

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

### Recommandation finale au sujet du pembrolizumab (Keytruda) dans le traitement du carcinome épidermoïde de la tête et du cou

<b>Médicament</b>	pembrolizumab (Keytruda)
<b>Critère de remboursement demandé</b>	<p>En monothérapie dans le traitement de première intention du carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETC) métastatique ou inopérable récidivant chez l'adulte dont la tumeur exprime la protéine PD-L1 (score combiné positif [SCP] <math>\geq 1</math>) selon un test validé.</p> <p>En combinaison avec une chimiothérapie à base de platine et de fluorouracile dans le traitement de première intention du carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETC) métastatique ou inopérable récidivant chez l'adulte</p>
<b>Demandeur</b>	Merck Canada
<b>Fabricant</b>	Merck Canada
<b>Date de l'avis de conformité</b>	Le 9 octobre 2020
<b>Date de présentation de la demande</b>	Le 1 <sup>er</sup> mai 2020
<b>Parution de la recommandation initiale</b>	Le 3 décembre 2020
<b>Parution de la recommandation finale</b>	Le 22 décembre 2020

Les ministères de la Santé provinciaux et territoriaux (à l'exception de celui du Québec) ont présidé à la réation 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

Après avoir pris connaissance des commentaires des parties prenantes admissibles, les membres du CEEP déterminent que les critères de conversion rapide d'une recommandation initiale en recommandation finale sont remplis et que le réexamen de la recommandation initiale n'est pas nécessaire.

Cout du médicament	
<b>Cout approximatif du médicament par patient, par mois (28 jours) :</b>	Le pembrolizumab coute 4 400 \$ le flacon de 100 mg/4 ml. À la dose recommandée de 200 mg administrée en 30 minutes par voie intraveineuse toutes les 3 semaines, le cout du pembrolizumab est de 8 800 \$ par cycle de traitement de 21 jours. Le pembrolizumab en combinaison avec la chimiothérapie à base de platine et de 5-fluorouracile (FU) coute de 9 701 \$ à 9 982 \$ par cycle de 21 jours.

<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 dans le traitement de première intention du CETC métastatique ou inopérable récidivant en monothérapie chez l'adulte dont la tumeur exprime le PD-L1 (SCP <math>\geq</math> 1), ou en combinaison avec la chimiothérapie à base de platine et de 5-FU quelle que soit l'expression de PD-L1, si les conditions suivantes sont respectées :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• amener le rapport cout/efficacité à un degré acceptable;</li> <li>• voir à la faisabilité de l'adoption (impact budgétaire).</li> </ul> <p>Le traitement devrait se poursuivre jusqu'à la progression confirmée de la maladie ou à la survenue d'effets toxiques inacceptables, pendant un maximum de 35 cycles (environ deux ans), selon la première de ces éventualités.</p> <p>Le CEEP émet cette recommandation, car il constate que comparativement au cétuximab en combinaison avec la chimiothérapie à base de platine et de 5-FU, le pembrolizumab en monothérapie procure un bénéfice clinique net aux patients atteints d'un CETC métastatique ou inopérable récidivant dont la tumeur exprime PD-L1 (SCP <math>\geq</math> 1) et que ce médicament en combinaison avec la chimiothérapie procure un bénéfice, quelle que soit l'expression de PD-L1, d'après une amélioration statistiquement significative et d'importance clinique de la survie globale (SG), un profil de toxicité acceptable et le besoin d'avoir des options de traitement améliorées. De plus, le pembrolizumab en monothérapie ou en combinaison avec la chimiothérapie semble maintenir la qualité de vie (QV) comparativement au cétuximab en combinaison avec la chimiothérapie à base de platine et de 5-FU.</p> <p>Qui plus est, le Comité note que le cétuximab en combinaison avec la chimiothérapie n'est pas offert à la plupart des patients canadiens. Le CEEP partage l'avis du GOC selon lequel il serait raisonnable de généraliser les effets du traitement du pembrolizumab en monothérapie ou en combinaison avec la chimiothérapie observés dans l'essai KEYNOTE-048 aux patients recevant le traitement de référence, soit un doublet de chimiothérapie à base de platine en première intention.</p> <p>Le CEEP reconnaît que le CETC a un effet négatif majeur sur la qualité de vie des patients. Il conclut que le pembrolizumab en monothérapie ou en combinaison avec la chimiothérapie correspond aux valeurs suivantes des patients : il améliore la SG, il entraîne des effets toxiques maîtrisables, il semble maintenir la QV, et il offre une option de traitement additionnelle.</p> <p>Il conclut également que le pembrolizumab, en monothérapie ou en combinaison avec la chimiothérapie à base de platine et de 5-FU, n'est pas rentable au prix suggéré par rapport au traitement à base de platine et de 5-FU, principalement en raison du cout élevé du</p>
--	---

	<p>pembrolizumab comparativement à celui du traitement de référence. Selon la nouvelle analyse effectuée par l'ACMTS de l'analyse d'impact budgétaire soumise par le promoteur, l'impact budgétaire de l'introduction du pembrolizumab sur le marché est important et sous-estimé.</p>
<p><b>Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes</b></p>	<p><b>Entente sur le prix visant à améliorer le rapport cout/efficacité et à diminuer l'impact budgétaire</b>  Comme le CEEP constate que le pembrolizumab en monothérapie ou en combinaison avec la chimiothérapie procure un bénéfice clinique net, il propose aux autorités de la santé de négocier des ententes de prix ou des structures de couts afin d'améliorer son rapport cout/efficacité. Une réduction du prix du pembrolizumab serait nécessaire afin d'améliorer son rapport cout/efficacité jusqu'à un niveau acceptable et de diminuer l'impact budgétaire prévu.</p> <p><b>Test diagnostique compagnon (test du SCP de PD-L1)</b>  Il est nécessaire de déterminer l'expression de PD-L1 par un test validé avant le début du traitement par le pembrolizumab en monothérapie. Il est possible que certaines autorités de la santé n'aient pas de test validé du SCP en place et doivent envoyer des prélèvements de tissus à l'extérieur de la province. Idéalement, les autorités de la santé auraient les résultats du test du SCP de PD-L1 au moment du diagnostic afin de gérer à la fois la population de patients et l'impact budgétaire d'une recommandation de remboursement.</p> <p><b>Remarque :</b> Les questions du Groupe consultatif provincial (GCP) sont abordées en détail dans le résumé des délibérations du CEEP et dans un tableau récapitulatif à l'annexe 1.</p>

## 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>

Au Canada, on estime que 5 400 personnes reçoivent un diagnostic de cancer de la tête et du cou chaque année et que 1 500 Canadiens en sont décédés en 2020. Environ de 90 % à 95 % des cancers de la tête et du cou sont des carcinomes épidermoïdes. La majorité des patients présentent une maladie métastatique (atteinte nodale régionale dans 43 % des cas et métastases à distance dans 10 % des cas). Le traitement de première intention du CETC récidivant le plus couramment utilisé au Canada est le doublet de chimiothérapie à base de platine (cisplatine et 5-FU, carboplatine et 5-FU ou carboplatine et paclitaxel), qui est le traitement de référence au Canada depuis des décennies. Les régimes combinés à base de platine procurent une SG médiane qui varie de 5,0 mois à 8,7 mois, selon les essais. Le cétuximab en combinaison avec un platine et le 5-FU n'est pas actuellement approuvé par Santé Canada et n'est pas financé dans la plupart des provinces. Le CETC récidivant ou métastatique est associé à une morbidité importante et pose un défi thérapeutique en raison des options de traitement limitées. Le CEEP partage l'avis du GOC de l'ACMTS et des cliniciens inscrits selon lequel il y a un besoin d'avoir des traitements plus efficaces et tolérables pour cette population de patients.

Le CEEP délibère sur les résultats d'un essai randomisé de phase III multinational à devis ouvert (KEYNOTE-048) qui évalue l'efficacité et l'innocuité du pembrolizumab en monothérapie (PEMB-mono) ou en combinaison avec un platine et le 5-FU (PEMB-chimio) comparativement au cétuximab en combinaison avec un platine et le 5-FU (CET-chimio) dans le traitement de première intention du CETC récidivant ou métastatique considéré comme incurable au moyen de traitements locaux. L'essai KEYNOTE-048 a été généralement bien mené. Globalement, l'essai présentait 14 hypothèses pour l'analyse de l'efficacité primaire, lesquelles ont été évaluées en comparant le PEMB-mono ou le PEMB-chimio au CET-chimio sur le plan des deux critères d'évaluation principaux, soit la SG et la SSP chez la population en intention de traiter (IDT) et chez les patients dont les tumeurs expriment PD-L1 selon un SCP  $\geq 1$  ou  $\geq 20$ . La demande de remboursement du PEMB-mono vise le sous-groupe ayant un SCP  $\geq 1$ ; pour ce qui est du PEMB-chimio, la demande vise la population en IDT (tous les patients, quelle que soit l'expression de PD-L1). Lorsqu'on compare les résultats de SG du PEMB-mono et du PEMB-chimio à ceux du CET-chimio, on constate une différence statistiquement significative et d'importance clinique à l'avantage du pembrolizumab dans le sous-groupe ayant un SCP  $\geq 1$  et dans la population en IDT, respectivement. Selon les analyses exploratoires à long terme au moment du suivi de quatre ans, le bénéfice de la SG est maintenu dans toute la population de l'essai et les sous-populations (c.-à-d. les patients ayant un SCP  $\geq 1$  ou  $\geq 20$ ). Le Comité convient avec le GOC et les cliniciens inscrits que les améliorations de la SG observées dans l'essai KEYNOTE-048 sont d'importance clinique dans ce contexte de maladie incurable, pour laquelle la SG médiane actuelle varie de 5,0 mois à 8,7 mois avec les chimiothérapies combinées à base de platine, qui représentent le traitement de référence au Canada depuis des décennies. L'hypothèse de risque proportionnel ne s'est pas révélée vraie en ce qui concerne les analyses de la SG, ce qui introduit une incertitude, mais ce phénomène a été fréquemment observé dans les essais portant sur des immunothérapies contre le cancer en raison des effets cliniques retardés, qui sont probablement causés par le mode d'action des immunothérapies. Lorsqu'on compare le PEMB-mono ou le PEMB-chimio au CET-chimio, on n'observe un bénéfice statistiquement significatif ou d'importance clinique ni pour la SSP, l'un des critères d'évaluation principaux, ni pour le taux de réponse objective (TRO), un critère d'évaluation secondaire. Le CEEP convient avec le GOC que la SSP et le TRO ne sont pas des critères de substitution validés pour la SG dans les essais portant sur les immunothérapies dans le traitement des tumeurs solides.

Le CEEP délibère sur les données sur l'innocuité de l'essai KEYNOTE-048 et note que presque tous les patients de chacun des trois groupes (PEMB-mono, PEMB-chimio et CET-chimio) ont présenté au moins un événement indésirable apparu au traitement (EIAT), tous grades confondus. Les patients recevant le PEMB-mono ont généralement un profil d'innocuité favorable comparativement aux patients recevant le PEMB-chimio et le CET-chimio, du fait que les proportions d'EIAT de grade 3 à 5, d'EIAT graves et d'événements indésirables associés au traitement sont moins grandes. Bien que l'incidence et la gravité des EI dans les groupes recevant le PEMB-chimio et le CET-chimio soient généralement similaires, une proportion plus élevée d'EIAT graves et d'EI associés au traitement a été observée avec le PEMB-chimio. Les EIAT, tous grades confondus, les plus couramment déclarés dans le groupe recevant le PEMB-mono sont la fatigue, l'hypothyroïdie, les éruptions cutanées et le prurit, alors que dans les groupes recevant le PEMB-chimio et le CET-chimio, il s'agit plutôt de l'anémie, des nausées, de la neutropénie et de la fatigue. Nettement moins de modifications de la dose (réduction de la dose, interruption du médicament ou retrait du médicament) ont été nécessaires en raison des EI dans le groupe du PEMB-mono que dans les groupes du PEMB-chimio et du CET-chimio. Dans l'ensemble, le CEEP partage l'avis du GOC et des cliniciens inscrits et conclut que les régimes renfermant du pembrolizumab (PEMB-mono et PEMB-chimio) ont

des profils d'innocuité maîtrisables comparativement au CET-chimio, et ne suscitent pas de nouvelles préoccupations en matière d'innocuité.

En ce qui concerne les données sur les résultats rapportés par les patients dans le cadre de l'essai KEYNOTE-048, le CEEP note que l'ensemble des scores relatifs à la QV — le score de l'état de santé global ou de la QV du questionnaire sur la qualité de vie Core 30 de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (QLQ-C30 de l'EORTC), et le score de douleur et de déglutition du volet tête et cou (H&N35) du QLQ de l'EORTC — ne révèle aucune variation d'importance clinique entre le début de l'étude et la semaine 15 ni aucune différence significative entre les groupes (PEMB-mono contre CET-chimio, et PEMB-chimio contre CET-chimio). Dans l'ensemble, le Comité convient que le PEMB-mono et le PEMB-chimio n'ont peut-être pas d'effet nuisible sur la QV de cette population de patients et considère que les EI du PEMB-chimio n'ont pas de répercussions importantes sur la QV générale. Cependant, puisque les données sur les résultats rapportés par les patients n'ont pas été ajustées pour les tests multiples et sont considérées comme exploratoires, ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

En outre, le CEEP note que l'essai KEYNOTE-048 compare le PEMB-mono ou le PEMB-chimio au CET-chimio, un régime qui n'est actuellement pas approuvé par Santé Canada pour cette population et qui n'est pas financé dans la plupart des provinces. Le CEEP partage l'avis du GOC et des cliniciens inscrits selon lequel les doublets de chimiothérapie à base de platine (p. ex. cisplatine et 5-FU, carboplatine et 5-FU, ou carboplatine et paclitaxel) représentent actuellement les traitements de première intention de référence du CETC récidivant ou métastatique au Canada. Le CEEP convient avec le GOC que la plupart des cliniciens considèrent le platine combiné au 5-FU et le carboplatine combiné au paclitaxel comme étant interchangeables dans la prise en charge du CETC. En l'absence de comparaison directe du PEMB-mono ou du PEMB-chimio avec le doublet de chimiothérapie à base de platine, le CEEP examine les résultats d'une méta-analyse en réseau (MR) soumise par le promoteur qui effectue cette comparaison. Le CEEP reconnaît les limites notées par l'équipe des spécialistes de la méthodologie de l'ACMTS et partage les principales préoccupations concernant l'hétérogénéité entre les populations des études et les données sur la SG incomplètes de certains essais. Comme le GOC et l'équipe des spécialistes de la méthodologie de l'ACMTS, le CEEP met en garde contre le fait de tirer des conclusions de la MR sur l'ampleur de l'effet du PEMB-mono ou du PEMB-chimio comparativement au doublet de chimiothérapie à base de platine. Cependant, le CEEP partage l'avis du GOC selon lequel il serait raisonnable de généraliser l'effet du traitement du pembrolizumab en monothérapie ou en combinaison avec la chimiothérapie de l'essai KEYNOTE-048 aux patients recevant le doublet de chimiothérapie à base de platine de référence étant donné que le cétuximab combiné à la chimiothérapie s'est avéré plus efficace que le doublet de chimiothérapie à base de platine dans un essai de phase III.

En résumé, le CEEP conclut que comparativement au cétuximab en combinaison avec le platine et le 5-FU, le PEMB-mono ou le PEMB-chimio procure un bénéfice clinique net d'après une amélioration statistiquement significative et d'importance clinique de la SG, un profil de toxicité acceptable et le besoin d'avoir des options de traitement améliorées. De plus, le pembrolizumab en monothérapie ou en combinaison avec la chimiothérapie semble maintenir la QV comparativement au cétuximab en combinaison avec la chimiothérapie à base de platine et de 5-FU. Le CEEP considère également qu'un besoin non comblé existe pour les patients atteints d'un CETC au Canada en raison des options thérapeutiques limitées. Il serait raisonnable de généraliser l'effet thérapeutique du PEMB-mono ou du PEMB-chimio de l'essai KEYNOTE-048 aux patients recevant les soins de référence, soit un doublet de chimiothérapie à base de platine en première intention.

Le CEEP délibère sur les observations du groupe de défense des intérêts des patients du Life Saving Therapies Network (LSTN). Selon les patients, les principaux symptômes préoccupants du CETC sont la douleur et l'inconfort dans la région de la tête et du cou, la difficulté à respirer, la toux excessive, et la difficulté à mastiquer et à avaler la nourriture. De plus, le CETC a des répercussions émotionnelles négatives majeures (c.-à-d. anxiété, dépression, crises de panique, et crainte d'une récurrence) et un impact négatif sur la qualité de vie, la vie quotidienne, et la vie sociale et familiale, en plus d'imposer un énorme fardeau aux aidants. Les patients qui ont eu reçu le pembrolizumab ont indiqué qu'il maîtrisait efficacement leur cancer, qu'il procurait une QV élevée et qu'il n'avait pas d'effets secondaires. Le CEEP conclut que l'utilisation du PEMB-mono ou du PEMB-chimio répond aux valeurs suivantes des patients : il améliore la SG, il a des effets toxiques maîtrisables, il semble maintenir la QV et il offre une option de traitement additionnelle.

Le CEEP délibère sur le rapport cout/efficacité du PEMB-mono ou du PEMB-chimio comparativement au platine combiné au 5-FU. L'extrapolation de la SG a eu un impact important sur les résultats. Comme le pembrolizumab est seulement administré pendant deux ans, le cout estimé ne varie pas considérablement d'après la méthode d'extrapolation de la SG choisie, mais les estimations des années de vie ajustées en fonction de la qualité (AVAQ) varient grandement. Le CEEP émet des réserves quant au manque de transparence du modèle et à l'incertitude qui s'ensuit à l'égard des résultats du rapport cout/efficacité. Par conséquent, le CEEP croit que les résultats doivent être interprétés avec prudence puisqu'ils pourraient surestimer les bénéfices associés au pembrolizumab. Il conclut qu'il est fort improbable que le pembrolizumab soit considéré comme rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ par AVAQ et qu'une réduction considérable du prix serait requise.

En ce qui concerne l'analyse d'impact budgétaire, le CEEP considère que l'impact budgétaire estimé est important et note que le non-financement du cétuximab signifierait que le pembrolizumab remplacerait des traitements beaucoup moins coûteux pour le système de santé.

Le Comité examine en dernier lieu les commentaires transmis par le GCP, en particulier les facteurs concernant les traitements actuellement remboursés, la population admissible, la mise en œuvre, ainsi que la séquence d'administration et la priorité des traitements. Ces questions sont abordées en détail au tableau récapitulatif de l'annexe 1.

## 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'impact budgétaire du fabricant;
- les conseils des groupes d'orientation clinique et économique du PPEA;
- les observations d'un groupe de défense des intérêts des patients : le Life Saving Therapies Network (LSTN);
- les commentaires de cliniciens inscrits : deux exposés individuels d'un clinicien du Cross Cancer Institute et d'un clinicien du Princess Margaret Cancer Center (PMCC), et un exposé collectif de deux cliniciens d'Action Cancer Ontario;
- les commentaires du Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA.

Le Comité s'est également penché sur les commentaires au sujet de sa recommandation initiale transmis par :

- d'un groupe de cliniciens inscrits, Action Cancer Ontario;
- le GCP;
- le promoteur, Merck.

La recommandation initiale du CEEP préconisait le remboursement du pembrolizumab en monothérapie dans le traitement de première intention du CETC métastatique ou inopérable récidivant chez le patient dont la tumeur exprime PD-L1 ( $SCP \geq 1$ ), ou en combinaison avec la chimiothérapie à base de platine et de 5-FU quelle que soit l'expression de PD-L1, si les conditions suivantes étaient respectées : le rapport coût/efficacité devait être amélioré pour atteindre un niveau acceptable et la faisabilité de l'adoption (impact budgétaire) devait être abordée.

Selon la rétroaction obtenue au sujet de la recommandation initiale, le promoteur, le groupe de cliniciens inscrits (Action Cancer Ontario) et le GCP appuient cette recommandation. Le groupe de défense des intérêts des patients n'a émis aucune observation sur cette recommandation.

Après avoir examiné la rétroaction, la présidence et les membres du CEEP jugent que la recommandation initiale est admissible à la conversion rapide en recommandation finale et que son réexamen n'est pas nécessaire, car les parties prenantes sont unanimes quant à la population clinique dont il est question dans la recommandation initiale.

## Bénéfice clinique global

### Portée de la revue systématique du PPEA

L'examen de l'ACMTS vise à évaluer l'efficacité et l'innocuité du pembrolizumab en traitement de première intention du CETC métastatique ou inopérable récidivant en combinaison avec la chimiothérapie à base de platine et de 5-FU chez tous les patients sans égard à l'expression de PD-L1, et en monothérapie chez les patients dont les tumeurs expriment PD-L1 ( $SCP \geq 1$ ).

### Étude retenue : un essai multinational de phase III à devis ouvert (KEYNOTE-048), en cours.

La revue systématique de l'ACMTS comprend un essai multinational de phase III à devis ouvert (KEYNOTE-048) portant sur l'efficacité et l'innocuité du PEMB-mono ou du PEMB-chimio comparativement au CET-chimio chez les patients atteints d'un CETC métastatique ou inopérable récidivant considéré comme incurable au moyen de traitements locaux, et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour traiter la maladie métastatique. Les objectifs primaires de l'essai sont de comparer le PEMB-mono au CET-chimio et le PEMB-chimio au CET-chimio sur le plan de la SG et de la SSP chez tous les patients. Parmi les objectifs primaires additionnels, on souhaite faire les mêmes comparaisons pour les sous-ensembles de patients dont les tumeurs expriment PD-L1 selon un  $SCP \geq 1$  ou  $\geq 20$ .

Au total, 882 patients ont été répartis aléatoirement dans un rapport de 1:1:1 dans les trois groupes suivants : PEMB-mono (n = 301), PEMB-chimio (n = 281) et CET-chimio (n = 300). Pour les patients recevant le PEMB-chimio ou le CET-chimio, la chimiothérapie renfermait soit le carboplatine ou le cisplatine, selon le choix du chercheur avant la répartition aléatoire. Les patients assignés au PEMB-mono ou au PEMB-chimio ont reçu 200 mg de pembrolizumab par voie intraveineuse (IV) toutes les trois semaines jusqu'à la progression de la maladie, l'atteinte d'effets toxiques intolérables, la décision du médecin ou du patient d'arrêter le traitement, ou la fin des 35 cycles (24 mois), selon la première de ces éventualités. Les patients cliniquement stables dont le statut de la maladie n'était pas confirmé pouvaient continuer à recevoir le pembrolizumab jusqu'à ce que le statut de la maladie soit établi. Les patients répartis dans un groupe de chimiothérapie (PEMB-chimio ou CET-chimio) ont reçu le carboplatine (surface sous la courbe de 5 mg/m<sup>2</sup>) ou le cisplatine (100 mg/m<sup>2</sup>) toutes les trois semaines pendant six cycles. Les chercheurs déterminaient si les patients recevaient le carboplatine ou le cisplatine. Cette décision était prise avant la répartition aléatoire, mais les patients prenant le cisplatine au début de l'étude pouvaient passer au carboplatine.

La durée médiane des traitements de l'étude au moment de la deuxième analyse intermédiaire était de 3,5 mois pour le PEMB-mono, de 5,78 mois pour le PEMB-chimio et de 4,86 mois pour le CET-chimio.

Les patients admissibles sont des adultes (18 ans ou plus) atteints d'un carcinome épidermoïde de l'oropharynx, de la cavité orale, de l'hypopharynx ou du larynx confirmé par une analyse pathologique, récidivant ou métastatique et considéré comme incurable au moyen de traitements locaux. Les patients ayant des tumeurs primaires dans le nasopharynx ne sont pas admissibles. Les patients ne peuvent pas avoir reçu un traitement systémique antérieur pour la maladie récidivante ou métastatique, bien que le traitement systémique de la maladie localement avancée soit permis s'il a pris fin plus de six mois avant la visite de sélection. Les patients doivent avoir au moins une tumeur évaluable pour les critères RECIST (évaluation de la réponse au traitement des tumeurs solides) 1.1 et du tissu tumoral doit être disponible pour le test de PD-L1. L'admissibilité ne dépend toutefois pas de l'expression de PD-L1. Les patients atteints d'un cancer de l'oropharynx doivent avoir les résultats du test de l'expression de p16. Enfin, les patients doivent avoir un indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 ou de 1.

## Population étudiée : âge médian = 61 ans, caractéristiques au début de l'étude équilibrées

### PEMB-mono

Les données démographiques et les caractéristiques au début de l'étude sont généralement bien équilibrées entre les trois populations (IDT, SCP de PD-L1  $\geq 1$  et SCP de PD-L1  $\geq 20$ ) pour la comparaison entre le PEMB-mono et le CET-chimio.

Dans la population en IDT, la majorité des patients sont des hommes (85,0 %), et sont de race blanche (73,7 %) ou asiatique (18,6 %). L'âge médian des patients est de 61 ans, la plupart sont des fumeurs (15,6 %) ou d'anciens fumeurs (63,1 %) et ont un indice fonctionnel ECOG de 1 (60,9 %). La plupart des patients ont une maladie métastatique (69,7 %). Ils ont pour la plupart des tumeurs qui expriment PD-L1, et le score de proportion tumorale (SPT) de PD-L1 est fortement positif ( $\geq 50$  %) chez 22,1 % des patients, le SCP de PD-L1 est  $\geq 1$  chez 85,2 % des patients et  $\geq 20$  chez 42,2 % des patients. En ce qui concerne le virus du papillome humain, 78,4 % des patients n'en sont pas porteurs. Environ la moitié a reçu un traitement systémique antérieur, et il s'agit pour la plupart d'un platine et, pour une petite proportion, du cétuximab.

Dans la population en IDT, comparativement au groupe recevant le CET-chimio, le groupe recevant le PEMB-mono a une proportion plus faible d'hommes (83,1 % contre 87 %) et une proportion plus élevée de patients dont le SCP de PD-L1 est  $\geq 20$  (44,2 % contre 40,7 %) et atteints d'une maladie métastatique (71,8 % contre 67,7 %). Ces différences sont peu susceptibles d'avoir des répercussions sur la différence observée entre les traitements.

Le sous-groupe ayant un SCP de PD-L1  $\geq 1$  a des caractéristiques similaires à la population en IDT. Comparativement au groupe recevant le CET-chimio, le groupe recevant le PEMB-mono a une proportion plus faible d'hommes (83,1 % contre 86,3 %) et une proportion plus élevée de patients dont le SCP de PD-L1 est  $\geq 20$  (51,8 % contre 47,8 %) et atteints d'une maladie métastatique (69,6 % contre 65,9 %). Ces différences sont peu susceptibles d'avoir des répercussions sur la différence observée entre les traitements.

Dans le sous-groupe ayant un SCP de PD-L1  $\geq 20$ , la différence dans la proportion d'hommes entre les groupes est plus importante (78,2 % pour le PEMB-mono contre 88,5 % pour le CET-chimio). Dans le groupe du PEMB-mono, les patients sont plus jeunes (< 65 ans, 60,2 % contre 69,7 %), et une proportion plus faible est porteuse du VPH (18,0 % contre 23,0 %). La proportion de patients ayant une maladie métastatique est similaire (66,2 % contre 64,8 %). Ces différences sont peu susceptibles d'avoir des répercussions sur la différence observée entre les traitements.

## PEMB-chimio

Les données démographiques et les caractéristiques au début de l'étude sont généralement bien équilibrées entre les trois populations (IDT, SCP de PD-L1  $\geq 1$  et SCP de PD-L1  $\geq 20$ ) pour la comparaison entre le PEMB-chimio et le CET-chimio.

Dans la population en IDT, la majorité des patients sont des hommes (83,4 %), et sont de race blanche (73,3 %) ou asiatique (19,5 %). L'âge médian est de 61 ans, la plupart des patients sont des fumeurs (16,5 %) ou d'anciens fumeurs (62,1 %) et ont un indice fonctionnel ECOG de 1 (61,0 %). La plupart des patients ont une maladie métastatique (69,4 %). La plupart des patients ont des tumeurs qui expriment PD-L1, et le SPT de PD-L1 est fortement positif ( $\geq 50$  %) chez 22,9 % des patients, le SCP de PD-L1 est  $\geq 1$  chez 83,5 % des patients et  $\geq 20$  chez 42,4 % des patients. Pour ce qui est du VPH, 78,4 % des patients n'en sont pas porteurs. Environ la moitié a reçu un traitement systémique antérieur, et il s'agit pour la plupart d'un platine et, pour une petite proportion, du cétuximab (environ 6 %).

Dans la population en IDT, comparativement au groupe recevant le CET-chimio, le groupe recevant le PEMB-chimio a une proportion plus faible d'hommes (79,7 % contre 87,1 %) et une proportion plus élevée de patients ayant un SCP de PD-L1  $\geq 20$  (44,8 % contre 39,6 %) et atteints d'une maladie métastatique (71,8 % contre 67,3 %). Ces différences sont peu susceptibles d'avoir des répercussions sur la différence observée entre les traitements.

Le groupe ayant un SCP de PD-L1  $\geq 1$  a des caractéristiques semblables à celles de la population en IDT. Comparativement au groupe recevant le CET-chimio, le groupe recevant le PEMB-chimio a une proportion plus faible d'hommes (77,7 % contre 86,4 %) et une proportion plus élevée de patients ayant un SCP de PD-L1  $\geq 20$  (52,1 % contre 46,8 %) et atteints d'une maladie métastatique (71,5 % contre 65,5 %). Ces différences sont peu susceptibles d'avoir des répercussions sur la différence observée entre les traitements.

Dans le groupe ayant un SCP de PD-L1  $\geq 20$ , la différence dans la proportion d'hommes entre les groupes est plus importante (71,4 % pour le PEMB-chimio contre 87,3 % pour le CET-chimio). Dans le groupe recevant le PEMB-chimio, les patients sont plus jeunes ( $< 65$  ans, 61,1 % contre 70,0 %). La proportion de patients ayant une maladie métastatique est plus élevée (69,0 % contre 62,7 %). Ces différences sont peu susceptibles d'avoir des répercussions sur la différence observée entre les traitements.

## Principaux résultats quant à l'efficacité : amélioration statistiquement significative et d'importance clinique de la SG pour le PEMB-mono et le PEMB-chimio

Les principaux critères d'évaluation sont la SG et la SSP. Les critères d'évaluation secondaires sont la proportion de patients qui ne présentent pas de progression après 6 et 12 mois et le TRO (défini par la proportion de patients ayant une réponse globale, une réponse complète ou une réponse partielle selon les critères RECIST 1.1). Le TRO n'a pas fait l'objet d'une vérification d'hypothèse et ce critère n'a pas été ajusté en fonction de la multiplicité. La durée de la réponse est un critère d'évaluation exploratoire. Dans l'ensemble, l'essai KEYNOTE-048 présente 14 hypothèses pour l'analyse de l'efficacité primaire, lesquelles sont évaluées en comparant le PEMB-mono ou le PEMB-chimio au CET-chimio pour ce qui est des deux critères d'évaluation principaux, soit la SG et la SSP chez la population en IDT et chez les patients dont le SCP de PD-L1 est  $\geq 1$  ou  $\geq 20$ . La dépense alpha est contrôlée par un programme de tests qui comprend la vérification parallèle de six hypothèses et la vérification hiérarchique des autres hypothèses.

## PEMB-mono

Pour ce qui est de la SG dans la population en IDT, le PEMB-mono est non inférieur (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,85; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,71 à 1,03; P = 0,045 6), mais pas statistiquement supérieur au CET-chimio pour ce qui est de la survie lors de la deuxième analyse intermédiaire. Pour ce qui est de la SG des populations ayant un SCP de PD-L1  $\geq 1$  ou  $\geq 20$ , le PEMB-mono est statistiquement supérieur au CET-chimio lors de la deuxième analyse intermédiaire. Dans la population ayant un SCP de PD-L1  $\geq 1$ , le RRI de la SG est de 0,78 (IC à 95 % de 0,64 à 0,96; valeur de P = 0,008 55) et la SG médiane est de 12,3 mois (IC à 95 % de 10,8 à 14,9) pour le PEMB-mono comparativement à 10,3 mois (IC à 95 % de 9,0 à 11,5) pour le CET-chimio. Dans la population ayant un SCP de PD-L1  $\geq 20$ , le RRI de la SG est de 0,61 (IC à 95 % de 0,45 à 0,83; valeur de P = 0,000 74) et la SG médiane est de 14,9 mois (IC à 95 % de 11,6 à 21,5) pour le PEMB-mono comparativement à 10,7 mois (IC à 95 % de 8,8 à 12,8) pour le CET-chimio.

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux traitements pour ce qui est de la SSP dans les trois populations (IDT, SCP de PD-L1  $\geq 1$  et SCP de PD-L1  $\geq 20$ ). Pour ce qui est de la population ayant un SCP de PD-L1  $\geq 1$ , la SSP médiane est de 3,2 mois (IC à 95 % de 2,2 à 3,4) pour le PEMB-mono et de 5,0 mois (IC à 95 % de 4,8 à 4,8) pour le CET-chimio (RRI = 1,16; IC à 95 % de 0,96 à 1,39) dans l'analyse finale.

Pour ce qui est de l'analyse finale de la population en IDT, le TRO est de 16,9 % (IC à 95 % de 12,9 à 21,7) pour le PEMB-mono comparativement à 36,0 % (IC à 95 % de 30,6 à 41,7) pour le CET-chimio. Pour ce qui est de la population ayant un SCP de PD-L1  $\geq 1$ , le TRO est de 19,1 % (IC à 95 % de 14,5 à 24,4) pour le PEMB-mono comparativement à 34,9 % (IC à 95 % de 29,2 à 41,1) pour le CET-chimio. Quant à la population ayant un SCP de PD-L1  $\geq 20$ , le TRO est de 23,3 % (IC à 95 % de 16,4 à 31,4) pour le PEMB-mono comparativement à 36,1 % (IC à 95 % de 27,6 à 45,3) pour le CET-chimio.

La durée médiane de la réponse dans l'analyse finale chez les patients ayant un SCP de PD-L1  $\geq 1$  qui ont reçu le PEMB-mono et ont obtenu une réponse complète ou partielle est de 23 mois comparativement à 5,2 mois pour ceux ayant reçu le CET-chimio.

### PEMB-chimio

Pour ce qui est de la SG, le PEMB-chimio est statistiquement supérieur au CET-chimio dans les trois populations (IDT, SCP de PD-L1  $\geq 1$ , et SCP de PD-L1  $\geq 20$ ). Dans la deuxième analyse intermédiaire de la population en IDT, le RRI de la SG est de 0,77 (IC à 95 % de 0,63 à 0,93; valeur de P = 0,003 4), à l'avantage du PEMB-chimio. La SG médiane est de 13,0 mois (IC à 95 % de 10,9 à 14,7) pour le PEMB-chimio comparativement à 10,7 mois (IC à 95 % de 9,3 à 11,7) pour le CET-chimio. Dans l'analyse finale de la population ayant un SCP de PD-L1  $\geq 1$ , le RRI de la SG est de 0,65 (IC à 95 % de 0,53 à 0,80; valeur de P = 0,000 2) à l'avantage du PEMB-chimio. La SG médiane est de 13,6 mois (IC à 95 % de 10,7 à 15,5) pour le PEMB-chimio et de 10,4 mois (IC à 95 % de 9,1 à 11,7) pour le CET-chimio. Dans l'analyse finale de la population ayant un SCP de PD-L1  $\geq 20$ , le RRI de la SG est de 0,60 (IC à 95 % de 0,45 à 0,82; valeur de P = 0,000 44) à l'avantage du PEMB-chimio. La SG médiane est de 14,7 mois (IC à 95 % de 10,3 à 19,3) pour le PEMB-chimio et de 11,0 mois (IC à 95 % de 9,2 à 13,0) pour le CET-chimio.

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux traitements pour ce qui est de la SSP dans les trois populations (IDT, SCP de PD-L1  $\geq 1$ , et SCP de PD-L1  $\geq 20$ ). Dans l'analyse finale de la population en IDT, la SSP médiane est de 4,9 mois pour le PEMB-mono et de 5,1 mois pour le CET-chimio.

Dans la population en IDT, le TRO est de 35,6 % (IC à 95 % de 30,0 % à 41,5 %) pour le PEMB-chimio comparativement à 36,3 % (IC à 95 % de 30,7 % à 42,3 %) pour le CET-chimio. Le TRO de la population ayant un SCP de PD-L1  $\geq 1$  est de 36,4 % pour le PEMB-chimio comparativement à 35,7 % pour le CET-chimio. Quant à la population ayant un SCP de PD-L1  $\geq 20$ , le TRO est de 42,9 % pour le PEMB-chimio comparativement à 38,2 % pour le CET-chimio.

La durée médiane de la réponse chez les patients de la population en IDT qui ont reçu le PEMB-chimio et ont obtenu une réponse complète ou partielle est de 6,7 mois comparativement à 4,3 mois pour ceux ayant reçu le CET-chimio.

### Résultats rapportés par les patients : pas de différences significatives dans l'ensemble entre les groupes de traitement

Dans l'essai KEYNOTE-048, des résultats rapportés par les patients sont les critères d'évaluation secondaires prédéterminés. Il s'agit de la variation entre le début de l'étude et la semaine 15 du score de l'état de santé global ou de la QV du QLQ-C30 de l'EORTC et du délai avant la détérioration (DAD) du score de l'état de santé global ou de la QV du QLQ-C30 de l'EORTC, ainsi que du DAD du score de douleur et de déglutition du volet tête et cou du QLQ-H&N35 de l'EORTC. Il n'y a pas d'ajustement en raison des comparaisons multiples pour l'analyse des critères d'évaluation secondaires portant sur l'efficacité et sur la QV liée à la santé. Les critères d'évaluation exploratoires prédéterminés sont des analyses additionnelles des dimensions du QLQ-C30 et du QLQ-H&N35 de l'EORTC.

Il y a collecte de données sur les échelles de l'EORTC des cycles 1 à 4 du traitement, au cycle 6 (semaine 15), puis tous les deux cycles jusqu'à 30 jours après le traitement. Les résultats sont résumés pour le début de l'étude et la semaine 15, le cycle final prévu de la chimiothérapie. Un déclin de 10 points ou plus sur une échelle de 100 points représente une détérioration d'importance clinique. Dans l'ensemble, les mesures de la QV liée à la santé montrent une différence minimale entre les groupes dans les comparaisons, quel que soit le groupe.

### PEMB-mono

La QV mesurée et les symptômes ne diffèrent pas notablement entre les groupes au fil du temps et sont demeurés relativement stables. Le score moyen de l'état de santé global du QLQ-C30 de l'EORTC au début de l'étude est de 61,3 (ÉT de 21,60) sur une échelle de 100 points pour les patients qui reçoivent le PEMB-mono et de 59,7 (ÉT de 21,48) pour ceux qui reçoivent le CET-chimio. À la semaine 15, les moyennes sont de 64,7 (ÉT de 20,55) et de 62,6 (ÉT de 18,80), et la variation entre les moyennes des moindres carrés (MC) entre le début de l'étude et la semaine 15 est de 0,85 (IC à 95 % de -1,90 à 3,59) et de 0,60 (IC à 95 % de -2,19 à 3,40) pour le PEMB-mono et le CET-chimio, respectivement.

Le RRI du DAD du score de l'état de santé global ou de la QV du QLQ-C30 de l'EORTC est de 1,38 (IC à 95 % de 0,95 à 2,00) pour la comparaison entre le PEMB-mono et le CET-chimio. Le RRI du DAD de la sous-échelle de douleur du QLQ-H&N35 de l'EORTC est de 0,80 (IC à 95 % de 0,53 à 1,21) et celui de la sous-échelle de déglutition du QLQ-H&N35 de l'EORTC est de 1,26 (IC à 95 % de 0,85 à 1,88).

## PEMB-chimio

La QV et les symptômes ne diffèrent pas notablement entre les groupes au fil du temps et demeurent relativement stables. Au début de l'étude, le score moyen de l'état de santé global du QLQ-C30 de l'EORTC est de 62,2 (ÉT de 21,18) sur une échelle de 100 points pour les patients qui reçoivent le PEMB-chimio et de 60,0 (ÉT de 21,86) pour ceux qui reçoivent le CET-chimio. À la semaine 15, les moyennes sont de 64,6 (ÉT de 21,10) et de 63,3 (ÉT de 18,27), et la variation entre les moyennes des MC entre le début de l'étude et la semaine 15 est de 1,17 (IC à 95 % de -1,79 à 4,12) et de 0,77 (IC à 95 % de -2,22 à 3,76) pour le PEMB-chimio et le CET-chimio, respectivement.

Le RRI du DAD de l'état de santé global ou de la QV du QLQ-C30 de l'EORTC est de 1,37 (IC à 95 % de 0,94 à 2,00) pour la comparaison entre le PEMB-chimio et le CET-chimio. Le RRI du DAD de la sous-échelle de douleur du QLQ-H&N35 de l'EORTC est de 1,37 (IC à 95 % de 0,93 à 2,02) et celui de la sous-échelle de déglutition du même outil est de 1,05 (IC à 95 % de 0,69 à 1,59).

## Innocuité : effets toxiques maîtrisables

Presque tous les patients de chacun des trois groupes (PEMB-mono, PEMB-chimio et CET-chimio) ont présenté au moins un EIAT, quel que soit le grade. Les patients recevant le PEMB-mono ont généralement un profil d'innocuité favorable comparativement à ceux recevant le PEMB-chimio et le CET-chimio; en effet, les proportions d'EIAT de grade 3 à 5, d'EIAT graves et d'EI associés au traitement sont moins grandes dans ce premier groupe. Bien que l'incidence et la gravité des EI dans les groupes recevant le PEMB-chimio et le CET-chimio soient généralement similaires, une proportion plus élevée d'EIAT graves et d'EI graves associés au traitement a été observée avec le PEMB-chimio. Une proportion plus petite de patients a arrêté le pembrolizumab s'il était reçu en monothérapie (12,0 %) qu'en combinaison avec la chimiothérapie (17,0 %). De manière similaire, une proportion plus petite de patients a dû modifier la dose de pembrolizumab en raison d'un EI parmi ceux recevant le PEMB-mono que parmi ceux recevant le PEMB-chimio (38,7 % contre 57,6 %); les modifications de la dose comprennent la réduction, l'interruption ou l'arrêt du médicament). Dans le groupe recevant le CET-chimio, 27,5 % des patients ont arrêté le traitement et 83,6 % des patients ont dû modifier la dose en raison d'un EI.

## PEMB-mono

Les EIAT les plus courants, tous grades confondus, sont la fatigue (27,7 % des patients), l'anémie (21,0 %), la constipation (19,7 %) et l'hypothyroïdie (18,0 %). Les EI associés au traitement les plus courants sont la fatigue (14,3 % des patients), l'hypothyroïdie (13,0 %), les éruptions cutanées (8,3 %) et le prurit (7,0 %). Dans le groupe recevant le PEMB-mono, 54 % des patients ont présenté au moins un EI de grade 3 à 5. Les EI de grade 3 à 5 les plus courants sont l'anémie (4,7 %), l'hyponatrémie (5,7 %), la pneumonie (5,3 %) et la fatigue (3,0 %). Les EI graves (EIG) les plus courants sont la pneumonie (5,7 %) et l'hémorragie tumorale (3,0 %).

Vingt-cinq patients (8,3 %) ont présenté au moins un EI menant au décès. Les infections sont la cause la plus courante de décès (neuf patients, 3,0 %), suivies des troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux (quatre patients, 1,3 %) et des troubles cardiaques (trois patients, 1,0 %).

## PEMB-chimio

Les EIAT les plus courants, tous grades confondus, sont l'anémie (57,6 % des patients), la nausée (50,7 %), la constipation (37,0 %) et la fatigue (34,4 %). Les EI associés au traitement les plus courants sont l'anémie (48,2 % des patients), la nausée (44,9 %), la neutropénie (33,0 %) et la fatigue (30,4 %). Chez les patients recevant le PEMB-chimio, 84,8 % des patients ont présenté au moins un EI de grade 3 à 5 comparativement à 83,6 % de ceux recevant le CET-chimio. Les EI de grade 3 à 5 les plus courants sont l'anémie (24,6 %), la neutropénie (18,1 %), la diminution de la numération des neutrophiles (11,2 %) et l'inflammation des muqueuses (9,8 %). Les EIG les plus courants sont la neutropénie fébrile (5,8 %), la pneumonie (5,4 %) et l'anémie (5,1 %).

Trente-deux patients (11,6 %) ont présenté au moins un EI menant au décès. Les infections sont la cause la plus courante de décès (12 patients, 4,3 %), suivies des troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux (six patients, 2,2 %) et des troubles cardiaques (quatre patients, 1,4 %).

## CET-chimio

Les EIAT les plus courants sont la nausée (51,2 % des patients), l'anémie (46,0 %), l'hypomagnésémie (40,4 %) et les éruptions cutanées (38,7 %). Les EI associés au traitement les plus courants sont l'anémie (41,1 % des patients), la nausée (45,6 %), les éruptions cutanées (35,2 %) et l'hypomagnésémie (33,1 %). Les EI de grade 3 à 5 associés au traitement les plus courants sont la neutropénie (21,6 %), l'anémie (16,4 %), la diminution de la numération des neutrophiles (12,9 %) et la diminution de la numération leucocytaire et la thrombopénie (toutes deux à 9,1 %). Les EIG les plus courants sont la pneumonie (6,3 %), la neutropénie fébrile (4,9 %) et l'anémie (3,1 %).

Vingt-sept patients (9,4 %) ont présenté au moins un EI menant au décès. Les infections sont la cause la plus courante de décès (13 patients, 4,5 %), suivies des troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux (six patients, 2,1 %) et des troubles cardiaques (trois patients, 1,0 %).

### Limites : aucune donnée comparative directe avec le doublet de chimiothérapie à base de platine

L'essai KEYNOTE-048 compare le PEMB-mono ou le PEMB-chimio au CET-chimio, lequel n'est actuellement pas approuvé par Santé Canada chez cette population et n'est pas financé dans la plupart des provinces. Le GOC note que les doublets de chimiothérapie à base de platine (p. ex. cisplatine et 5-FU, carboplatine et 5-FU, ou carboplatine et paclitaxel) sont actuellement les traitements de première intention les plus courants pour les patients atteints d'un CETC métastatique ou inopérable récidivant au Canada. L'équipe des spécialistes de la méthodologie de l'ACMTS a préparé un résumé et effectué une évaluation critique d'une MR fournie par le promoteur qui compare le PEMB-mono et le PEMB-chimio à d'autres traitements, dont le doublet de chimiothérapie à base de platine. Deux ensembles d'analyses ont été menés : au moyen des populations en IDT pour tous les essais, et au moyen de la population ayant un SCP de PD-L1  $\geq 1$  de l'essai KEYNOTE-048 et des populations en IDT de tous les autres essais parce qu'une population choisie en fonction de l'expression de PD-L1 n'était pas disponible.

Les résultats donnent à penser que pour l'analyse utilisant la population ayant un SCP de PD-L1  $\geq 1$  de l'essai KEYNOTE-048, les estimations du RRI de la SG privilégient le PEMB-mono par rapport au platine combiné au 5-FU, et au cisplatine combiné au paclitaxel pour la plupart des points dans le temps à partir du sixième mois, bien que la différence disparaisse pour le cisplatine combiné au paclitaxel à des moments ultérieurs. Les estimations du RRI de la SG privilégient le PEMB-chimio par rapport au platine combiné au 5-FU dans la population en IDT pour la plupart des points dans le temps à partir du sixième mois. Le PEMB-chimio est privilégié par rapport au cisplatine combiné au paclitaxel dans les premiers points dans le temps (avant 18 mois), mais ce n'est pas le cas par la suite.

L'équipe des spécialistes de la méthodologie de l'ACMTS a cerné plusieurs limites dans la MR, notamment des préoccupations concernant l'hétérogénéité entre les populations des études, les données sur la SG incomplètes dans certains essais, et le fait que les données représentant la population ayant un SCP de PD-L1  $\geq 1$  ne soient disponibles que pour l'essai KEYNOTE-048. L'équipe note que les résultats de la MR doivent être interprétés avec prudence en tenant compte de ces limites. Le GOC croit qu'il serait raisonnable de généraliser l'effet du traitement du pembrolizumab en monothérapie ou en combinaison avec la chimiothérapie de l'essai KEYNOTE-048 aux patients recevant le doublet de chimiothérapie à base de platine de référence étant donné que le cétuximab combiné à la chimiothérapie s'est avéré plus efficace que le doublet de chimiothérapie à base de platine dans un essai de phase III.

### Besoin et fardeau de la maladie : besoin de traitements plus efficaces et tolérables

Au Canada, on estime que 5 400 personnes reçoivent un diagnostic de cancer de la tête et du cou chaque année et que 1 500 Canadiens en sont décédés en 2020. Environ de 90 % à 95 % des cancers de la tête et du cou sont des carcinomes épidermoïdes. La majorité des patients présentent une maladie métastatique (atteinte nodale régionale dans 43 % des cas et métastases à distance dans 10 % des cas). Au Canada, les traitements de première intention de référence du CETC métastatique ou inopérable récidivant sont le doublet de chimiothérapie à base de platine (le cisplatine combiné au 5-FU, le carboplatine combiné au 5-FU, ou le carboplatine combiné au paclitaxel). La SG médiane des patients suivant un régime combiné contenant un platine varie de 5,0 à 8,7 mois, selon les essais. Le CETC métastatique ou inopérable récidivant est associé à une morbidité importante et pose un défi thérapeutique en raison des options de traitement limitées.

### Commentaires de cliniciens inscrits : le PEMB-mono et le PEMB-chimio sont des options thérapeutiques importantes, le financement du test de PD-L1 est nécessaire

Au total, trois commentaires de cliniciens inscrits ont été fournis pour l'examen du pembrolizumab (Keytruda) dans le traitement de première intention du CETC métastatique ou inopérable récidivant en monothérapie ou en combinaison avec la chimiothérapie à base de platine et de 5-FU : deux exposés individuels d'un clinicien du Cross Cancer Institute et d'un clinicien du PMCC, et un exposé collectif de deux cliniciens d'Action Cancer Ontario. Tous les cliniciens conviennent que le pembrolizumab, avec ou sans

chimiothérapie, devrait être rendu accessible pour le traitement de première intention de tous les patients atteints d'un CETC métastatique ou inopérable récidivant. Les populations de patients présentant un intérêt particulier sont les patients ayant un SCP de PD-L1 < 1 ou > 20. Les cliniciens affirment que la décision d'ajouter la chimiothérapie au pembrolizumab dépend du SCP de PD-L1 du patient; en effet, les patients dont le SCP est supérieur à 1 pourraient être traités par le PEMB-mono, alors que ceux dont le SCP est inférieur à 1 pourraient être traités par le PEMB-chimio. Cependant, les cliniciens notent que les facteurs propres aux patients comme les comorbidités et l'âge devraient aussi être pris en compte au moment de choisir entre le PEMB-mono et le PEMB-chimio. Tous les cliniciens insistent sur l'importance de financer le test de PD-L1 puisqu'il permettrait de déterminer les patients admissibles au PEMB-mono, lequel pourrait limiter les effets toxiques de la chimiothérapie. Les contreindications au pembrolizumab ciblées par les cliniciens sont les maladies auto-immunes actives graves et les greffes d'organe plein. Les cliniciens décrivent les options de séquence possibles comme suit : si le PEMB-mono est prescrit en première intention, l'option de deuxième intention serait alors la chimiothérapie à base de platine. Si le PEMB-chimio est prescrit en première intention, l'option de deuxième intention serait alors une chimiothérapie sans platine. Les patients qui sont inadmissibles ou intolérants au traitement à base de platine pourraient recevoir le pembrolizumab ou le nivolumab, puisqu'il n'y a pas de données probantes privilégiant l'un ou l'autre de ces médicaments. Les cliniciens avancent que le retraitement par le pembrolizumab après la fin de la période de deux ans pourrait être envisagé; cependant, les données probantes à cet égard sont limitées. Bien qu'il n'y ait actuellement pas de données probantes sur l'arrêt du pembrolizumab avant la fin de la période de deux ans, le traitement peut être arrêté plus tôt en raison des effets toxiques ou selon le jugement clinique. Les cliniciens sont d'avis qu'une autre posologie pourrait être envisagée, mais qu'il est préférable de garder celle utilisée dans le cadre de l'essai clinique.

## Valeurs et attentes des patients

### Expérience des patients atteints d'un CETC : parmi les symptômes, la douleur et l'inconfort dans la région de la tête et du cou, la difficulté à respirer, la toux excessive, la difficulté à mastiquer et à avaler, et les répercussions négatives sur la vie sociale et le bien-être émotionnel

Un groupe de patients du LSTN a fourni des observations concernant le pembrolizumab dans le traitement du CETC. Selon les patients répondants, les symptômes courants du CETC sont la douleur et l'inconfort dans la région de la tête et du cou, la difficulté à respirer, la toux excessive, et la difficulté à mastiquer et à avaler la nourriture. De plus, ils soulignent leurs préoccupations concernant leur capacité à effectuer des tâches quotidiennes, les répercussions négatives sur leurs interactions sociales, et la détérioration de leur bien-être émotionnel (c.-à-d. anxiété, dépression, crises de panique et peur d'une récurrence). Le LSTN met l'accent sur le fait qu'un besoin non comblé existe pour les patients atteints d'un CETC au Canada en raison des options thérapeutiques limitées et du manque de soutien communautaire. Les traitements actuellement offerts aux patients sont le nivolumab, le méthotrexate, l'hydroxyurée, et le docétaxel en combinaison avec le cisplatine et le 5-FU, qui sont souvent associés à des effets secondaires importants qui peuvent nuire à la QV des patients.

### Valeurs, expériences et attentes des patients par rapport au traitement : amélioration de l'efficacité, du profil d'effets secondaires et de la QV

Trois patients indiquent avoir reçu le pembrolizumab. Les répondants décrivent le médicament comme étant extrêmement efficace pour maîtriser le cancer et indiquent que le traitement leur a offert une QV élevée et leur a permis de vivre normalement. Ils ne mentionnent aucun effet secondaire durant la prise du traitement et considèrent que le pembrolizumab a un profil d'effets secondaires acceptable. Ils notent également qu'ils étaient mieux à même d'effectuer leurs tâches quotidiennes et de mener une vie normale après le traitement par le pembrolizumab. On souligne que le pembrolizumab est moins intense et épuisant que les autres traitements actuellement offerts pour le CETC puisqu'il permet aux patients de reprendre leurs activités quotidiennes tout en suivant le traitement. Puisque le médicament a été offert par l'entremise d'un essai clinique, les patients soulignent que le pembrolizumab devrait être largement accessible aux patients atteints d'un CETC afin qu'un plus grand nombre d'entre eux puissent tirer profit de ce traitement. Dans l'ensemble, les patients souhaitent avoir de nouveaux traitements du CETC qui seront plus efficaces, qui auront un meilleur profil d'effets secondaires, qui amélioreront leur QV et qui offrent des options additionnelles.

## ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

Le pembrolizumab est administré pendant un maximum de 35 cycles de trois semaines à une dose de 200 mg. L'administration du médicament se fait par perfusion intraveineuse de 30 minutes par cycle. Chaque flacon de 100 mg coûte 4 400 \$, pour un coût total de 8 800 \$ par cycle. En traitement combiné, le pembrolizumab est offert en combinaison avec soit 100 mg/m<sup>2</sup> de cisplatine ou 500 mg de carboplatine pendant un maximum de six cycles de trois semaines en plus de jusqu'à six cycles de trois semaines de 4 000 mg/m<sup>2</sup> de 5-FU, pour un coût total de 9 701 \$ à 9 982 \$ par cycle de 21 jours.

Le promoteur a soumis une analyse coût/utilité comparant le pembrolizumab en monothérapie ou en traitement combiné, dans le traitement de première intention du CETC récidivant ou métastatique, au traitement à base de platine combiné au 5-FU, et au CET-

chimio. Le promoteur a soumis un modèle de survie partitionné à trois états qui utilise une approche par morceaux fondée sur les données de Kaplan-Meier et des courbes de survie paramétriques. Les trois états mutuellement exclusifs sont « sans progression », « progression de la maladie » et « décès ». Le temps passé dans chacun des états est fondé sur la modélisation directe des courbes de SG et de SSP, que le promoteur a extrapolées sur l'horizon temporel de l'analyse au moyen de méthodes paramétriques. Dans le modèle, le patient peut aussi arrêter le traitement, auquel point le coût du traitement n'est plus encouru. L'essai KEYNOTE-048 est la principale source des données sur l'efficacité du modèle. Puisque le traitement à base de platine et de 5-FU n'est pas pris en compte dans cet essai, et puisqu'il n'y a pas d'autres comparaisons directes, le promoteur a utilisé une MR polynomiale fractionnaire pour modéliser l'efficacité relative du pembrolizumab par rapport à celle du platine combiné au 5-FU. L'analyse du promoteur adopte la perspective d'un système public de soins de santé au Canada et s'inscrit dans un horizon temporel couvrant 15 ans.

Les principales limites suivantes ont été relevées :

- Le CET-chimio n'est pas un comparateur pertinent d'une perspective d'un système public de soins de santé canadien puisque le cétuximab n'est pas financé pour cette indication par les régimes d'assurance participants.
- L'approche choisie par le promoteur pour extrapoler la SG au-delà de l'essai KEYNOTE-048 a mené à un nombre irréaliste de patients vivants après 10 ans.
- L'analyse du scénario de référence du promoteur ne prévoit pas de diminution de l'effet du traitement.
- Le promoteur surestime le nombre de patients qui recevront un traitement subséquent.
- Le promoteur suppose que certains patients recevraient le cétuximab après leur traitement par le pembrolizumab. Or, puisque le cétuximab n'est pas financé dans la plupart des provinces et territoires pour cette indication, d'autres traitements subséquents (moins dispendieux) seraient offerts dans la pratique clinique canadienne.
- Le modèle Excel soumis par le promoteur est excessivement complexe. Cette transparence réduite du modèle a rendu la validation difficile. Par conséquent, l'ACMTS ne peut garantir que le modèle est exempt d'erreurs.

La nouvelle analyse de l'ACMTS comprend les changements suivants : le CET-chimio en tant que comparateur a été retiré; une fonction exponentielle a été utilisée pour extrapoler la SG; une diminution de l'effet du traitement sur cinq ans a été appliquée; le nombre de patients recevant un traitement subséquent a été réduit de 30 %; et le traitement subséquent par le cétuximab a été réattribué au platine combiné au 5-FU après le traitement par le pembrolizumab.

Selon les nouvelles analyses de l'ACMTS, le rapport coût/efficacité différentiel (RCED) du pembrolizumab en monothérapie comparativement au platine combiné au 5-FU dans le traitement des adultes atteints d'un CETC récidivant ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 (SCP  $\geq 1$ ) est de 131 260 \$ par AVAQ, alors que le RCED du pembrolizumab en traitement combiné comparativement au platine combiné au 5-FU chez tous les patients adultes atteints d'un CETC récidivant ou métastatique est de 162 165 \$ par AVAQ. Comme l'ACMTS n'a pas été en mesure de valider entièrement le modèle en raison de sa complexité excessive, le RCED pourrait surestimer la rentabilité du pembrolizumab, de sorte que les réductions de prix nécessaires présentées ci-après pourraient être sous-estimées. À un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ par AVAQ, une réduction du prix d'au moins 49 % est requise afin que le PEMB-mono soit rentable, alors que cette réduction est de l'ordre de 67 % pour le PEMB-chimio. À un seuil de disposition à payer de 100 000 \$ par AVAQ, les réductions requises sont d'au moins 19 % pour le PEMB-mono et de 37 % pour le PEMB-chimio.

## FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

### Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : impact budgétaire considérable et sous-estimé

La nouvelle analyse de l'ACMTS donne à penser que l'impact budgétaire soumis par le promoteur de l'introduction du pembrolizumab sur le marché est sous-estimé, puisque l'impact budgétaire sur trois ans de la nouvelle analyse de l'ACMTS est estimé à 151 370 606 \$.

Des questions ayant trait aux traitements financés, aux patients admissibles, à la mise en œuvre et à la séquence d'administration et à la priorité des traitements sont abordées à l'annexe 1.

## 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	D <sup>re</sup> Christine Kennedy, médecin de famille
D <sup>re</sup> Jennifer Bell, bioéthicienne	D <sup>r</sup> Christian Kollmannsberger, oncologue
D <sup>r</sup> Kelvin Chan, oncologue	Cameron Lane, patient
D <sup>r</sup> Winson Cheung, oncologue	D <sup>r</sup> Christopher Longo, économiste de la santé
D <sup>r</sup> Michael Crump, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D <sup>r</sup> Avram Denburg, oncologue-pédiatre	D <sup>re</sup> Marianne Taylor, oncologue
	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 de la personne suivante :

- La D<sup>re</sup> Maureen Trudeau, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de présidente du Comité.

Puisque la recommandation initiale du CEEP satisfait aux critères de conversion rapide en recommandation finale, un réexamen n'est pas nécessaire; il n'y a donc pas eu de délibérations ni de vote sur la recommandation finale.

### 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 divulguer les conflits d'intérêts au fur et à mesure. En ce qui concerne l'examen du pembrolizumab (Keytruda) dans le traitement du CETC, aucun membre n'est en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu, et conformément aux *Lignes directrices sur les conflits d'intérêts* du PPEA, aucun des 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 patients, 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.

### 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

L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques 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. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme

d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

**L'ACMTS** : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

**Financement** : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

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

Question du GCP	Recommandation du CEEP
<b>Traitements financés à l'heure actuelle</b>	
<p>Les traitements initiaux du CETC récidivant ou métastatique sont la monochimiothérapie ou la polychimiothérapie. Les traitements de première intention les plus couramment utilisés au Canada contre le CETC récidivant ou métastatique sont les platines combinés au 5-FU ou au docétaxel, ou le carboplatine combiné au paclitaxel. Le cétuximab avec ou sans chimiothérapie combinant le platine et le fluorouracile ou radiothérapie est une autre option pour ces patients. Les chimiothérapies sans platine et le nivolumab sont offerts aux patients qui présentent une intolérance importante ou des contre-indications aux chimiothérapies à base de platine.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Le GCP note que l'essai KEYNOTE-048 compare le pembrolizumab en monothérapie au pembrolizumab combiné au doublet à base de platine et de 5-FU et au cétuximab combiné au doublet à base de platine et de 5-FU. Le GCP souhaite aussi obtenir de l'information comparative sur le pembrolizumab par rapport aux chimiothérapies à base de platine.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Seules des comparaisons indirectes peuvent être faites entre le pembrolizumab en monothérapie ou le pembrolizumab en combinaison avec la chimiothérapie et les chimiothérapies à base de platine, car aucun essai à ce jour n'a comparé directement ces médicaments dans le traitement du CETC récidivant ou métastatique. Les résultats d'une MR fournie par le promoteur donnent à penser que pour l'analyse utilisant la population ayant un SCP de PD-L1 <math>\geq 1</math> de l'essai KEYNOTE-048, les estimations du RRI de la SG privilégient le pembrolizumab en monothérapie par rapport au platine combiné au 5-FU, et au cisplatine combiné au paclitaxel pour la plupart des points dans le temps à partir du sixième mois, bien que la différence disparaisse pour le cisplatine combiné au paclitaxel à des moments ultérieurs. Les estimations du RRI de la SG privilégient le pembrolizumab en combinaison avec la chimiothérapie par rapport au platine combiné au 5-FU dans la population en IDT pour la plupart des points dans le temps à partir du sixième mois. Le pembrolizumab en combinaison avec la chimiothérapie est privilégié par rapport au cisplatine combiné au paclitaxel aux premiers points dans le temps (avant 18 mois), mais pas pour les suivants. Le CEEP partage l'avis du GOC et de l'équipe des spécialistes de la méthodologie de l'ACMTS selon lequel, en raison des limites cernées dans la MR, les estimations de l'efficacité comparative doivent être interprétées avec prudence.</li> </ul> <p>Cependant, le CEEP croit que puisque le régime EXTREME améliore la survie et la réponse tumorale par rapport à la chimiothérapie à base de platine et de 5-FU, on s'attendrait à ce que les bénéfices sur la survie du pembrolizumab puissent être généralisés aux patients canadiens atteints d'un CETC récidivant ou métastatique recevant la chimiothérapie à base de platine de référence.</p>
<b>Population de patients admissibles</b>	
<p>Les patients suivants seraient-ils admissibles au traitement par le pembrolizumab en monothérapie et au pembrolizumab en combinaison avec la chimiothérapie :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>les patients ayant un indice fonctionnel ECOG de plus de 2?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>L'essai KEYNOTE-048 a admis les patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1. La plupart des patients de l'essai ont un indice fonctionnel ECOG de 1. Le GCP souligne qu'environ la moitié des patients vus dans la pratique clinique ont un indice</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• les patients ayant des métastases au SNC?</li> <li>• les patients atteints d'un cancer épidermoïde de la cavité sinusienne?</li> </ul>	<p>fonctionnel moins bon que celui des patients admis à l'essai KEYNOTE-048 (indice fonctionnel ECOG <math>\geq 2</math>). Il serait raisonnable d'offrir le pembrolizumab en monothérapie aux patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 2 ou plus lorsque ce dernier est associé à une maladie sous-jacente ou à des symptômes tumoraux.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'essai KEYNOTE-048 exclut les patients ayant des métastases au SNC actives connues ou une méningite carcinomateuse en raison du mauvais pronostic associé à ces maladies. Les patients présentant des métastases au SNC traitées efficacement étaient admissibles à l'essai. Il serait raisonnable de généraliser les résultats de l'essai KEYNOTE-048 aux patients atteints d'une maladie du SNC asymptomatique puisque les petites lésions ne requièrent pas nécessairement de traitement immédiat par une radiochirurgie stéréotaxique ou une radiothérapie, particulièrement si le fardeau de la maladie systémique est évident et doit être pris en charge.</li> <li>• Les patients atteints d'un cancer épidermoïde de la cavité sinusienne ont été exclus de l'essai KEYNOTE-048. Le traitement curatif et le traitement des métastases du cancer épidermoïde de la cavité nasale et des sinus paranasaux ainsi que du cancer du nasopharynx n'exprimant pas d'EBER correspond au traitement du CETC en général. La généralisation à cette population semble donc appropriée, comme l'estime le GOC.</li> </ul>
<p>Le GCP souhaite savoir si les patients atteints d'un CETC récidivant ou métastatique qui ne sont pas disposés à suivre un traitement local et qui ont entamé une chimiothérapie de première intention non curative, ou qui ne tolèrent pas le traitement, pourraient passer au pembrolizumab en traitement de première intention. Le cas échéant, le GCP souhaite avoir des précisions sur les types de traitements de première intention qui seraient applicables et savoir si le cétuximab combiné au platine et au 5-FU serait inclus.</p>	<p>Le CEEP convient avec le GOC qu'il serait raisonnable d'ajouter le pembrolizumab en monothérapie à une polychimiothérapie chez les patients qui ne sont pas disposés à recevoir un traitement local et qui ont entamé une chimiothérapie de première intention avant que l'accès au pembrolizumab soit financé. La polychimiothérapie devrait être à base de platine. Dans les rares cas où les patients ont commencé par le cétuximab combiné au platine et au 5-FU, un passage au pembrolizumab en combinaison avec la chimiothérapie serait raisonnable. Les patients atteints d'un CETC récidivant ou métastatique qui sont intolérants ou qui ne répondent pas à la chimiothérapie à base de platine de première intention devraient se voir offrir le nivolumab.</p>
<p>Le GCP remarque que les patients atteints d'un CETC et ayant subi une récurrence dans les six mois suivant un traitement à base de platine néoadjuvant ou adjuvant potentiellement curatif visant les tumeurs malignes localement avancées peuvent recevoir le nivolumab (un autre inhibiteur de PD-1) et souhaite savoir si le pembrolizumab pourrait être utilisé de la même manière malgré l'exclusion de ces patients de l'essai. Le GCP ne sait pas si cette population serait admissible d'après la formulation de la demande de remboursement.</p>	<p>L'essai KEYNOTE-048 exclut les patients qui ont subi une récurrence dans les six mois suivant un traitement à base de platine néoadjuvant ou adjuvant potentiellement curatif ou qui ont reçu un traitement systémique pour une maladie métastatique ou avancée. Comme le nivolumab est offert dans la plupart des provinces et territoires à cette population de patients, il serait l'option à privilégier dans ce contexte.</p>
<p>Le GCP est aussi préoccupé par la possibilité de dérive d'indication aux :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• patients qui ont déjà reçu une immunothérapie ou une chimiothérapie non curative</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les résultats de l'essai KEYNOTE-048 concernent le traitement de première intention de la maladie récidivante ou métastatique; comme le mentionne le GOC, il n'y a pas suffisamment de données probantes pour les extrapoler au traitement de deuxième intention ou d'intention ultérieure si le patient a déjà été traité par une chimiothérapie ou une immunothérapie.</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• patients atteints d'une maladie localement ou régionalement avancée (en traitement néoadjuvant ou adjuvant).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'essai KEYNOTE-048 comprend des patients atteints d'une maladie récidivante ou métastatique et le traitement administré est à visée palliative. À l'instar du GOC, le CEEP estime que les résultats de l'essai KEYNOTE-048 ne sont pas généralisables au contexte du traitement curatif des patients atteints d'une maladie localement ou régionalement avancée.</li> </ul>
<b>Mise en œuvre</b>	
<p>La dose proposée du pembrolizumab dans le traitement du CETC est de 200 mg. Même si une dose fixe permettrait de réduire au minimum le gaspillage de médicaments, le GCP cherche à obtenir des précisions sur la posologie selon le poids (soit 2 mg/kg jusqu'à concurrence de 200 mg), compte tenu du coût élevé d'une dose fixe par rapport à une dose basée sur le poids, chez les patients pesant moins de 100 kg. Le GCP a aussi trouvé des données émergentes sur une posologie de 400 mg toutes les six semaines. Il note qu'une évaluation d'une technologie de l'ACMTS donne à penser que la posologie selon le poids du pembrolizumab et la posologie fixe correspondante ont des effets similaires. Le GCP souhaite obtenir une recommandation sur le caractère approprié de cette posologie (c.-à-d. 400 mg ou 4 mg/kg jusqu'à concurrence de 400 mg toutes les six semaines).</p>	<p>Le Comité reconnaît que, bien que l'essai KEYNOTE-048 évalue le pembrolizumab à une posologie de 200 mg toutes les trois semaines pendant un maximum de deux ans (maximum de 35 cycles), il n'y a pas de données probantes selon lesquelles la dose de 200 mg est meilleure à celle de 2 mg/kg (la dose utilisée dans les essais initiaux sur le pembrolizumab). Pour de nombreux patients, la posologie fixe est associée à une dose et à des coûts supérieurs. Par conséquent, le CEEP partage l'avis du GOC selon lequel il serait raisonnable que le pembrolizumab soit administré à une dose de 2 mg/kg jusqu'à concurrence de 200 mg (une posologie fixe maximale de 200 mg). Qui plus est, le CEEP et d'accord avec le GOC pour dire que des données probantes émergentes appuient une posologie de rechange pour le pembrolizumab de 400 mg toutes les six semaines; cependant, les données probantes sont actuellement insuffisantes pour orienter une recommandation sur l'utilisation d'une posologie fondée sur le poids de 4 mg/kg jusqu'à concurrence d'une posologie fixe maximale de 400 mg toutes les six semaines dans la présente population cible.</p>
<p>Le GCP souhaite obtenir de l'information sur l'arrêt du traitement d'après l'énoncé suivant de l'essai KEYNOTE-048 : le traitement est administré « toutes les 3 semaines jusqu'à la progression de la maladie, l'atteinte d'effets toxiques intolérables, la décision du médecin ou du participant d'y mettre fin, ou la fin des 35 cycles, selon la première de ces éventualités ».</p>	<p>Dans l'essai KEYNOTE-048, il était possible de poursuivre le traitement après une progression initiale observée à la radiographie jusqu'à ce qu'une nouvelle évaluation de la tumeur quatre semaines plus tard confirme la progression de la maladie. Les patients qui attendaient une confirmation radiologique de leur progression pouvaient poursuivre le traitement à la discrétion du chercheur si leur état clinique était stable. Le CEEP comme le GOC estiment que les paramètres établis pour l'arrêt du traitement dans l'essai KEYNOTE-048 sont raisonnables et reflètent la pratique clinique.</p>
<p>Pour les patients qui ne tolèrent pas le pembrolizumab en combinaison avec la chimiothérapie, le GCP souhaite savoir si le pembrolizumab en monothérapie pourrait être une option avant de décider d'arrêter le traitement.</p>	<p>Le pembrolizumab pourrait être poursuivi en monothérapie si la chimiothérapie doit être arrêtée en raison d'une intolérance alors que le patient tire profit du traitement et que l'on considère qu'il est susceptible de continuer à en tirer profit. Dans l'essai KEYNOTE-048, la réduction ou l'arrêt d'un seul agent était approprié si le chercheur estimait que les effets toxiques étaient clairement associés à l'un des médicaments de l'étude.</p>
<p>Le GCP souhaite aussi savoir si les données probantes sont généralisables :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• à tout schéma de base de chimiothérapie</li> <li>• à l'utilisation concomitante avec la radiothérapie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bien que l'essai KEYNOTE-048 n'a pas évalué le pembrolizumab en combinaison avec le carboplatine et le paclitaxel, les résultats de l'essai peuvent être généralisés au pembrolizumab dans ce schéma ou en combinaison avec d'autres doublets d'agents à base de platine (carboplatine et 5-FU, paclitaxel et cisplatine) couramment utilisés dans le traitement du CETC. La plupart des cliniciens considéreraient le platine combiné au 5-FU, et le carboplatine combiné au paclitaxel comme étant interchangeables dans la prise en charge du CETC.</li> <li>• Comme l'utilisation concomitante de la radiothérapie n'était pas autorisée dans l'essai KEYNOTE-048, le CEEP et le GOC jugent qu'il n'y a pas de données pour appuyer le caractère généralisable du</li> </ul>

	bénéfice du traitement aux patients recevant une radiothérapie concomitante.
Y a-t-il des données probantes et des recommandations concernant les patients qui seraient les plus susceptibles de tirer profit du pembrolizumab en combinaison avec la chimiothérapie dans le traitement du CETC récidivant ou métastatique?	À l'instar du GOC, le CEEP estime qu'au-delà de la tendance selon laquelle le bénéfice du pembrolizumab en monothérapie est plus grand à mesure que le SCP augmente, il n'y a pas de données probantes solides pour définir les patients qui sont les plus susceptibles de tirer profit du pembrolizumab en monothérapie par rapport au pembrolizumab en combinaison avec la chimiothérapie.
À quelle fréquence faudrait-il vérifier s'il y a progression de la maladie chez les patients recevant le pembrolizumab dans le traitement du CETC récidivant ou métastatique, et au moyen de quels tests?	Le GOC indique que la réponse au traitement est idéalement déterminée par l'évaluation des changements aux symptômes et signes cliniques et aux examens d'imagerie. Les signes et symptômes sont surveillés régulièrement dans le cadre des soins cliniques, habituellement lors de chaque visite d'administration du traitement (toutes les trois ou quatre semaines). Quant à l'examen d'imagerie, il devrait être effectué au moins toutes les 12 semaines. Dans l'essai KEYNOTE-048, l'imagerie et la mesure de la tumeur étaient effectués au début de l'étude, à la semaine 9, puis toutes les 6 semaines au cours de la première année, et toutes les 9 semaines au cours de la deuxième année, jusqu'à la progression de la maladie d'après l'examen radiographique. La tomodensitométrie est la méthode à privilégier, mais l'imagerie par résonance magnétique peut aussi être utilisée.
Y a-t-il des données probantes portant sur l'éventualité que certains groupes de patients puissent arrêter le pembrolizumab après moins de deux ans (35 cycles), par exemple ceux qui parviennent à une réponse complète?	Il n'y a pas de données probantes suffisantes permettant de définir une situation clinique dans laquelle des patients pourraient arrêter le pembrolizumab après moins de deux ans. Cependant, le CEEP convient avec le GOC que, malgré ce manque de données, il serait raisonnable d'arrêter le pembrolizumab après moins de deux ans chez les patients qui parviennent à une réponse complète, comme on le fait souvent dans la pratique clinique et comme l'autorisait l'essai KEYNOTE-048. Cependant, si ces patients présentent une progression de la tumeur, un deuxième traitement par le pembrolizumab devrait être envisagé puisqu'ils n'ont pas démontré de résistance au médicament.
<b>Ordre et priorité des traitements</b>	
Le GCP souhaite obtenir de l'information sur les circonstances qui justifieraient l'usage privilégié du pembrolizumab en monothérapie par rapport au pembrolizumab en chimiothérapie et aux autres traitements de référence, y compris sur les facteurs propres aux patients qui influent sur la décision de combiner la chimiothérapie au pembrolizumab.	L'indication de Santé Canada pour le pembrolizumab en monothérapie vise le traitement de première intention du CETC métastatique ou inopérable récidivant chez les adultes dont les tumeurs expriment le PD-L1 selon un SCP $\geq 1$ déterminé par un test validé. Le CEEP et le GOC estiment que la monothérapie serait le choix à privilégier pour la plupart des patients. Les circonstances cliniques dans lesquelles le pembrolizumab en combinaison avec la chimiothérapie serait préférable seraient celles d'une maladie métastatique symptomatique ou qui touche un organe critique exigeant une forte probabilité de réponse tumorale au traitement. Ce traitement serait également indiqué chez les patients dont les tumeurs présentent un SCP $< 1$ ou inconnu. Les patients qui présentent des contre-indications à l'immunothérapie par le pembrolizumab seraient traités par le doublet de chimiothérapie à base de platine.
Y a-t-il des situations cliniques dans lesquelles il serait approprié de poursuivre le pembrolizumab au-delà de la période de deux ans (35 cycles)?	Il n'y a actuellement pas de données provenant de l'essai KEYNOTE-048 qui appuient le traitement par le pembrolizumab au-delà de la période de deux ans (35 cycles). Cependant, dans de rares situations cliniques où il y a un retard important de la réponse clinique, le clinicien traitant peut envisager cette approche.
Le GCP souhaite obtenir de l'information sur le choix des chimiothérapies ultérieures, à base de platine et sans platine.	Le CEEP n'est pas en mesure d'émettre une recommandation éclairée sur la séquence optimale des traitements offerts après une progression durant le traitement de première intention par le pembrolizumab en

	<p>monothérapie ou en combinaison avec la chimiothérapie. Il n'a pas examiné de données probantes sur cette situation clinique. Cependant, il reconnaît que les provinces devront aborder cette question au moment de mettre en œuvre le remboursement du pembrolizumab en monothérapie ou en combinaison avec la chimiothérapie et note qu'une approche nationale pour élaborer des lignes directrices de pratique clinique sur la séquence des traitements serait utile.</p>
<p><b>Test diagnostique compagnon</b></p>	
<p>Le GCP souhaite obtenir des clarifications sur l'éventuelle exigence relative au test de détection de <i>p16</i> en lien avec l'admissibilité au pembrolizumab.</p>	<p>L'examen immunohistochimique des tumeurs du CETC pour détecter l'expression de <i>p16</i> est pertinent dans le diagnostic et le pronostic du cancer de l'oropharynx localisé pour lequel on envisage un traitement curatif; cependant, il n'est actuellement pas validé à titre de biomarqueur pronostique ou prédictif du CETC récidivant ou métastatique. Par conséquent, il n'y a pas lieu d'exiger un test pour cette population.</p>

5-FU = 5-fluorouracile; CEEP = Comité d'experts en examen du PPEA; CETC = carcinome épidermoïde de la tête et du cou; EBER = petit ARN codé par le virus d'Epstein-Barr; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; GCP = Groupe consultatif provincial; GOC = groupe d'orientation clinique; IDT = intention de traiter; MR = méta-analyse en réseau; PD-1 = protéine à mort cellulaire programmée; PD-L1 = ligand 1 de la protéine à mort cellulaire programmée; RRI = rapport des risques instantanés; SCP = score combiné positif; SG = survie globale; SNC = système nerveux central