed, serait-il adéquat de poursuivre le traitement par le pembrolizumab en monothérapie pendant un maximum de 35 cycles?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Les patients qui ne tolèrent pas le pemetrexed ne recevraient probablement pas le pembrolizumab. Cependant, dans ce contexte peu probable, il serait raisonnable de poursuivre le traitement par le pembrolizumab en monothérapie.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>À la fin des 35 cycles de traitement, quelle est la pertinence du</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le traitement par le pembrolizumab se poursuit jusqu'à la progression de la maladie, l'atteinte d'une toxicité inacceptable, ou pendant un</li> </ul>

<p>retraitement par le pembrolizumab et quelle doit être l'intervalle de temps entre la fin du traitement et la rechute?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Quelle est la pertinence du retraitement par le pembrolizumab en monothérapie (c.-à-d. après les 35 cycles ou plus tôt) ou le pemetrexed en traitement d'entretien?</li> </ul>	<p>maximum de deux ans, selon la première de ces éventualités. Dans l'essai KEYNOTE-189, la durée moyenne du traitement était de 7,4 mois dans le groupe recevant le pembrolizumab en association. Les patients ayant initialement répondu au traitement par le pembrolizumab (réponse complète, réponse partielle ou maladie stable) et présentant une progression de la maladie à n'importe quel moment durant la période de suivi de deux ans étaient admissibles au retraitement par le pembrolizumab pendant 12 mois. Cependant, aucun patient de l'essai n'a reçu de retraitement par le pembrolizumab. En l'absence de données probantes de l'essai KEYNOTE-189, il est raisonnable de croire que les patients qui prennent le pembrolizumab pendant deux ans et qui cessent le traitement sans avoir subi de progression de la maladie devraient avoir accès au retraitement par le pembrolizumab s'il s'écoule au moins six mois entre la fin du traitement et la progression confirmée de la maladie.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dans l'essai KEYNOTE-189, la réduction de la dose du pembrolizumab n'était pas permise; cependant, le pembrolizumab et la chimiothérapie pouvaient être interrompus ou arrêtés en raison des toxicités. Si la chimiothérapie était arrêtée en raison des toxicités, les patients pouvaient continuer de recevoir le pembrolizumab en monothérapie. De même, ils pouvaient arrêter le pembrolizumab et poursuivre la chimiothérapie seule, le cas échéant. La chimiothérapie pouvait être interrompue pendant un maximum de six semaines; le pembrolizumab pouvait quant à lui être interrompu pendant un maximum de 12 semaines.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Au moment où le GCP émet ces commentaires, le PPEA effectue un examen du durvalumab dans le traitement du CPNPC localement avancé et inopérable chez les patients dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de sels de platine. Le pembrolizumab ou d'autres inhibiteurs de PD-1/PD-L1 seraient-ils utilisés dans le traitement de la maladie métastatique après la progression durant la prise du durvalumab? Quel serait l'intervalle de temps approprié entre les traitements?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le CEEP a examiné l'opinion d'expert du GOC et convient que pour les patients qui ont reçu le durvalumab en traitement adjuvant ou de consolidation et qui demeurent admissibles à la chimiothérapie à base de platine et au pemetrexed, il serait raisonnable d'envisager le traitement par le pembrolizumab en association avec la chimiothérapie à base de platine et le pemetrexed. En général, pour ces patients, il doit s'être écoulé plus de 12 mois depuis le dernier traitement à base de platine. Pour les patients dont la maladie progresse durant un traitement inhibiteur du point de contrôle immunitaire adjuvant ou de consolidation, il existe actuellement peu de données pour appuyer l'administration d'un autre traitement inhibiteur du point de contrôle immunitaire.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le GCP note que le traitement des groupes de patients suivants devra être abordé dans un délai limité :             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les patients récemment traités ou actuellement traités par un médicament à base de platine en association avec le pemetrexed.</li> <li>• Les patients actuellement traités par le pemetrexed.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Au moment de mettre en œuvre la recommandation de remboursement du pembrolizumab en association avec la chimiothérapie, les autorités de la santé pourraient envisager de combler le besoin limité dans le temps du pembrolizumab pour les patients qui ont récemment commencé un traitement avec une chimiothérapie à base de platine. Cependant, le CEEP note que cela ne s'appliquerait pas aux patients qui ont déjà commencé le pemetrexed en traitement d'entretien ou aux patients qui ne sont pas admissibles à la chimiothérapie à base de platine.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les autorités de la santé offrent le pembrolizumab en monothérapie aux patients dont le niveau d'expression de PD-L1 est <math>\geq 50\%</math>. Ces patients devraient-ils recevoir le pembrolizumab en monothérapie ou le pembrolizumab en association avec la chimiothérapie à base de platine et le pemetrexed?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le pembrolizumab en monothérapie est offert par les autorités de la santé aux patients dont le niveau d'expression de PD-L1 est <math>\geq 50\%</math>. Le pembrolizumab en association avec la chimiothérapie à base de platine et le pemetrexed est une autre option de traitement pour ces patients. Cependant, aucun essai randomisé n'a évalué l'efficacité du pembrolizumab seul comparativement au pembrolizumab en association avec la chimiothérapie chez ce groupe de patients. Le CEEP partage l'avis du GOC selon lequel les deux traitements sont supérieurs à la chimiothérapie à base de platine et au pemetrexed seuls et que les cliniciens devraient pouvoir les choisir en fonction des préférences et des besoins des patients. Le test de dépistage de PD-</li> </ul>

	L1 serait tout de même requis pour choisir entre le pembrolizumab en association avec la chimiothérapie à base de platine et le pemetrexed et le pembrolizumab seul chez les patients dont les tumeurs ont un niveau élevé d'expression de PD-L1.
--	---

CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS;  
GCP = Groupe consultatif provincial.